

POSITION PAPER

NUOVE EVIDENZE SULL'USO DEI MULTIVITAMINICI E MULTIMINERALI e sensibilizzazione alle carenze nutrizionali nella popolazione over 50

**Roberto Bernabei
Francesco Bovenzi
Michele Carruba
Francesco Cognetti
Claudio Cricelli
Francesco Carlo Gamaleri
Matteo Piovella**

Con il patrocinio di



Federazione Ordini
Farmacisti Italiani



VDA Net srl

Autori e membri del Gruppo di Studio Multidisciplinare che ha curato il progetto:

Roberto Bernabei

Direttore del Dipartimento di Geriatria, Neuroscienze ed Ortopedia del Policlinico Gemelli di Roma e Presidente di Italia Longeva

Francesco Bovenzi

Presidente ANMCO – Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri

Michele Carruba

Direttore del Centro Studi e Ricerche sull'Obesità dell'Università degli Studi di Milano

Francesco Cognetti

Direttore del Dipartimento Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale Regina Elena di Roma

Claudio Cricelli

Presidente SIMG – Società Italiana di Medicina Generale

Francesco Carlo Gamaleri

Consiglio Direttivo Ordine dei Farmacisti delle Province di Milano, Lodi e Monza Brianza, delegato da

Andrea Mandelli

Presidente FOFI – Federazione Ordini Farmacisti Italiani

Matteo Piovella

Presidente SOI – Società Oftalmologica Italiana

Pubblicazione realizzata grazie al supporto incondizionato di



Ideazione e coordinamento



Progetto editoriale



Si ringraziano per la collaborazione nella realizzazione del progetto: Domenico Giorgio Cassarà, consulente scientifico e Luigia Atorino, medical writer che ha raccolto i contributi del Gruppo di Studio Multidisciplinare, offrendo un supporto alla stesura dei testi

INDICE

| | |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PREMESSA | 5 |
| EXECUTIVE SUMMARY..... | 6 |
| LE CARENZE NUTRIZIONALI | 9 |
| La malnutrizione negli anziani | 10 |
| L'epidemiologia della malnutrizione nei soggetti anziani | 12 |
| Gli stati subcarenziali | 13 |
| La gestione delle problematiche relative a dieta scorretta e carente | 13 |
| IL RUOLO DELL'INTEGRAZIONE..... | 15 |
| I meccanismi biochimici e biologici alla base degli effetti preventivi | 15 |
| L'integrazione negli anziani | 18 |
| L'INTEGRAZIONE MULTIVITAMINICA MULTIMINERALE..... | 20 |
| La sicurezza | 20 |
| L'efficacia nella prevenzione delle patologie cronico-degenerative: | 22 |
| oncologiche | 22 |
| cardiovascolari | 27 |
| oftalmiche | 32 |
| neurodegenerative | 38 |
| L'INTEGRAZIONE: LA REGOLAMENTAZIONE..... | 40 |
| L'OPINIONE DEGLI ESPERTI..... | 42 |

PREMESSA

Il concetto di stretta correlazione tra stili di vita e mantenimento dello stato di salute e del benessere è oramai consolidato e, negli ultimi anni, sta notevolmente aumentando l'interesse di medici, farmacisti e operatori sanitari a vario livello per il ruolo che l'adozione di comportamenti sani, principalmente alimentazione corretta, attività fisica moderata, astensione dal consumo di tabacco e uso moderato di alcool, può avere nella prevenzione di patologie croniche degenerative dell'adulto e dell'anziano.

Evidenze dalla ricerca di base hanno indagato i potenziali meccanismi dei nutrienti nella riduzione delle principali malattie croniche e studi osservazionali hanno creato le basi per ulteriori indagini.

Le indicazioni emerse dai diversi studi pubblicati in letteratura hanno fornito un quadro complesso, che ha sollevato numerosi interrogativi in merito all'integrazione.

Per rispondere ad alcuni di questi interrogativi, il National Institutes of Health (NIH) negli Stati Uniti ha avviato, a partire dal 1997, lo studio Physicians' Health Study II (PHS II), un importante trial randomizzato e controllato (RCT) indipendente di lunga durata. Tale studio, che ha coinvolto più di 14mila medici americani, ha valutato l'efficacia di un integratore multivitaminico multiminerale (MVM) completo nella prevenzione delle più diffuse patologie dell'età adulta. I primi risultati dello studio su endpoint oncologici e cardiovascolari (CV) sono stati pubblicati di recente su JAMA (1,2). Saranno pubblicati a breve anche i dati relativi alle patologie oftalmiche e degenerative cognitive.

Prendendo spunto dai primi risultati di PHS II, che ha lanciato messaggi rilevanti nel campo della nutrizione e dell'integrazione, un Gruppo di Studio Multidisciplinare di esperti italiani appartenenti sia alle aree specialistiche direttamente coinvolte nel trial sia ad aree trasversali, si è assunto l'impegno di valutare l'impatto che le evidenze emer-

se dal trial del NIH hanno rispetto alla pratica clinica e di automedicazione del nostro contesto nazionale, prendendo in esame le problematiche legate alle carenze nutrizionali e il tema dell'integrazione alimentare. Il presente documento è il risultato del lavoro di questo Board, in cui si sintetizzano i dati attualmente disponibili su integrazione con vitamine e minerali e ruolo della stessa nelle strategie di mantenimento dello stato di salute e della prevenzione a tutte le età con particolare focus sull'Healthy Aging.

L'obiettivo ambizioso è di offrire a tutti i professionisti che erogano assistenza sanitaria e che sono impegnati nella prevenzione e cura, uno strumento di aggiornamento pratico, sintetico ed evidence-based, che intende promuovere la diffusione di informazioni corrette su alimentazione e integrazione nella popolazione generale e, in particolare, negli adulti e negli anziani, al fine di migliorare le capacità di counseling del medico e del farmacista relative a stili di vita corretti e ad eventuali apporti nutrizionali integrativi adeguati, laddove necessario.

Bibliografia

- 1) Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, Schvartz M, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA. 2012 Nov 14;308(18): 1871-80.
- 2) Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, Schvartz M, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2012 Nov 7;308(17):1751-60.

VDA Net srl

EXECUTIVE SUMMARY

L'invecchiamento della popolazione

che, in alcuni Paesi tra cui l'Italia, è particolarmente rilevante sia per entità sia per rapida evoluzione del fenomeno, rappresenta, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), un indicatore positivo del successo dei relativi Sistemi Sanitari e di Welfare ma costituisce, al tempo stesso, una nuova sfida di ordine sociale, culturale ed economico. Sono, infatti, necessari riassetti dei sistemi previdenziali ed economico-sociali per far fronte alle necessità emergenti delle società che "progrediscono in età". Inoltre, deve essere promossa una nuova cultura: gli anziani non devono rappresentare target passivi di provvedimenti di carattere prevalentemente assistenziale, ma essere attivamente coinvolti, attraverso l'educazione, all'adozione di abitudini sane, in un processo di miglioramento della qualità della vita per un Healthy and Active Aging. Solo così sarà possibile migliorare la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) allungando in maniera significativa lo stato di salute della popolazione e ritardando l'ingresso della popolazione nella fase di cronicità e di "fragilità" che rappresentano un capitolo importante di spesa.

Tra gli obiettivi specifici del SSN vi è oggi quello di investire in settori strategici quali la prevenzione. La prevenzione, infatti, è considerata il migliore

approccio a qualsiasi condizione patologica, poiché consente una gestione molto meno aggressiva ed economicamente sostenibile della malattia.

E prevenire significa, in primo luogo, diffondere le conoscenze acquisite sui vantaggi per la salute derivanti dall'adozione di corretti stili di vita.

Analizzando le caratteristiche delle popolazioni più longeve al mondo, dove invecchiamento è sinonimo di salute, si evince come queste siano accomunate da stili di vita caratterizzati da attività fisica quotidiana per lo meno moderata, integrazione sociale e corretta alimentazione. L'adozione di tali paradigmi è associata a notevole diminuzione dell'incidenza di patologie cardiovascolari e



Bibliografia

- 1) Baker H. Nutrition in Elderly: an overview. *Geriatrics* 2007; 62: 28-31
- 2) Fletcher RH, Fairfield KM. Vitamins for chronic disease prevention in adults: clinical applications. *JAMA* 2002 Jun 19;287(23):3127-9.
- 3) Misra D, Booth SL, Tolstykh I, Felson DT, Nevitt MC, Lewis CE, Torner J, Neogi T. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am J Med.* 2013 Mar;126(3):243-8.
- 4) O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B12 status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr.* 2012 Dec 14;108(11):1948-61.. Epub 2012 Oct 19.
- 5) Peterson A, Mattek N, Clemons A, Bowman GL, Burachio T, Kaye J, Quinn J. Serum vitamin D concentrations are associated with falling and cognitive function in older adults. *J Nutr Health Aging.* 2012 Oct;16(10):898-901..
- 6) Boersma D, Demontiero O, Mohtasham Amiri Z, Hassan S, Suarez H, Geisinger D, Suriyaarachchi P, Sharma A, Duque G. Vitamin D status in relation to postural stability in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2012 Mar;16(3):270-5.
- 7) Yusof AS, Isa ZM, Shah SA. Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a systematic review of cohort studies (2000-2011). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(9):4713-7.
- 8) Ruano C, Henriquez P, Martínez-González MÁ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Sánchez-Villegas A. Empirically Derived Dietary Patterns and Health-Related Quality of Life in the SUN Project. *PLoS One.* 2013 May 1;8(5):e61490.
- 9) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martí-VDA Net srl

neoplastiche, le quali rappresentano la principale causa di morte nei Paesi occidentali. L'attività fisica regolare esercita numerosi benefici, molti dei quali potenziano gli effetti della dieta in termini di massa muscolare e outcome funzionali (1).

In Italia, il Ministero della Salute ha definito i principali determinanti della salute, inserendo ai primi posti le corrette abitudini alimentari. Un regime dietetico adeguato ed equilibrato, infatti, non solo garantisce un apporto di nutrienti ottimale, in grado di soddisfare il fabbisogno energetico dell'organismo, ma potrebbe svolgere un ruolo protettivo nei confronti di gravi patologie dell'età avanzata.

Un regime alimentare corretto, per garantire tali benefici, dovrebbe – secondo quanto indicato dallo stesso Ministero della Salute – essere ricco in fibre e comprendere tre o più porzioni di grano e cereali integrali, calcio, vitamina D e B12, cinque o più porzioni di frutta e verdura e prodotti caseari, due o più porzioni di proteine, mentre andrebbe ridotto il consumo di grassi saturi. Il tutto nell'ambito di un apporto calorico non eccessivo studiato secondo le esigenze dell'individuo.

Definiti anche micronutrienti, in quanto nutrienti necessari anche in piccola quantità, le vitamine e i minerali sono tra le sostanze fondamentali per il mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale dell'organismo.

Livelli sub-ottimali di vitamine e minerali, anche

molto superiori a quelli responsabili delle classiche sindromi da carenza (ad esempio, xeroftalmia, scorbuto, pellagra, beri-beri), rientrerebbero nei fattori di rischio per alcune malattie croniche (2).

Sempre maggiori evidenze scientifiche supportano, infatti, l'associazione tra deficit di micronutrienti e incidenza di specifiche condizioni nella popolazione adulta e anziana, quali obesità, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari e metaboliche, diabete tipo 2, cataratta, degenerazione maculare senile, demenza senile, osteoporosi e alcune neoplasie (3-7).

In questa direzione vanno anche i risultati dei numerosi studi progettati per valutare gli effetti della dieta mediterranea sulla salute: un regime alimentare di tipo mediterraneo è apparso strettamente associato alla riduzione dell'incidenza di malattie cardiovascolari, neoplasie e altre patologie gravi legate all'età (8-16).

Secondo i dati di letteratura più recenti, l'idonea combinazione, qualitativa e quantitativa, di cereali, legumi, ortaggi, frutta fresca e secca, olio vergine di oliva, prodotti della pesca e fra le bevande alcoliche, il vino, permette di prevenire le inadeguatezze nutrizionali per eccesso e per difetto e fornisce componenti alimentari e micronutrienti dotati di elevati effetti protettivi nei riguardi delle malattie cronico-degenerative, grazie alle loro proprietà antiossidanti e di efficientamento del sistema immunitario (17).

- nez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
- 10) Pounis G, Costanzo S, di Giuseppe R, de Lucia F, Santimone I, Sciarretta A, Barisciano P, Persichillo M, de Curtis A, Zito F, Di Castelnuovo AF, Sieri S, Benedetta Donati M, de Gaetano G, Iacoviello L. Consumption of healthy foods at different content of antioxidant vitamins and phytochemicals and metabolic risk factors for cardiovascular disease in men and women of the Moli-sani study. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Feb;67(2):207-13.
- 11) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Which diet for an effective cardiovascular prevention? *Arch Chest Dis.* 2012 Jun;78(2):60-5
- 12) Hoevenaer-Blom MP, Nooyens AC, Kromhout D, Spijkerman AM, Beulens JW, van der Schouw YT, Bueno-de-

- Mesquita B, Verschuren WM. Mediterranean Style Diet and 12-Year Incidence of Cardiovascular Diseases: The EPIC-NL Cohort Study. *PLoS One.* 2012;7(9):e45458.
- 13) Buckland G, Travier N, Cotter V, González CA, Luján-Barroso L, Agudo A, Trichopoulos A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, May A, Bueno-de-Mesquita HB, Bvan Duijnhoven FJ, Key TJ, Allen N, Khaw KT, Wareham N, Romieu I, McCormack V, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Amiano P, Barricarte A, Rodríguez L, Sanchez MJ, Chirilaque MD, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Olsen A, Manjer J, Wirfält E, Hallmans G, Johansson I, Lund E, Hjärtåker A, Skeie G, Vergnaud AC, Norat T, Romaguera D, Riboli E. Adherence to the Mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into VDA Net srl

In definitiva, una sana alimentazione e corretti stili di vita sono alla base del nostro benessere e della nostra salute e possono svolgere un ruolo chiave nel prevenire patologie croniche.

Di norma, un'alimentazione corretta ed equilibrata è in grado di fornire tutti gli elementi necessari al mantenimento di un buono stato di salute e mette al sicuro da rischi di carente apporto di nutrienti.

Tuttavia, in situazioni in cui l'introduzione con la dieta di alcuni nutrienti non è soddisfacente o quando il loro metabolismo è alterato da particolari condizioni acute o croniche, può essere utile il ricorso a specifici integratori alimentari.

Oggi ne esistono moltissimi sul mercato ma la loro sicurezza ed efficacia clinica non sempre sono supportate da dati consistenti e significativi.

In questo scenario, il Physicians' Health Study II* rappresenta il primo e unico trial indipendente (condotto dal National Institute of Health americano) che, ad oggi, abbia raccolto evidenze sull'assunzione quotidiana e prolungata di un integratore multivitaminico e multiminerale, valutandone il profilo di sicurezza e la sua efficacia nella prevenzione di gravi malattie croniche dell'adulto/anziano (over 50).

Le evidenze emerse da questo studio "di frontiera" dimostrano che l'assunzione quotidiana e prolungata nel tempo dell'integratore multivitaminico

e multiminerale testato non comporta rischi per la salute.

In maniera complementare e sinergica ad approcci più mirati sul fronte di stili di vita corretti e sana alimentazione, ed in particolare in quei casi in cui la sola alimentazione si rivela insufficiente, l'integrazione multivitaminica e multiminerale può pertanto essere considerata uno strumento sicuro ed efficace per promuovere un buono stato di salute e un Healthy Aging.

Secondo i risultati ad oggi disponibili – sono, infatti, ancora in corso di pubblicazione da parte degli autori dello studio quelli relativi agli endpoint nell'area oftalmica e neurodegenerativa – il PHS II ha dimostrato inoltre che l'assunzione quotidiana dell'integratore multivitaminico e multiminerale ha contribuito ad una riduzione del rischio totale di cancro nella popolazione osservata (uomini over 50) rispetto al braccio trattato con placebo. Un dato ancora più interessante se si considera che i soggetti reclutati per il trial erano medici americani, con stili di vita sani (quasi tutti non fumatori, basso consumo di alcool, alimentazione corretta, con apporto quotidiano di frutta e verdura e praticanti attività sportiva). In soggetti meno virtuosi e più rappresentativi della maggioranza della popolazione, si potrebbe verosimilmente riscontrare una riduzione dell'incidenza del cancro ancora più elevata.

*L'integratore multivitaminico e multiminerale testato nello studio è Centrum® Silver® (in Italia Multicentrum Select 50+)

cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*. 2013 Jun 15;132(12):2918-27.

- 14) Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith SR, Keogh JB, Clifton PM, Mathieson SL, Taddei K, Mondal A, Ward VK, Scarmeas N, Barnes M, Ellis KA, Head R, Masters CL, Ames D, Macaulay SL, Rowe CC, Szoek C, Martins RN; AIBL Research Group. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Transl Psychiatry*. 2012 Oct 2;2:e164.
- 15) Shahar DR, Houston DK, Hue TF, Lee JS, Sahyoun NR, Tyllavsky FA, Geva D, Vardi H, Harris TB. Adherence to Mediterranean Diet and Decline in Walking Speed over 8 Years in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Oct 4.
- 16) Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI,

Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 4;145(1):1-11.

- 17) Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2013 May 21:1-11. [Epub ahead of print]

LE CARENZE NUTRIZIONALI

Il concetto di adeguatezza nutrizionale ha subito delle profonde evoluzioni a livello internazionale: i fabbisogni individuali di nutrienti ed energia sono oggi definiti sulla base della prevenzione delle manifestazioni cliniche da carenza, del mantenimento sia delle riserve del nutriente nell'organismo sia delle funzioni biochimico-fisiologiche, e anche in relazione alla prevenzione nutrizionale delle malattie e alle relazioni della dieta con morbosità e mortalità. La letteratura degli ultimi anni, in particolare, sembra suggerire un ruolo di diversi nutrienti nella riduzione del rischio per patologie cronico-degenerative che va oltre i loro effetti biologici e nutrizionali in senso stretto.



Tutto questo ha portato all'elaborazione della versione 2012 dei LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana) da parte di un Gruppo di coordinamento, composto da otto esperti italiani, insediatosi nel 2009 su mandato degli allora presidenti della Società Italiana di Nutrizione Umana e dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. Oltre a trattare in modo sistematico i diversi aspetti legati ai fabbisogni energetici, alle fonti alimentari e agli effetti dei singoli nutrienti nel contesto della dieta abituale della popolazione italiana, il Gruppo ha ritenuto opportuno considerare, nel suo lavoro di revisione, le evidenze scientifiche sulle relazioni fra stato di nutrizione e prevenzione delle malattie cronico-degenerative.

Nel corso degli ultimi anni, a livello europeo, è notevolmente aumentato l'interesse per il monitoraggio e la documentazione di specifiche carenze nutrizionali, sebbene la raccolta e, soprattutto, il confronto dei dati tra i vari Paesi presentino non poche difficoltà dovute a differenti metodologie di valutazione dell'apporto dietetico dei diversi nutrienti e dello stato nutrizionale.

In quest'ambito si colloca lo studio di alcuni ricercatori che hanno analizzato la prevalenza dell'inadeguata assunzione di un certo numero di micronutrienti nelle popolazioni adulte e anziane in Europa (1). Lo studio, che è stato progettato e reso possibile anche grazie agli sforzi di EURRECA (European micronutrient REcommendations Aligned), la rete di eccellenza fondata dalla Commissione Europea nel 2007 per armonizzare le raccomandazioni sui micronutrienti nei vari Paesi europei, ha mostrato che il rischio maggiore di inadeguato apporto dietetico si riscontra per quattro micronutrienti: acido folico, selenio, iodio e vitamina C (quest'ultimo solo negli anziani) (2).

In Italia mancano dati completi che mettano in diretta correlazione tre importanti elementi, quali stili alimentari diversi, specifiche carenze nutrizionali conseguenti a tali comportamenti dietetici e sviluppo di determinate patologie. Le informazioni vengono raccolte principalmente mediante questionari sulle abitudini alimentari, senza possibilità di verificare se quanto dichiarato dagli italiani in questi sondaggi corrisponda all'effettivo quadro clinico.

La standardizzazione della grande industria alimentare ha permesso di evitare le gravi carenze endemiche che esistevano in alcune regioni d'Italia, ma per contro ha diffuso una serie di abitudini alimentari scorrette e ha standardizzato oltre misura le materie prime presenti sulle tavole degli italiani, tra cui frutta e verdura (poca e spesso non fresca).

Da indagini sul territorio, basate su questionari, è emerso che più di 3/4 degli italiani compiono più di un errore alimentare nella loro dieta.

Inoltre, analisi campionarie eseguite nel periodo 2009-2012 dal Sistema di sorveglianza Passi, che raccoglie informazioni dalla popolazione italiana sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza delle malattie croniche, hanno evidenziato che quasi la metà degli italiani consuma tre o più porzioni al giorno di frutta e verdura (49%) mentre solo uno su dieci (10%) ne consuma la quantità raccomandata nelle linee guida per una corretta alimentazione, cioè cinque porzioni al giorno (five a day).

Consumano più frequentemente cinque porzioni al giorno di frutta e verdura le donne (11%), gli adulti (50-69 anni, 13%), i soggetti più istruiti (11%) e coloro che non dichiarano difficoltà economiche (11%). È stato osservato, inoltre, un gradiente geografico, con una più alta adesione al five a day nelle Regioni settentrionali rispetto a quelle meridionali: il valore più elevato (18%) è stato registrato in Liguria e il valore più basso (6%) in Basilicata e Calabria. Fanno eccezione Bolzano con il 6% e la Valle D'Aosta con l'8% al Nord e la Sardegna con il 14%.

Bibliografia

- 1) Roman Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, de Groot LC, van't Veer P, Matthys C, Serra Majem L. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(2-4):84-95.
- 2) van't Veer P, Hesecker H, Grammatikaki E, Benetou V, Gregori M, Margaritis I, Rats MM, Wijnhoven T. EUR-RECA/WHO Workshop Report: 'Deriving Micronutrient Recommendations: Updating Best Practices'. *Ann Nutr Metab* 2013;62:63-67.

La malnutrizione negli anziani

È fondamentale il riconoscimento precoce delle carenze nutrizionali e quindi l'intervento suppletivo anche con integratori, per evitare aggravamenti che possono sfociare nella malnutrizione. La malnutrizione è una condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente allo squilibrio tra fabbisogni, introiti e utilizzo dei nutrienti, tale da comportare un eccesso di morbilità e di mortalità o un'alterazione della qualità della vita (Linee guida

SINPE 2002).

In Italia, la malnutrizione esiste ed è rilevante soprattutto in Medicina Generale, avendo una prevalenza elevata nella popolazione di assistiti del medico di famiglia (Sintesi del simposio "Malnutrizione in Medicina Generale" 27° Congresso Nazionale SIMG). Seppure cominci a esserci consapevolezza di tale problema, mancano interventi concreti e l'attivazione di sistemi di monitoraggio è decisamente carente.

La malnutrizione nell'anziano è assai più diffusa di quanto si creda perché fortemente sottodiagnosticata e rappresenta una condizione a eziopatogenesi multifattoriale. Numerose modificazioni legate

all'invecchiamento stesso concorrono a determinarla. Uno dei fattori di rischio più importanti è rappresentato dall'anoressia età-correlata, che è ascrivibile a una disregolazione dei meccanismi di regolazione dell'appetito.

Processi regressivi a carico del cavo orale, secchezza delle fauci da atrofia delle ghiandole salivari con deficit di masticazione, atrofia della mucosa con ipoageusia da innalzamento della soglia gustativa, contribuiscono a un ridotto introito proteico-calorico. Altri fattori di rischio sono rappresentati dalla disfagia, problema altamente diffuso nella popolazione anziana fragile (20-50%) e dal deterioramento cognitivo che spesso determina atteggiamenti di tipo oppositivo o

VDA Net srl

disinteressato o perdita dei ritmi alimentari.

All'eziologia della malnutrizione contribuiscono poi numerosi fattori esterni, quali marginalizzazione sociale e deprivazione economica, vedovanza, depressione, impossibilità a fare acquisti o preparare i pasti, ad alimentarsi da soli o, soprattutto negli anziani istituzionalizzati, mancata registrazione di peso e altezza all'ingresso, "salto" dei pasti per esecuzione di indagini diagnostiche, mancata osservazione e registrazione dell'introito alimentare, dispersione delle responsabilità nell'accudire il paziente, mancato riconoscimento delle aumentate necessità nutrizionali, ritardo nel supporto nutrizionale al paziente in stato carenziale, scarso rilievo alla educazione nutrizionale nella formazione del personale, ignoranza della composizione in energia degli alimenti, mancato adeguamento della dieta allo stato di efficienza della masticazione. Non ultimo l'utilizzo dei farmaci può indurre malnutrizione e perdita di peso in vario modo: ad esempio gli oppioidi sono associati all'insorgenza di nausea e vomito, gli antibiotici determinano spesso anoressia, gli anticolinergici causano senso di pienezza precoce, i sedativi spesso comportano una ridotta capacità di nutrirsi autonomamente.

Lo scarso introito alimentare determina a sua volta alterazioni biologiche funzionali e/o microstrutturali che coinvolgono

tutti gli organi e gli apparati, determinando un'alterata termoregolazione, una ridotta funzione endocrina, cardiovascolare, gastrointestinale, respiratoria, una compromissione della performance cognitiva e della capacità immunitaria con conseguente aumento dei tempi di cicatrizzazione delle ferite e di guarigione, aumento della sensibilità alle infezioni, maggior rischio di fratture, comparsa di piaghe da decubito (1-5). In particolare, la malnutrizione gioca un ruolo cruciale nel determinismo della sarcopenia, definita come la perdita di massa e funzione muscolari che sovente accompagna il processo di invecchiamento. Lo sviluppo di sarcopenia contribuisce all'instaurazione di un circolo vizioso che si conclude con l'immobilità, la condizione più rappresentativa dello stadio ultimo della fragilità.

La fragilità, intesa come decadimento funzionale legato all'età, rappresenta una sindrome multifattoriale determinata dalla riduzione della fisiologica riserva funzionale e della capacità di resistere a eventi stressanti ambientali (capacità di omeostasi) ed è una condizione che concorre a un incremento della vulnerabilità e condiziona il verificarsi di outcome scadenti. Così come suggerito da Fried, la sarcopenia gioca in maniera latente un ruolo eziologico cruciale nel processo stesso della fragilità e ne spiega molti aspetti.

In definitiva, le due sindromi si embricano tra loro: la maggior parte degli anziani fragili mostra sarcopenia e la maggior parte degli anziani sarcopenici è allo stesso tempo caratterizzata da una condizione di fragilità che comporta naturalmente un aumentato rischio di ospedalizzazione, istituzionalizzazione e morte. Dati pubblicati di recente mettono in evidenza come il deficit di micronutrienti sia correlato allo sviluppo di fragilità. In particolare, nei soggetti fragili si riscontrano bassi livelli plasmatici di vitamina E, il più importante antiossidante naturale (6). Inoltre, è stato recentemente dimostrato come livelli sierici di antiossidanti quali vitamina C, vitamina E, beta-carotene, retinolo, siano positivamente correlati con il grado di performance fisica e forza muscolare. In particolare, l'introduzione di elevati livelli di antiossidanti nella dieta, soprattutto vitamina C, sembra correlata negli anziani a una maggiore forza muscolare e a una migliore performance fisica (7). Proprio l'invecchiamento di per sé produce sarcopenia poiché determina prevalenza dei processi catabolici e apoptosi delle fibrocellule muscolari. Vari studi sugli effetti della supplementazione proteica/amminoacidica nell'anabolismo delle proteine muscolari suggeriscono come un adeguato introito ne aumenti la sintesi negli anziani.

Bibliografia

- Mansell PL, fellows IW, MacDonald IA, Allison SP. Defect in thermoregulation in malnutrition reversed by weight gain. Physiological mechanism and clinical importance. *Q J Med.* 1990; 76: 817-29
- Pichard C, Jeejeebhoy KN. Muscle dysfunction in malnourished patients. *Q J Med.* 1988; 69:1021-45
- Lewis MI, Sieck GC. Effect of acute nutritional deprivation on diaphragm structure and function. *J Appl Physiol.* 1990 May;68(5):1938-44
- Brozek J. Effects of generalized malnutrition on personality. *Nutrition.* 1990; 6:389-95
- Winter TA, Lemmer ER, O'Keefe SJ, Ogden JM. The effect of severe undernutrition, and subsequent refeeding on digestive function in human patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 12:191-6
- Cherubini A, Volpato S, Bartali B, Walston JD, Windham BG, Bandinelli S, Lauretani F, Guralnik JM, Ferrucci L. Lower plasma vitamin E levels are associated with the frailty syndrome: the INCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61:278-83.
- Saito K, Yokoyama T, Yoshida H, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, Shimizu Y, Kondo Y, Handa S, Maruyama N, Ishigami A, Suzuki T. A significant relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance among Japanese elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67:295-301.

L'epidemiologia della malnutrizione negli anziani

L'**invecchiamento stesso** porta con sé alcune modificazioni biologiche che aumentano il rischio di un inadeguato apporto proteico-calorico e quindi di malnutrizione.

Attualmente, in letteratura vi è un'ampia eterogeneità dei dati circa la prevalenza della malnutrizione negli anziani a livello nazionale e internazionale. Ciò è ascrivibile alla diversità dei parametri diagnostici utilizzati, alla molteplicità dei quadri clinici e degli stati evolutivi di malnutrizione analizzati, alla disomogeneità dei setting assistenziali presi in considerazione, all'assenza di criteri condivisi di definizione della malnutrizione. È tuttavia indubbio il fatto che la malnutrizione rappresenti una problematica sanitaria di primo rilievo nella popolazione geriatrica. A tal riguardo, numerosi studi hanno evidenziato un aumento della prevalenza della malnutrizione in funzione dell'età in ambo i sessi (1). I livelli più bassi di prevalenza si

registrano ovviamente in soggetti sani, ove la frequenza di anziani malnutriti è pari a circa l'1% (2). Per contro, in anziani istituzionalizzati sono stati rilevati tassi assai più elevati, arrivando sino all'85% nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA), con gradi di deplezione calorica più grave nelle donne in età avanzata. **La malnutrizione è presente** nel 30-60% dei pazienti ospedalizzati. Alcuni lavori recenti hanno confermato che all'ammissione in ospedale la malnutrizione è presente nel 46% dei pazienti di tipo medico, nel 45% dei pazienti con problemi respiratori, nel 53% degli anziani con frattura di femore e nel 43% degli anziani. Rappresenta una condizione che complica la malattia di base e influenza la prognosi finale del paziente stesso (1).

L'indagine Europea di sorveglianza Seneca (3) ha recentemente riconfermato tali dati evidenziando come la prevalenza sia particolarmente elevata in anziani istituzionalizzati, mentre risulta più bassa negli anziani free-living nei quali viceversa è frequente il riscontro di deficienze vitaminiche subcliniche legate ad una ridotta introduzione con gli alimenti.

In tutti i Paesi europei è ampiamente documentata l'elevata prevalenza della malnutrizione negli anziani residenti in RSA. In Finlandia il 29% dei soggetti risulta malnutrito e il 60% a rischio di sviluppare malnutrizione (4). Dati simili sono stati rilevati in Svezia (36-79% di malnutriti e a rischio) (5,6), Francia (rispettivamente 32% e 43%), Svizzera (rispettivamente 23% e 67%), Regno Unito (21% dei soggetti a medio e alto rischio) (7,8).

In Italia sono stati registrati i tassi di malnutrizione più elevati in RSA, pari al 71%, e un tasso di soggetti a rischio di svilupparla pari al 26% (9). L'entità del fenomeno (75% degli individui) è confermata da uno studio recentemente effettuato in Piemonte su 738 pazienti istituzionalizzati. Dati sovrapponibili sono stati messi in evidenza da uno studio condotto su 420 ospiti di 37 strutture per anziani con un'età maggiore di 65 anni con diversi gradi di autonomia nella provincia di Trieste (10).

In conseguenza dell'elevata prevalenza della malnutrizione nella popolazione anziana istituzionalizzata è stata evidenziata un'elevata prevalenza di basso BMI così come di calo ponderale (11).

Bibliografia

- Bissoli L, Zamboni M, Sergi G, Ferrari E, Bosello O. Linee Guida per la valutazione della malnutrizione nell'anziano. *Giorn Geront* 2001, 49: 4-12.
- Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini nutritional assessment. *Clinic Geriatr Med* 2002, 18: 737-57.
- De Groot LC, Verheijden MW, de Henaau S, Schroll M, van Staveren WA, SENECA investigators. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of SENECA study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004, 59: 1277-84.
- Suoninen M, Iain T, Routasalo P, Pitkala KH, Rasanen L. Nutrient content of served food, nutrient intake and nutritional status of residents with dementia in a Finnish nursing home. *Eur J Clin Nutr* 2005, 59: 578-593.
- Saletti A, Lindgren EY, Johansson L, Cederholm T. Nutritional status according to mini nutritional assessment in an institutionalized elderly population in Sweden. *Gerontology* 2000, 46:139-45
- Christenssen L, Unosson M, Ek AC. Evaluation of nutritional assessment techniques in elderly people newly admitted to municipal care. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 810-818
- Morsetts BM, Thompson RL, Elia M, Jackson AA. Prevalence of risk of undernutrition is associated with poor health status in older people in the UK. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 69-74
- Elia M, Stratton RJ. Geographical inequalities in nutrient status and risk of malnutrition among English people aged 65 y and older. *Nutrition* 2005; 21:1100-1106
- Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastroianni S, Quattrocchi D, Proia A, Russo A, Bernabei R, Onder G. Prevalence and risk factors for sarcopenia among nursing home older residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012, 67: 48-55
- Tomazin R, Germano CD, Bovenzi M, Longo T, del Pio Luogo T. Prevalence of malnutrition among institutionalized elderly subjects in Trieste, Northern Italy. *Epidemiol prev* 2012, 36: 263-272
- Pauly L, Stehle P, Volkert D. Nutritional situation of elderly nursing home residents. *Z Gerontol Geriatr*, 2007, 40: 3-12.

■ GLI STATI SUBCARENZIALI

Mentre tradizionalmente l'endpoint della carenza nutrizionale era la manifestazione clinica della carenza stessa, oggi si comincia a capire che devono essere considerate non solo le manifestazioni cliniche ma anche quelle sub-cliniche.

L'importanza dell'assunzione di vitamine e minerali è stata, infatti, da tempo stabilita nel recupero dello stato di salute, in particolare in condizioni mediche in cui un loro deficit marcato si manifesta in maniera evidente da un punto di vista clinico.

Stiamo assistendo a un cambio, seppur lento, di paradigma: gli esperti si stanno convincendo che fare attenzione alle carenze nutrizionali significa tener conto non solo del dosaggio ma anche dell'esposizione.

Infatti, si può avere una carenza grave che dura solo per qualche giorno oppure una carenza anche minima ma duratura nel tempo.

Questo da un punto di vista pratico comporta due approcci completamente diversi: per una carenza conclamata si ricorre all'uso terapeutico di un prodotto specifico mentre, in assenza di una mani-



festazione clinica della carenza, l'utilizzo di un multivitaminico assume valore preventivo nel senso che protegge da disturbi più a lungo termine. In definitiva, anche le carenze lievi, soprattutto se durature, non devono essere trascurate ma vanno risolte prima che sfocino in disturbi più seri e l'integrazione multivitaminica-multiminerale può offrire un aiuto importante in tal senso.

I professionisti della salute nell'ambito delle cure primarie, dovrebbero monitorare i comportamenti alimentari per evidenziare eventuali carenze nutrizionali e fornire counseling e indicazioni su corretti stili di vita, sana alimentazione e importanza dell'attività fisica in stretta sinergia con il farmacista. Quest'ultimo può, infatti, offrire a sua volta un contributo prezioso alla diffusione di queste strategie preventive, fornendo una corretta informazione e collaborando al controllo dello stato di salute, che

La gestione delle problematiche relative a dieta scorretta e carente

parta dalla prevenzione e non aspetti l'emergere di un bisogno terapeutico.

Il primo step per una corretta gestione del paziente

adulto/anziano è l'identificazione dei soggetti a rischio di malnutrizione. Per questo scopo è possibile utilizzare strumenti di valutazione multidimensionale, di facile impiego e poco costosi, tra cui il Mini Nutritional Assessment che comprende 18 items suddivisi in tre settori principali (antropometria e variazioni ponderali, valutazione dell'introito alimentare qualitativo e quantitativo, valutazione dello stato di disabilità e stato cognitivo).

La scala va da 0 a 30 punti: un VDA Net srl

punteggio inferiore a 17 definisce la condizione di malnutrizione; un punteggio tra 17-23,5 una condizione a rischio di svilupparla, sopra i 24 uno stato nutrizionale normale.

Un altro strumento utile e validato a livello internazionale è rappresentato dal VAOR-RSA per i pazienti istituzionalizzati in cui è presente una sezione specifica sui problemi nutrizionali e, in particolare, sulla presenza di indici di sospetto, quali ad esempio la perdita di peso e la quantità di alimenti lasciata nel piatto a ogni pasto, sulla presenza di fattori potenzialmente modificabili che possono impedire l'assunzione di

cibo quali ritardo mentale, ansia, depressione.

Il passo successivo è rappresentato dalla stima del fabbisogno energetico.

Negli anziani è fondamentale un adeguato apporto idrico giornaliero (il fabbisogno è corrispondente a circa 2 litri) essendo la disidratazione assai frequente per la riduzione età-dipendente dell'acqua totale corporea e del senso della sete. È inoltre necessario un adeguato introito proteico: per gli adulti la RDA (Recommended Daily Allowance) per le proteine è 0.8 g/kg/die, mentre sembra che tale quantità sia insufficiente a

prevenire e/o contrastare la perdita di massa muscolare che si verifica nell'anziano, per cui tale apporto in questa fascia d'età dovrebbe essere aumentato a 1.0-1.3 g/kg/die.

Infine è richiesta l'introduzione con la dieta di almeno 1200 mg/die di calcio, che è funzionale a una corretta manutenzione dell'apparato scheletrico e anche all'integrità della massa muscolare. L'intervento nutrizionale viene poi pianificato a seconda del tipo e della gravità del deficit.



IN EVIDENZA
CARENZE NUTRIZIONALI

Oggi più che di carenze nutrizionali si preferisce parlare di adeguatezza nutrizionale e per soddisfacimento del fabbisogno energetico si intende: mantenimento delle riserve dei nutrienti nell'organismo per le diverse funzioni biochimiche-fisiologiche, prevenzione delle manifestazioni cliniche e subcliniche delle carenze e prevenzione nutrizionale delle patologie cronico-degenerative legate all'avanzare dell'età.

Nel soggetto adulto e anziano, le carenze nutrizionali se non sono riconosciute precocemente possono sfociare nella malnutrizione, una condizione a cui concorrono numerose modificazioni legate all'invecchiamento stesso.

La malnutrizione gioca un ruolo cruciale nel determinismo della sarcopenia che, a sua volta, contribuisce alla fragilità senile. Livelli elevati di vitamina C ed E, beta-carotene e retinolo migliorano il grado di performance fisica e forza muscolare.

Un adeguato contenuto di proteine (1.2 - 1.5 g/kg/die) equamente distribuito in ogni pasto rappresenta una strategia fondamentale nel contrastare la perdita di massa muscolare legata all'età.

La malnutrizione è una problematica sanitaria di primo rilievo negli anziani, in particolare nella popolazione anziana istituzionalizzata con una prevalenza dell'85% nelle Residenze sanitarie assistenziali. La malnutrizione complica la malattia di base e influenza la prognosi finale del paziente stesso.

IL RUOLO DELL'INTEGRAZIONE

Quando si parla d'integrazione alimentare, non si può prescindere dall'evoluzione che, nel corso degli anni, ha subito il concetto di adeguatezza nutrizionale con l'inclusione anche delle relazioni fra stato di nutrizione e prevenzione delle malattie cronicodegenerative, al di là della semplice soddisfazione del fabbisogno biologico dei nutrienti.

Il campo di applicazione degli integratori alimentari è, pertanto, potenzialmente destinato a un notevole ampliamento.

In primo luogo, gli integratori rappresentano un valido aiuto per proteggere da inadeguatezze nutrizionali derivanti da un apporto inadeguato di nutrienti o da un alterato metabolismo di essi, soprattutto in alcuni gruppi di individui.

In particolare, le persone anziane sono a rischio di carenza di alcune vitamine: il deficit di vitamina D, spesso presente in questo gruppo, è da attribuire sia alla mancanza di esposizione alla luce solare sia alla diminuita capacità di sintesi endogena. Anche i livelli di vitamina B12 sono spesso compromessi negli anziani, soprattutto per una ridotta capacità di assorbimento di tale vitamina che si instaura con l'età.

Occorre rendersi conto che le problematiche le-



gate ad abitudini alimentari sbagliate vanno affrontate precocemente mediante soprattutto validi sistemi di monitoraggio. E il medico di Medicina Generale svolge un ruolo fondamentale nella gestione di tali problematiche, anche attraverso la diffusione di informazioni corrette per orientare la scelta di interventi, tra cui l'integrazione, su base scientifica. Come accennato nella parte introduttiva del documento, sempre maggiori evidenze scientifiche supportano un'associazione tra deficienze di micronutrienti e varie condizioni croniche dell'età adulta e avanzata. Pertanto, negli ultimi anni, sta aumentando l'interesse per l'impiego potenziale dell'integrazione con vitamine e minerali per la prevenzione di neoplasie, malattie cardiovascolari, patologie oftalmiche e degenerativo-cognitive.

I MECCANISMI BIOCHIMICI E BIOLOGICI ALLA BASE DEGLI EFFETTI PREVENTIVI

Bruce N. Ames del Nutrition and Metabolism Center, Children's Hospital of Oakland Research Institute, in California, dopo un'attenta revisione di dati di letteratura, suggerisce che ottimizzare l'assunzione di micronutrienti andrebbe a sua volta a ottimizzare il metabolismo e ciò si tradurrebbe in una riduzione di danni al DNA, di neoplasie e di altre malattie degenerative dell'età avanzata (1).

Secondo l'Autore, migliorare le funzioni metaboliche significa, innanzitutto, rallentare il deterioramento mitocondriale che è uno dei principali processi responsabili dell'invecchiamento ed è associato a malattie degenerative, tra cui neoplasie e

VDA Net srl

deficit cognitivo. Il deterioramento mitocondriale è causato, in parte, dal rilascio di specie reattive dell'ossigeno (ROS) da parte dello stesso mitocondrio. I mitocondri, infatti, sono il principale bersaglio dell'attività ossidante dei sottoprodotti della catena di trasporto degli elettroni. Il danno ossidativo nei mitocondri è elevato rispetto ad altri organelli e la percentuale di ossigeno convertito in superossido aumenta sensibilmente con l'età.

Questo determina un crescente decadimento mitocondriale che si ripercuote negativamente su importanti processi cellulari, quali la replicazione e la riparazione del DNA, l'equilibrio osmotico, nonché su funzioni fondamentali dell'organismo, quali ad esempio le capacità cognitive.

La disfunzione mitocondriale sembra essere implicata anche nella patogenesi della sarcopenia: nei muscoli dei soggetti sarcopenici è stata infatti riscontrata una significativa deplezione del genoma del mitocondrio la cui causa potrebbe essere ascrivibile ad un errore di replicazione del DNA mitocondriale indotto dagli stress ossidativi. Ciò provoca deficit energetico della cellula e atrofia della fibra muscolare stessa che va incontro a morte cellulare e viene sostituita da infiltrazioni di tessuto connettivo e adiposo dando vita al processo di "marmorizzazione" del muscolo che caratterizza la sarcopenia stessa.

Il gruppo di Michele Carruba ed Enzo Nisoli, del Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità dell'Università degli Studi di Milano, ha recentemente dimostrato che le malattie metaboliche e l'obesità in particolare, che si manifestano con l'avanzare dell'età, sono legate a una marcata riduzione del processo di mitocondriogenesi, cioè della capacità delle cellule di aumentare la massa e la funzione energetica dei mitocondri (2). In particolare, il sistema dell'ossido nitrico (NO), un importante regolatore della mitocondriogenesi (3,4), si riduce con l'invecchiamento (5), determinando una riduzione della massa mitocondriale e delle funzioni bioenergetiche dei mitocondri stessi. Tali processi si accompagnano a un alterato controllo del metabolismo energetico, sia a

livello centrale sia periferico, con un aumento del consumo calorico, sbilanciato verso grassi e carboidrati e con una riduzione della spesa energetica e dell'attività fisica (6).

Un adeguato controllo dell'introito calorico e della qualità dei micronutrienti è in grado di migliorare il profilo metabolico nei soggetti anziani. Infatti, la riduzione dell'assunzione di cibi ricchi in grassi o la supplementazione con aminoacidi (vedi anche pag. 13) sono in grado di aumentare la funzionalità del sistema dell'NO, con aumento della mitocondriogenesi, normalizzazione del metabolismo energetico e, almeno negli animali di laboratorio, della sopravvivenza in buono stato di salute (7-9).

Tali risultati sono confermati dagli studi sull'effetto della supplementazione di acido lipoico e acetilcarnitina per contrastare l'azione ossidante dei prodotti del metabolismo mitocondriale, supportando l'idea che l'usura dei mitocondri non è inevitabile ma può essere ritardata da specifici interventi volti a migliorare il metabolismo. Ames ipotizza, ancora, che ottimizzare l'apporto di micronutrienti potrebbe proteggere, almeno in parte, da un altro importante processo correlato a invecchiamento e mutazioni genetiche: la riduzione dell'affinità di legame (aumento della Km) degli enzimi per coenzimi (o substrati) per alterazioni strutturali delle proteine. La perdita della funzione degli enzimi sarebbe, infatti, compensata dall'introduzione dietetica di una qualsiasi delle vitamine del gruppo B, che andrebbe ad aumentare il livello di coenzimi.

Infine, questo Autore propone la "teoria triage" che fornisce un razionale unificante di un nesso causale tra carenze di micronutrienti e malattie cronico-degenerative, quali neoplasie, disfunzioni immunitarie, declino cognitivo e malattie cardiovascolari. Secondo tale teoria, nel corso dell'evoluzione, si sarebbe sviluppata una risposta biologica adattativa alla scarsa disponibilità di micronutrienti, richiesti per la funzione di molte proteine.

Specifici meccanismi sarebbero, infatti, stati selezionati per un ribilanciamento del metabolismo, così da garantire la sopravvivenza dell'organismo, a spese di esigenze a lungo termine, quali i processi di riparazione del DNA, con conseguente accumulo di gravi danni e aumento del rischio di sviluppo a lungo termine di malattie croniche.

Pertanto, l'ipotesi triage spinge a individuare sensibili e specifici biomarcatori di insufficienze di micronutrienti che possano essere utilizzati per selezionare interventi integrativi mirati e ottimizzare il metabolismo a livello individuale e di popolazione.

Ames sottolinea che gli studi sulla variabilità genetica tra individui stanno procedendo a un ritmo molto rapido ma che, per definire correttamente quali strategie adottare per ridurre il rischio di patologie cronico-degenerative, sia necessario includere nella valutazione anche la nutrizione, tenendo in particolare considerazione le proteine micronutrienti-dipendenti. L'analisi delle costanti cinetiche degli enzimi rappresenta l'avvio di un interessante campo di indagine che può contribuire a superare un'ampia classe di cambiamenti genetici deleteri attraverso interventi nutrizionali.

Nell'ultimo decennio si sono moltiplicati gli studi e le ricerche in campo nutrigenomico.

L'epigenetica nutrizionale propone nuovi meccanismi basati sulle interazioni geni-dieta, allo scopo di chiarire il ruolo di modulazione della nutrizione nell'invecchiamento e nello sviluppo delle malattie legate all'età.

La metilazione del DNA e le modificazioni post-traduzionali degli istoni sono i livelli classici di regolazione epigenetica dell'espressione genica. I fenomeni epigenetici sono critici a partire dallo sviluppo embrionale sino all'invecchiamento e aberrazioni nei modelli epigenetici sono emersi come meccanismi eziologici di numerose malattie legate all'età quali neoplasie, malattie cardiovascolari e malattie neurodegenerative.

I nutrienti possono agire come fonte di modificazioni epigenetiche e possono regolare il posizionamento di queste modificazioni. Nutrienti coinvolti nel metabolismo del carbonio, quali acido folico, vitamina B12, vitamina B6, riboflavina, metionina, colina e betaina, sono coinvolti nella metilazione del DNA attraverso la regolazione dei livelli di S-adenosilmetionina e S-adenosilomocisteina.

Invecchiamento e malattie legate all'età sono associati a profondi cambiamenti nei modelli epigenetici, anche se non è ancora noto se questi

Bibliografia

- Ames BN. Prevention of mutation, cancer, and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake. *J Nucleic Acids*. 2010 Sep 22;2010. pii: 725071.
- Nisoli E, Clementi E, Carruba MO, Moncada S. Defective mitochondrial biogenesis: a hallmark of the high cardiovascular risk in the metabolic syndrome? *Circ Res*. 2007 Mar 30;100(6):795-806.
- Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, Bracale R, Valerio A, Francolini M, Moncada S, Carruba MO. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science*. 2003 Feb 7;299(5608):896-9.
- Nisoli E, Falcone S, Tonello C, Cozzi V, Palomba L, Fiorani M, Pisconti A, Brunelli S, Cardile A, Francolini M, Cantoni O, Carruba MO, Moncada S, Clementi E. Mitochondrial biogenesis by NO yields functionally active mitochondria in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 23;101(47):16507-12.
- Nisoli E, Carruba MO. Nitric oxide and mitochondrial biogenesis. *J Cell Sci*. 2006 Jul 15;119(Pt 14):2855-62.
- Valerio A, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Pisconti A, Palomba L, Cantoni O, Clementi E, Moncada S, Carruba MO, Nisoli E. TNF-alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *J Clin Invest*. 2006 Oct;116(10):2791-8.
- Nisoli E, Tonello C, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Falcone S, Valerio A, Cantoni O, Clementi E, Moncada S, Carruba MO. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science*. 2005 Oct 14;310(5746):314-7.
- D'Antona G, Ragni M, Cardile A, Tedesco L, Dossena M, Bruttini F, Caliaro F, Corsetti G, Bottinelli R, Carruba MO, Valerio A, Nisoli E. Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice. *Cell Metab*. 2010 Oct 6;12(4):362-72.
- Valerio A, D'Antona G, Nisoli E. Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and healthspan: an evolutionary perspective. *Aging (Albany NY)*. 2011 May;3(5):464-78.
- Park LK, Friso S, Choi SW. VDA Net srl

cambiamenti siano programmatici o stocastici (10). Gli studi in questo campo mirano a caratterizzare il pattern epigenetico di un invecchiamento sano per identificare in definitiva misure nutrizionali per realizzare questo pattern. Secondo i sostenitori dell'epigenetica nutrizionale,

le conoscenze dei fabbisogni nutrizionali, dello stato nutrizionale e del genotipo possono essere utilizzate per prevenire patologie croniche, quali neoplasie e malattie cardiovascolari, attraverso la selezione di interventi dietetici mirati e individualizzati (11-13).

- Nutritional influences on epigenetics and age-related disease. Proc Nutr Soc. 2012 Feb;71(1):75-83.
- 11) Stidley CA, Picchi MA, Leng S, Willink R, Crowell RE, Flores KG, Kang H, Byers T, Gilliland FD, Belinsky SA. Multivitamins, folate, and green vegetables protect against gene promoter methylation in the aerodigestive tract of smokers. Cancer Res. 2010 Jan 15;70(2):568-74.
 - 12) Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. J Nutr Biochem. 2012 Aug;23(8):853-9.
 - 13) Glier MB, Green TJ, Devlin AM. Methyl nutrients, DNA methylation, and cardiovascular disease. Mol Nutr Food Res. 2013 May 10. [Epub ahead of print]

L'integrazione negli anziani

Secondo le linee guida ESPEN la supplementazione nutrizionale offre benefici a particolari categorie di anziani: i fragili, quelli con frattura di femore o comunque sottoposti a chirurgia ortopedica, quelli con ulcere da decubito, i dementi, i neoplastici. Comunque, in tutti gli anziani l'intervento nutrizionale ha lo scopo di provvedere al fabbisogno necessario di calorie, proteine e micronutrienti così spesso trascurato, con l'obiettivo di mantenere o migliorare lo stato nutrizionale, la funzionalità fisica ed eventualmente le capacità riabilitative e quindi una migliore

qualità della vita. Un adeguato stato nutrizionale riduce inoltre morbilità e mortalità per patologie. **Nell'anziano** assume un ruolo preminente l'integrazione dei micro e macronutrienti che sono maggiormente deficitari in questa fascia di età, quali vitamine B6, B9, B12, D e proteine.

Il deficit di vitamine B6, B9 e B12 rientra nella eziopatogenesi delle anemie, collocandosi nell'anziano come l'agente causale di molte forme a esordio subdolo e apparentemente sine causa. In questo contesto, la supplementazione vitaminica, anche a fronte di normali livelli sierici di tali vitamine, produce un miglioramento dei valori emoglobinici e contestualmente della performance fisica.

La vitamina D, legandosi al proprio recettore presente sulle fibrocellule muscolari, induce la sintesi di fattori di trascrizione che promuovono la proliferazione e la differenziazione cellulare. La vitamina D è essenziale per la crescita e lo sviluppo muscolare, come dimostrato da studi effettuati

su topi in cui delezioni del gene del suo recettore inibiscono lo sviluppo muscolare.

Diversi studi dimostrano che bassi livelli di vitamina D ed elevati livelli dell'ormone paratiroideo (PTH) incrementano il rischio di sarcopenia.

È stato, inoltre, dimostrato come la supplementazione di vitamina D associata a supplementazione giornaliera di calcio di 1200 mg aumenti il numero relativo e le dimensioni delle fibre muscolari di tipo II (deficitarie nei soggetti sarcopenici) entro 3 mesi dall'inizio del trattamento e come ciò abbia importanti risvolti funzionali: riduce il rischio di fratture e di cadute grazie al miglioramento oltre che della densità minerale ossea, anche del tono muscolare e dell'equilibrio. (1,2)

Vari ricercatori hanno poi esaminato gli effetti sia acuti sia cronici della supplementazione proteica sull'anabolismo delle proteine muscolari negli anziani: la maggior parte di questi suggerisce che un consistente introito di proteine aumenta la sintesi delle

proteine muscolari in modo simile in adulti e anziani (3,4).

Da ciò si evince come gli individui più anziani siano ancora in grado di trarre significativi benefici dalle proteine alimentari e come per ottenerli non sia necessaria una quantità suppletiva eccessiva. Per ottenere inoltre adeguati benefici nella maggior parte degli anziani e quindi ottimizzare la sintesi proteica e il bilancio proteico nelle 24 h, risulta

importante la distribuzione ad ogni pasto di una porzione di proteine ad elevato valore biologico.

A tal proposito, recenti studi suggeriscono che la supplementazione di leucina ai pasti incrementa o normalizza la sintesi proteica nel muscolo invecchiato e ne accresce la massa (5). Tale risposta anabolica risulta mantenuta nel tempo. Il razionale dell'utilizzo della leucina risiede nel fatto che questo aminoacido

essenziale regola la crescita e la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, la trascrizione e la sintesi proteica. La supplementazione con aminoacidi essenziali promuove quindi la crescita muscolare ed è associata a una significativa riduzione dei livelli sierici di TNF-, mediatore dell'infiammazione sistemica, fattore che svolge un ruolo chiave nella genesi dell'invecchiamento stesso (6).

Bibliografia

- 1) Souberbielle JC, Priè D, Coubebaïsse m, Friedlander, Houillier P, maruani G, cavalier E, Cormier C. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol.* 2008, 69: 501-10.
- 2) Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculo-skeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med.* 2005, 26: 203-19
- 3) Paddon-Jones D, Sheffield-Moore m, katsanos CS, Zhang Xj, wolfe RR. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Exp Gerontol* 2006, 41: 215-219
- 4) Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, volpi E, wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am j Clin Nutr* 2008, 87: 1562-1566
- 5) Dreyer HC, drummond MJ, Pennings B, Fujita S, Glynn EL, Chinkes DL, Dhanani S, volpi E, Rasmussen BB. Leucine-enriched essential amino-acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 392-400.
- 6) Dillon E, Sheffield-moore m, paddon-jones D, Gilkinson C, Sanford AP, casper-son L, jiang J, Chinkes D, urban RJ. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis and insulin-like growth factor-1 expression in older woman. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 163



IN EVIDENZA
RUOLO
DELL'INTEGRAZIONE

Le problematiche legate ad abitudini alimentari sbagliate vanno affrontate precocemente soprattutto mediante validi sistemi di monitoraggio per intervenire nella maniera più appropriata anche con l'aiuto dell'integrazione.

Gli integratori rappresentano un valido aiuto per proteggere da inadeguatezze nutrizionali derivanti da un apporto carente di nutrienti o da un alterato metabolismo di essi, soprattutto in alcuni gruppi di individui: gli anziani, ad esempio, sono a rischio di carenze di alcune vitamine.

Un adeguato controllo dell'introito calorico e della qualità dei micronutrienti è in grado di migliorare il profilo metabolico nei soggetti anziani.

Alcuni Autori suggeriscono che ottimizzare l'assunzione di micronutrienti andrebbe a migliorare il metabolismo e a ridurre i danni al DNA, le neoplasie e altre malattie degenerative dell'età avanzata.

Secondo l'epigenetica nutrizionale, in futuro le conoscenze dei fabbisogni nutrizionali, dello stato nutrizionale e del genotipo potranno essere utilizzate per prevenire patologie croniche attraverso la selezione di interventi dietetici mirati e individualizzati.

L'INTEGRAZIONE MULTIVITAMINICA- MULTIMINERALE

I multivitaminici-multiminerali (MVM) rappresentano gli integratori di vitamine e minerali più comunemente utilizzati negli Stati Uniti e in altri Paesi sviluppati (1, 2). Negli ultimi dieci anni, il loro utilizzo è notevolmente aumentato, in particolare tra gli individui anziani (3, 4).

Tuttavia, nonostante quello che sembra essere un trend in crescita nell'impiego di multivitaminici, continuano a esistere dubbi e polemiche sulla loro sicurezza nonché sulla loro efficacia, soprattutto nella prevenzione di malattie cronico-degenerative, a causa della scarsità di evidenze univoche e definitive.

I dati attualmente disponibili sui MVM derivano, infatti, principalmente da studi osservazionali che, co-

me è noto, sono in grado di dimostrare esclusivamente un'associazione e non un nesso causale tra un intervento e uno specifico endpoint. Pertanto, la recente pubblicazione di PHS II, il primo e unico RCT a lungo termine sull'impiego di un integratore multivitaminico multiminerale, aggiunge un tassello fondamentale alla comprensione di benefici e rischi per la salute di questa categoria di integratori.

■ LA SICUREZZA

PHS II è uno dei 21 RCT inclusi nella recente meta-analisi, pubblicata su The American Journal of Clinical Nutrition, secondo cui gli integratori MVM possono essere utilizzati in modo sicuro, poiché non è stato evidenziato alcun effetto sul rischio di mortalità.

Gli Autori, tuttavia, sottolineano che nel loro lavoro meta-analitico hanno cercato di ridurre la probabilità di poli-supplementazione, andando a includere solo studi che avevano escluso partecipanti che assumevano regolarmente vitamine al momento dell'arruolamento o che avevano chiesto ai partecipanti di sospendere l'assunzione durante il trial (5). La sicurezza d'uso di MVM può, infatti, essere influenzata dal livello di apporto di nutrienti attraverso la dieta e l'uso concomitante di altri integratori (6).

Alla luce dei risultati di precedenti revisioni siste-

matiche e meta-analisi di RCT (7, 8) secondo cui beta-carotene, vitamina A e vitamina E, assunti individualmente o in combinazione con altri integratori antiossidanti, aumentano in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause, gli Autori, nelle loro conclusioni, sottolineano con forza un aspetto importante: la dose di assunzione di vitamine e minerali può condizionare la sicurezza dell'integrazione. Un multivitaminico-multiminerale, oltre a poter riflettere meglio le interazioni naturali tra vitamine e minerali negli alimenti, non rappresenta un "mega-dosaggio" come per la maggior parte dei singoli integratori esaminati in molti studi.

Pertanto, assumere quotidianamente un singolo MVM può essere più sicuro dell'apporto di una quantità eccessiva di singole vitamine o antiossidanti.

L'assenza di rischi per la salute, derivanti dall'im-

piego quotidiano e prolungato di un MVM, è stata confermata anche dalla mancanza di effetti avversi seri in PHS II, in cui i partecipanti hanno assunto per oltre 11 anni il multivitaminico. Indipendentemente dai risultati dei singoli endpoint, il trial ha, quindi, confermato che i MVM sono prodotti sicuri.

Allo stesso modo, una revisione sistematica di RCT e studi osservazionali in adulti e anziani condotta per riassumere i dati di efficacia e sicurezza dell'impiego di integratori multivitaminici-minerali nella prevenzione primaria di neoplasie e malattie croniche nella popolazione generale, non ha evidenziato alcun pattern significativo di effetti avversi maggiori (9).

Bibliografia

- 1) Morgan TK, Williamson M, Pirotta M, Stewart K, Myers SP, Barnes J. A national census of medicines use: a 24-hour snapshot of Australians aged 50 years and older. *Med J Aust* 2012;196:50-3.
- 2) Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Am J Epidemiol* 2004;160:339-49.
- 3) Nahin RL, Fitzpatrick AL, Williamson JD, Burke GL, Dekosky ST, Furberg C; GEM Study Investigators. Use of herbal medicine and other dietary supplements in community-dwelling older people: Baseline data from the Ginkgo Evaluation of Memory study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1725-35.
- 4) Goh LY, Vitry AI, Semple SJ, Esterman A, Luszcz MA. Self-medication with over-the-counter drugs and complementary medications in South Australia's elderly population. *BMC Complement Altern Med* 2009;9:42.
- 5) Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, Schwartz M, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308(18):1871-80.
- 6) Mulholland CA, Benford DJ. What is known about the safety of multivitamin-multimineral supplements for the generally healthy population? Theoretical basis for harm. *Am J Clin Nutr* 2007;85 (suppl):318S-22S.
- 7) Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD007176
- 8) Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57.
- 9) Huang HY, Caballero B, Chang S, Alberg AJ, Semba RD, Schneyer CR, Wilson RF, Cheng TY, Vassy J, Prokopenko G, Barnes GJ 2nd, Bass EB. The efficacy and safety of multivitamin and mineral supplement use to prevent cancer and chronic disease in adults: a systematic review for a National Institutes of Health state-of-the-science conference. *Ann Intern Med*. 2006 Sep 5;145(5):372-85. Epub 2006 Jul 31.



**IN EVIDENZA
INTEGRAZIONE
MULTIVITAMINICA-
MULTIMINERALE E SICUREZZA**

Nei Paesi sviluppati, negli ultimi dieci anni, l'utilizzo degli integratori multivitaminici-multiminerali è notevolmente aumentato, in particolare tra i soggetti anziani.

Il recente trial PHS II ha offerto una conferma importante sulla sicurezza di tali prodotti: gli integratori MVM di qualità possono essere utilizzati in modo sicuro poiché in tale studio non è stato evidenziato alcun effetto avverso serio in un periodo molto prolungato pari a 11 anni di trattamento.

Un multivitaminico-multiminerale, oltre a poter riflettere meglio le interazioni naturali tra vitamine e minerali negli alimenti, è generalmente costituito da nutrienti a dosaggi fisiologici, a differenza di integratori monocomponenti a dosaggi elevati.

■ L'EFFICACIA NELLA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE CRONICO-DEGENERATIVE

Nel sintetizzare le evidenze disponibili sull'efficacia degli integratori multivitaminici nella prevenzione di malattie cronicodegenerative, va ricordato non solo che tale potenziale ruolo, sino alla pubblicazione di PHS II, era stato esaminato principalmente in studi osservazionali e, in misura minore, RCT, ma anche che non era mai stato considerato un multivitaminico completo ma soltanto combinazioni di non più di 5 vitamine/minerali.

Pertanto, ad oggi, PHS II è l'unico trial controllato verso placebo, randomizzato e di lunga durata che ha valutato l'impatto di un multivitaminico "completo" sullo sviluppo di neoplasie, patologie cardiovascolari, oftalmiche e degenerative cognitive.

Oltre 14mila medici americani in un buono stato di salute, di età superiore ai 50 anni, per più di 11 anni hanno assunto quotidianamente il multivitaminico.

Endpoint primari dello studio erano l'incidenza di neoplasie (esclusi i tumori cutanei non melanociti) e di eventi cardiovascolari maggiori.

■ L'EFFICACIA NELLA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ONCOLOGICHE

Per quanto riguarda l'endpoint "cancro", nel gruppo che ha assunto il multivitaminico, rispetto al gruppo sottoposto a placebo, è stata registrata una riduzione statisticamente significativa (8%) dell'incidenza complessiva di cancro. Questa riduzione sarebbe guidata da tumori differenti dal carcinoma prostatico, infatti, la riduzione raggiunge il 12% se dall'analisi si esclude il carcinoma prostatico.

I risultati di analisi per sottogruppi sembrano, inoltre, suggerire un maggiore effetto protettivo nella fascia d'età degli ultrasessantenni, con una riduzione dell'incidenza complessiva di cancro del 18% (1).

Quello che è stato rilevato dal trial è un effetto agiuntivo di protezione da parte dell'integratore multivitaminico, rispetto ad abitudini salutari. La popolazione dello studio, infatti, adottava stili di

vita sani e si alimentava bene.

Non sono state, invece, osservate differenze altrettanto rilevanti nella riduzione di tipi specifici di cancro, quali carcinoma prostatico e carcinoma coloretale, né della mortalità.

In definitiva, lo studio PHS II ha dimostrato che una supplementazione multivitaminica quotidiana è in grado di ridurre, in maniera modesta ma statisticamente significativa, il rischio di cancro in soggetti adulti e, in particolare, negli anziani*.

Occorre, inoltre, rilevare come la popolazione esaminata sia caratterizzata da medici con stili di vita sani e si alimentava bene.
VDA Net srl

ta presumibilmente corretti e quindi con basso rischio di occorrenza di neoplasie. A questo riguardo è prevedibile che la differenza tra i controlli e l'apporto polivitaminico possa essere maggiore nella popolazione generale.

Stesso discorso per una popolazione femminile il cui vantaggio in teoria potrebbe essere ancora più significativo, infatti molti tumori di genere (seno, utero, ovaie ecc.) dipendono da squilibri ormonali e momenti della vita come la post menopausa che possono ricevere benefici da un'integrazione specifica.

Interessanti, in questo ambito, le ricerche che lo stesso gruppo del PHS II sta portando avanti su una popolazione femminile.



Precedenti metanalisi, revisioni sistematiche, RCT e studi prospettici di coorte individuali, pubblicati nell'ultimo decennio, che hanno indagato gli effetti della somministrazione di MVM e/o singole vitamine e/o minerali a "livelli fisiologici" sul cancro, hanno mostrato risultati positivi o neutri su carcinoma colorettales, carcinoma prostatico, o neoplasie totali.

Sono state prodotte evidenze scientifiche a supporto di benefici offerti da MVM e acido folico in soggetti sani nella riduzione del rischio di tumore del colon e da parte del selenio nella riduzione del rischio di carcinoma prostatico.

In particolare, una meta-analisi di studi di coorte ha evidenziato una diminuzione del rischio di cancro al colon (rischio relativo, RR 0,88) negli individui che utilizzavano la supplementazione con vitamine e minerali per un periodo da 7 a 20 anni (2).

L'apporto di acido folico attraverso dieta e integratori, superiore a 560 µg/die, è risultato associato a una riduzione significativa del rischio di

cancro al colon, in una meta-analisi di 13 studi di coorte (RR 0,87, 95% CI: 0,78-0,98, p = 0,009) rispetto all'assunzione di acido folico inferiore a 240 µg/die, con una riduzione del rischio del 2% per ogni aumento di 100 µg nel consumo quotidiano di acido folico (3).

Questi risultati sono supportati da altre due meta-analisi/revisioni sistematiche, comprendenti anche studi caso-controllo, che hanno mostrato un significativo effetto protettivo dell'apporto di acido folico con la sola dieta o totale (dieta e integrazione) nei confronti del carcinoma colorettales (4,5).

Allo stesso modo, una meta-analisi di 8 studi di coorte e 5 studi caso-controllo, per un totale di oltre 270mila partecipanti, ha evidenziato che livelli elevati di vitamina B6 hanno diminuito il rischio di cancro colorettales in studi di coorte (6). Tuttavia, studi sulla supplementazione di acido folico in soggetti con precedente diagnosi di malattia cronica o predisposti al cancro, hanno suggerito un possibile aumento del rischio di carcinoma colorettales (7) e cancro totale (8).

VDA Net srl

L'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) è un ampio studio multicentrico di coorte su oltre 519.978 adulti di 10 Paesi europei (9). Dopo aggiustamento per fumo, elevati livelli sierici di vitamina B6 sono stati associati ad una significativa riduzione del rischio di carcinoma polmonare (RR 0,40, CI 95% 0,33-0,60, p <0,000001).



In una meta-analisi di 12 RCT, il selenio ha ridotto in modo significativo il rischio di neoplasie gastrointestinali e la mortalità per cancro sia negli uomini sia nelle donne (10, 11). Inoltre, la supplementazione di selenio ha diminuito in modo significativo il rischio di incidenza complessiva di cancro in generale e di carcinoma prostatico negli uomini sia in RCT sia in studi di coorte (12,13).

Tuttavia, altre meta-analisi di trial randomizzati hanno mostrato un effetto neutro del selenio nel-

la riduzione del rischio di cancro (14-18).

Gli antiossidanti sono l'unico gruppo di vitamine e minerali per i quali sono stati condotti RCT a lungo termine (ad esempio, SELECT, SU.VI.MAX, Linxian), anche se con risultati misti (19-21).

Infine, uno studio caso-controllo che ha utilizzato la coorte EPIC ha riscontrato che i partecipanti con elevati livelli di vitamina D (pre-diagnosi) avevano un rischio inferiore del 40% di carcinoma colorettale rispetto a quelli con bassi livelli (p <0,001) (22).

Bibliografia

- Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, Schwartz M, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Nov 14;308(18):1871-80.
- Park Y, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bergkvist L, Buring JE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Harnack L, Kato I, Krogh V, Leitzmann MF, Limburg PJ, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Rohan TE, Schatzkin A, Shore R, Sieri S, Stampfer MJ, Virtamo J, Weisenberg M, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Intakes of vitamins A, C, and E and use of multiple vitamin supplements and risk of colon cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2010;21:1745-1757.
- Kim DH, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Colditz GA, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Harnack L, Jacobs EJ, Leitzmann M, Mannisto S, Miller AB, Potter JD, Rohan TE, Schatzkin A, Speizer FE, Stevens VL, Stolzenberg-Solomon R, Terry P, Toniolo P, Weisenberg MP, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21:1919-1930.
- Kennedy DA, Stern SJ, Murretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, Koren G. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2011;35:2-10.
- Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer*. 2005;113:825-828.
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1077-83.
- Fife J, Raniga S, Hider PN, Frizelle FA. Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2011;13:132-137.
- Baggott JE, Oster RA, Tamura T. Meta-analysis of cancer risk in folic acid supplementation trials. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:78-81.
- Johansson M, Reltou C, Ueland PM, Vollset SE, Midttun Ø, Nygård O, Slimani N, Boffetta P, Jenab M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Kaaks R, Rohrmann S, Boeing H, Weikert C, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, van Gils CH, Peeters PH, Agudo A, Barricarte A, Navarro C, Rodríguez L, Sánchez MJ, Larrañaga N, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Crowe F, Gallo V, Norat T, Krogh V, Masala G, Panico S, Sacerdote C, Tumino R, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Rasmussen T, Hallmans G, Riboli E, Vineis P, Brennan P. Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*. 2010;303:2377-2385.
- Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, Sood AK, Limburg PJ, Erwin PJ, Montori VM. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:23-34.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Sivaldi Net srl



Il range di risultati positivi e neutri da studi sull'integrazione con vitamine e minerali può riflettere la presenza di molti differenti fattori correlati a popolazioni studiate, dosaggi e combinazioni di vitamine/minerali e altri fattori di confondimento all'interno dei vari studi.

La maggior parte delle evidenze positive da meta-analisi/revisioni sistematiche proviene da analisi di studi di coorte.

La difficoltà di dimostrare un beneficio per i mi-

cronutrienti nel contesto di RCT può essere correlata alla difficoltà di creare un contrasto adeguato nell'apporto di micronutrienti per i soggetti assegnati all'intervento attivo rispetto al gruppo di controllo.

A differenza dei trial che valutano interventi farmacologici, è praticamente impossibile e non etico creare un gruppo di controllo non esposto, ossia senza assunzione di nutrienti. Poiché i componenti di un integratore MVM sono anche costituenti dietetici, tutti i partecipanti a questi trial hanno livelli plasmatici e tissutali di vitamine e minerali essenziali al basale, con un'esposizione continuata durante tutto il trial. Pertanto, la maggior parte dei RCT sono progettati per confrontare l'assunzione tipica rispetto a una superiore nel gruppo di intervento. La difficoltà sta allora nel mantenere consistente questo contrasto attraverso lo studio. Lo stato di assunzione di micronutrienti è probabile che vari a causa di cambiamenti nella dieta e/o l'accesso ad altri MVM e questo può o non può avvenire proporzionalmente nei gruppi di intervento e di controllo.

- monetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004183.
- 12) Dagnelie PC, Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. *BJU Int.* 2004;93:1139-1150.
- 13) Etminan M, FitzGerald JM, Gleave M, Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2005;16:1125-1131.
- 14) Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:281-291.
- 15) Coulter ID, Hardy ML, Morton SC, Hilton LG, Tu W, Valentine D, Shekelle PG. Antioxidants vitamin C and vitamin E for the prevention and treatment of cancer. *J Gen Intern Med.* 2006;21:735-744.
- 16) Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N, Mi DH, Wu J, Ma B, Yang SH. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer.* 2010;62:719-727.
- 17) Papaioannou D, Cooper KL, Carroll C, Hind D, Squires H, Tappenden P, Logan RF. Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2011;13:1085-1099.
- 18) Pham DQ, Plakogiannis R. Vitamin E supplementation in cardiovascular disease and cancer prevention: Part 1. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1870-1878.
- 19) Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1483-1492.
- 20) Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briançon S. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164:2335-2342.
- 21) Lippman SM, Klein EA, Godman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bear-den JD 3rd, Crawford ED, Godman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301:39-51.
- 22) Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duynhoven FJ, Norat T, Pischon T, Jansen EH, Slimani N, Byrnes G, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Misirli G, Trichopoulos D, Berrino F, VDA Net srl

***NOTA**

Informazioni aggiuntive saranno utili per meglio inquadrare i risultati dell'endpoint cancro riportati dallo Studio PHSII. In particolare, ulteriori dati ed analisi dovrebbero essere condotte sull'utilizzo delle statine, sulla concomitanza di diabete e sull'utilizzo di antidiabetici orali nella popolazione arruolata nello studio, dal momento che questi fattori potrebbero, secondo alcuni recenti studi, incidere sul rischio di cancro. Altre considerazioni possono essere fatte per quanto riguarda l'aspetto statistico. L'intento dello studio era quello di indagare l'effetto di tutte le combinazioni di 4 diverse sup-

plementazioni dietetiche: multivitaminici, vitamina E, vitamina C e beta-carotene. Lo studio multifattoriale 2x2x2x2 è stato disegnato per indagare una serie di endpoint che comprendevano eventi cardiovascolari, patologie oculari, declino cognitivo, mortalità per cancro, per un totale di 21 endpoint. Con un tale disegno statistico vengono considerati 315 possibili confronti. Le conclusioni che gli autori riportano sulla capacità dei multivitaminici di ridurre significativamente il rischio di cancro ($p=0,04$) potrebbe essere un risultato falso positivo dovuto alla probabilità di errore derivata dai confronti multipli.

Vineis P, Panico S, Palli D, Tumino R, Ros MM, van Gils CH, Peeters PH, Brustad M, Lund E, Tormo MJ, Ardanaz

E, Rodríguez L, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Hallmans G, Palmqvist R, Roddam A, Key TJ, Khaw KT,

Autier P, Hainaut P, Riboli E. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of co-

lorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:b5500.



**IN EVIDENZA
EFFICACIA NEL CANCRO**

Il trial PHS II ha dimostrato che una supplementazione multivitaminica quotidiana è in grado di ridurre, in maniera modesta ma statisticamente significativa, il rischio di cancro in soggetti adulti e, in particolare, negli anziani.

La popolazione esaminata era caratterizzata da medici con stili di vita corretti e quindi con basso rischio di occorrenza di neoplasie. Pertanto, è prevedibile che la differenza tra i controlli e il gruppo trattato con il multivitaminico-multiminerale possa essere maggiore nella popolazione generale.

In attesa di ricevere evidenze anche per la popolazione femminile

over 50 in cui in teoria potremmo ottenere maggiori benefici da un'integrazione alimentare completa.

Nell'ultimo decennio, metanalisi, revisioni sistematiche, RCT e studi prospettici di coorte individuali hanno dimostrato che la somministrazione di MVM e/o singole vitamine e/o minerali a "livelli fisiologici" ha effetti positivi o neutri su carcinoma colorettales, carcinoma prostatico e neoplasie totali.

EFFICACIA NELLA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Le malattie cardiovascolari rappresentano la maggiore causa di mortalità nel mondo con un'incidenza in rapido e continuo aumento (1). Nei Paesi industrializzati è stato stimato che circa il 50% degli uomini e il 40% delle donne nel corso della loro vita svilupperanno patologie cardiovascolari (2). I maggiori fattori di rischio sono già noti da diverso tempo, tuttavia l'ipertensione arteriosa, il fumo, il diabete mellito, l'ipercolesterolemia, l'obesità, sono ancora molto frequenti nella nostra popolazione, soprattutto nella fascia di età più avanzata. La scarsa aderenza a un sano stile di vita, la bassa compliance alle terapie farmacologiche per ridurre i fattori di rischio eventualmente presenti, sono i principali responsabili della mancata prevenzione cardiovascolare.

Le migliori strategie di prevenzione consistono, infatti, nell'allontanare tali fattori di rischio, seguire una corretta condotta di vita correggendo i principali errori di alimentazione, evitare il fumo, praticare un'attività fisica aerobica regolare e riconoscere le più comuni manifestazioni che possano far sospettare una patologia CV per una più precoce diagnosi e terapia.

È importante valutare quanto l'uso dei multivitaminici possa in qualche modo integrare un corretto stile di vita e prendere parte quindi alla prevenzione cardiovascolare.

PHS II è ad oggi l'unico trial randomizzato su larga scala che ha valutato l'efficacia a lungo termine di un multivitaminico in rapporto al rischio di sviluppare eventi CV maggiori, quali infarto del miocardio (IM) non fatale, ictus non fatale e mortalità cardiovascolare. Rispetto al placebo, il gruppo sottoposto al MVM non ha mostrato alcuna riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di eventi CV maggiori, né alcuna riduzione de-



gli endpoint secondari, quali IM totale e ictus totale. I risultati sembrano suggerire una riduzione del rischio di IM fatale e una modesta riduzione degli eventi CV maggiori in uomini d'età pari o superiore a 70 anni.

Non è emersa alcuna differenza nel confronto degli effetti del MVM nella prevenzione CV primaria rispetto a quella secondaria.

Secondo gli Autori, l'identificazione e il trattamento dei noti fattori di rischio cardiovascolare durante il follow-up potrebbero avere superato gli effetti potenziali del MVM sugli endpoint CV.

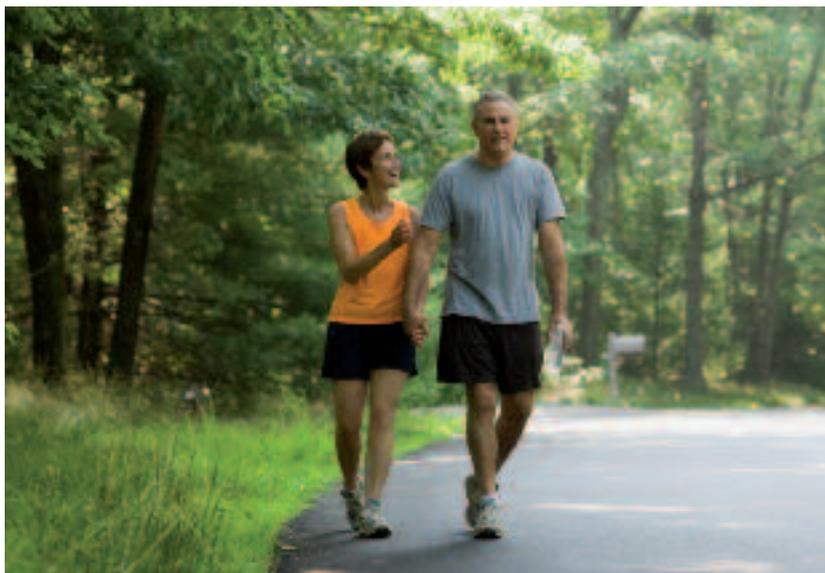
I risultati quindi sono stati neutri, tuttavia la popolazione studiata aveva un basso profilo di rischio insieme a un corretto stile di vita. Inoltre, i soggetti arruolati nello studio usufruendo già di una dieta corretta ed equilibrata potevano contare su di un adeguato introito di micronutrienti e quindi trarre meno beneficio dall'integrazione con i multivitaminici.

Precedenti studi epidemiologici hanno mostrato che una dieta ricca di frutta e verdura e quindi di

VDA Net srl

antiossidanti è inversamente associata al rischio di sviluppare coronaropatia e mortalità cardiovascolare (3).

In uno studio caso-controllo, effettuato su un'ampia popolazione svedese con abitudini alimentari caratterizzate da scarso introito di frutta e verdura, l'uso di un multivitaminico è risultato associato a un minor rischio di IM non fatale indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolare, suggerendo un effetto protettivo indipendente del multivitaminico (4). Tuttavia è difficile escludere con certezza che tale vantaggio possa essere del tutto separato dai benefici derivanti da un sano stile di vita. In altri studi osservazionali, è stato descritto un minor rischio CV legato all'utilizzo dei multivitaminici (5) rispetto al consumo di elevate dosi di vitamina B (6) ed è stato confermato che un maggior introito di vitamina B12 e acido folico è associato a un ridotto rischio di coronaropatia (7). Gli stessi dati a favore della supplementazione con acido folico sono emersi anche in altre ricerche (8). La Società Americana di Cardiologia (AHA) ha eseguito negli ultimi decenni un'ampia ricerca sul ruolo della nutrizione nella riduzione del rischio CV, ponendo l'attenzione sul benefico effetto di alcune vitamine antiossidanti (vitamina E, vitamina C e betacarotene) sulla ridu-



zione del rischio CV (9).

Vitamins and Lifestyle Study (10), uno studio prospettico di coorte di uomini e donne americani d'età compresa tra 50 e 76 anni, ha mostrato una significativa associazione tra uso di MVM e riduzione della mortalità CV. In particolare, le persone che avevano assunto MVM per 6-7 giorni alla settimana nei 10 anni precedenti la valutazione basale, avevano un rischio ridotto di decesso per malattia CV durante i successivi 5 anni rispetto ai non utilizzatori (HR 0,84, 95% CI 0,70-0,99), in particolare modo i soggetti senza una storia di malattia CV (HR 0,78, CI 95% 0,62-0,98).

Allo stesso modo, i risultati di Swedish Mammography Cohort (11), uno studio prospettico di coorte di donne d'età compresa tra 48 e 83 anni, senza malattia CV preesistente, supportano un ruo-

Bibliografia

- World Health Statistics 2012; noncommunicable Diseases: a Major Health Challenge of the 21st century. World Health Organization Website. <http://www.who.int/whosis/whostat>.
- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6): 791-798.
- Liu, S. Manson, J. E., Lee, I. M., Cole, S. R., Hennekens, C. H., Willett, W. C. & Buring, J. E. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. 2000. *Am. J. Clin. Nutr.* 72: 922-928.
- C. Holmquist, S. Larsson, A. Wolk, U. De Faire. Multivitamin Supplements Are Inversely Associated with Risk of Myocardial Infarction in Men and Women—Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). 2003. *J Nutr.* 133:2650-2654.
- Rimm, E. B., Willett, W. C., Hu, F. B., Sampson, L., Colditz, G. A., Manson, J. E., Hennekens, C. & Stampfer, M. J. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. 1998. *J. Am. Med. Assoc.* 279: 359-364.
- Hernandez-Diaz, S., Martinez-Losa, E., Fernandez-Jarne, E., Serrano-Martinez, M. & Martinez-Gonzalez, M. A. Dietary folate and the risk of nonfatal myocardial infarction. 2002. *Epidemiology* 13: 700-706.
- Voutilainen, S., Rissanen, T. H., Virtanen, J., Lakka, T. A. & Salonen, J. T. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. 2001. *Circulation* 103: 2674-2680.
- Bazzano, L. A., He, J., Ogden, L. G., Loria, C., Vupputuri, S., Myers, L. & Whelton, P. K. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *National Health and Nutrition Examination Survey*. 2002. *Stroke* 33: 1183-1189.
- Tribble DL, AHA Science Advisory. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-VDA Net srl



0,57-0,93), e a una riduzione del 41% (HR aggiustato 0,59, CI 95% 0,44-0,80) nelle donne che hanno assunto integratori multivitaminici per almeno 5 anni.

L'ossidazione del colesterolo LDL all'interno della parete delle arterie è una delle fasi dello sviluppo della placca aterosclerotica, le molecole antiossidanti sono risultate in grado di rallentare il processo dell'aterosclerosi in studi su animali (12). La supplementazione di vitamina E prolunga la resistenza del colesterolo LDL al danno ossidativo, agendo con meccanismo protettivo (13). La vitamina C è la molecola antiossidante più idrosolubile nel plasma e partecipa al processo di rigenerazione della vitamina E ossidata (14).

In alcuni studi non randomizzati, il supporto dietetico di queste vitamine antiossidanti è apparso associato a una ridotta mortalità e incidenza di

malattie CV (15), risultando quindi implicato nella progressione dell'aterosclerosi (16).

Ulteriori ricerche hanno indicato il ruolo delle vitamine nel ridurre la perossidazione lipidica e il danno da radicali liberi e quindi inibire l'aterosclerosi (17, 18).

In una recentissima meta-analisi di 50 RCT (19), non emergono evidenze a supporto dell'uso di vitamine o antiossidanti per la prevenzione primaria o secondaria di eventi CV maggiori. Inoltre, questi integratori non sono risultati associati a un rischio ridotto di tali eventi in analisi per sottogruppi in base a diversi fattori, quali tipo di vitamine e antiossidanti, tipo di esiti CV, disegno dello studio, qualità metodologica, durata del trattamento, fonte di finanziamento, azienda produttrice degli integratori, tipo di controllo, numero di partecipanti a ogni trial e integratori assunti singolarmente o in combinazione con altre vitamine o antiossidanti.

I risultati di trial non randomizzati che hanno mostrato, invece, un effetto positivo sulla riduzione del rischio legata all'uso di vitamine antiossidanti, sono stati osservati in soggetti senza malattia coronarica nota. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che tali vitamine possano avere un effetto protettivo solo prima dello sviluppo della malattia coronarica (20). Lo stress ossidativo è aumentato nei pazienti diabetici, pertanto è stato ipotizzato che le vitamine antiossidanti potrebbero avere un mag-

carotene: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;99:591-595.

10 Pocobelli G, Peters U, Kristal AR, White E. Use of supplements of multivitamins, vitamin C, and vitamin E in relation to mortality. *Am J Epidemiol*. 2009;170:472-483.

11 Rautiainen S, Akesson A, Levitan EB, Morgenstern R, Mittleman MA, Wolk A. Multivitamin use and the risk of myocardial infarction: a population-based cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr*. 2010;

92(5):1251-1256.

12 Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-16.

13 Princen HMG, van Duyvenbroede W, Buytenhek R, et al. Supplementation with low doses of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 325-33.

14 Jialal I, Grundy SM. Preservation of the endogenous antioxidants in low density lipoprotein by ascorbate but

not probucol during oxidative modification. *J Clin Invest* 1991; 87: 597-601.

15 Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet* 2001; 357: 657-63.

16 Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, et al. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1108-13.

17 Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and

atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*. 1997;337:408-416.

18 Farbstein D, Kozak-Blickstein A, Levy AP. Antioxidant vitamins and their use in preventing cardiovascular disease. *Molecules* 2010;15:8098-110.

19 Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. S. Myung, W. Ju, B. Cho, S. Oh, S. Min B. Koo for the Korean Meta-analysis (KORMA) Study Group. *BMJ*. 2013;346:1-22.

gior effetto benefico in questi soggetti (21). Nel 2002 sono stati pubblicati i dati dell'Heart Protection Study: in pazienti a elevato rischio CV l'apporto quotidiano di vitamina E, insieme a vitamina C e beta-carotene durante un follow-up di 5 anni è risultato sicuro, in assenza tuttavia di una significativa riduzione di eventi (22).

Lo studio Women's Health Initiative (23), che ha considerato donne in post-menopausa d'età compresa tra 50 e 79 anni, non ha riscontrato alcuna significativa associazione totale tra le principali categorie di MVM e il rischio di eventi CV.

Diversi trial randomizzati hanno valutato l'effetto singolo di vitamine e minerali a elevate dosi, in particolare vitamina E e vitamina C (24), beta-carotene (25), selenio (26) e vitamina B (27), rispetto ai principali endpoint CV senza evidenziare alcun beneficio.

I risultati del GISSI-prevenzione trial (28) non hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa della mortalità e del rischio di sviluppare nuovi eventi CV, legata all'uso della vitamina E nel post infarto, ipotizzando una mancanza di beneficio nella prevenzione secondaria.

La discrepanza tra i dati positivi derivanti dagli studi osservazionali rispetto ai dati negativi pro-

venienti dai trial clinici potrebbe riflettere la differenza esistente tra l'assunzione di antiossidanti limitata nel tempo rispetto a una dieta ricca di antiossidanti effettuata nella popolazione per lungo periodo.

Come sottolineato nel paragrafo precedente sul cancro, molti aspetti legati a popolazioni di pazienti, differenze nella formulazione degli integratori e altri fattori confondenti, possono influenzare i risultati di studi sulla prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari.

Sebbene gli RCT siano considerati il gold standard della ricerca per gli interventi farmacologici, esistono molte difficoltà associate alla realizzazione di ampi studi randomizzati a lungo termine di interventi nutrizionali.

La problematica di tutti gli studi di prevenzione è l'aderenza al trattamento e la compliance; in una reale pratica clinica queste problematiche sono ancora maggiori rispetto ai RCT dove sono poste in atto strategie di mantenimento della popolazione a rispettare le prescrizioni della randomizzazione.

I limiti intrinseci per una corretta valutazione di studi di prevenzione con MVM sono, ad esempio, portare avanti lo studio per una durata adeguata (vari decenni), mantenendo l'aderenza attraverso

20 Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation*; 2002. 105: 2107-11.

21 Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci* 1996; 90: 255-60.

22 Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, Armitage J, Collins R.

MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):23-33.

23 Neuhouser ML, Wassertheil-Smoller S, Thomson C, et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):294-304.

24 Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular

events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293(11):1338-1347.

25 Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334(18): 1145-1149.

26 Lippman SM, Klein EA, Godman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301 (1):39-51.

27 Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299(17):2027-2036.

28 Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999. 7:354(9177):447-55.

VDA Net srl

decenni di follow-up; garantire l'integrità del gruppo di controllo, considerato il facile accesso agli integratori MVM; la selezione di dosaggi adeguati, ecc.

Studi epidemiologici e di ricerca di base sugli effetti di carenze/inadeguatezze di micronutrienti sugli endpoint di malattie croniche e sui meccanismi biochimici rilevanti per lo sviluppo di tali malattie, forniscono dati importanti a supporto delle evidenze provenienti da RCT.

Pertanto, i risultati dei lavori scientifici disponibili sino ad ora non consentono una conclusione univoca, in quanto non hanno dimostrato un chiaro e definitivo beneficio dell'uso dei multivitaminici nella riduzione del rischio cardiovascolare, attua-

bile mediante l'integrazione dell'abolizione del fumo con una dieta equilibrata, un apporto calorico bilanciato da una regolare attività fisica, nonché il mantenimento di bassi livelli di colesterolo e di pressione arteriosa.

Sono necessari ulteriori studi per definire un possibile ruolo dei multivitaminici in aggiunta a stili di vita sani.



Nel trial PHS II, il gruppo sottoposto al MVM non ha mostrato alcuna riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di eventi CV maggiori.

I risultati sembrano suggerire una riduzione del rischio di IM fatale e una modesta riduzione degli eventi CV maggiori in uomini d'età pari o superiore a 70 anni.

Secondo gli Autori del PHS II, l'identificazione e il trattamento dei noti fattori di rischio cardiovascolare durante il follow-up potrebbero avere superato gli effetti potenziali del MVM sugli endpoint CV.

Precedenti studi epidemiologici hanno mostrato che una dieta ricca di frutta e verdura e, quindi, di sostanze antiossidanti è inversamente associata al rischio di sviluppare coronaropatia e mortalità cardiovascolare.

I risultati dei lavori scientifici disponibili sino a ora sugli effetti dei multivitaminici su endpoint cardio-

vascolari, sono da considerarsi neutri, in quanto non hanno dimostrato un chiaro e definitivo beneficio del loro utilizzo nella riduzione del rischio cardiovascolare.

Ulteriori studi sono necessari per definire un possibile ruolo dei multivitaminici in aggiunta a stili di vita sani su una popolazione generale di adulti anziani con un rischio cardiovascolare più elevato.

■ L'EFFICACIA NELLA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE OFTALMICHE

Gli endpoint secondari del trial PHS II, di cui è prevista a breve la pubblicazione, includono la cataratta e la degenerazione maculare senile (DMS), patologie oculari la cui incidenza aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età.

La cataratta rappresenta uno dei disturbi più frequenti: si stima che in Italia colpisca ben due persone su tre sopra i 70 anni, mentre a 80 anni i soggetti affetti sono la quasi totalità.

In Italia recentemente (2012) si sono censiti 550.000 interventi/anno di cataratta di cui ben 108.000 solo nella regione Lombardia, questi numeri danno un'idea dell'importanza di attuare tutte le strategie di prevenzione per contenere i costi per il SSN.

Oltre ad essere estremamente diffuse, queste malattie hanno un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente, limitandone l'autonomia e la mobilità e generando costi sociali e assistenziali molto elevati.

Se oggi esistono delle terapie - come l'intervento chirurgico per la cataratta o la terapia farmacologica per alcuni tipi di DMS - la prevenzione rappresenta una strategia altrettanto valida per ottimizzare il controllo di tali condizioni.

La DMS è una patologia gravemente invalidante, in quanto crea notevoli difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane. Rende difficile scrivere, leggere, guidare e riconoscere i volti.

Tale patologia è la principale causa di cecità nei soggetti d'età superiore ai 50 anni (1,2) e continua a destare grosse preoccupazioni perché spesso sottovalutata e non correttamente trattata.

La sede anatomica in cui si sviluppano gli eventi patologici che caratterizzano la DMS è rappresen-

tata dal complesso retina esterna-coriocapillare. In questa sede si verificano gli eventi più importanti per il ciclo della visione, tra cui l'eliminazione continua di frammenti apicali dei segmenti esterni dei fotorecettori che, fagocitati dall'epitelio pigmentato retinico, subiscono una degradazione enzimatica.

Tale processo di rinnovamento dei segmenti esterni dei fotorecettori dura per tutta la vita e con l'avanzare degli anni un certo numero di residui indigeriti può costituire uno degli elementi iniziali di alterazione degli strati retinici esterni. In particolare i granuli di lipofusina, che aumentano sensibilmente nell'epitelio pigmentato senile, sarebbero un derivato indigeribile di questo processo. La lipofusina deriva dalla perossidazione dei lipidi conseguente a fenomeni di autossidazione o di esposizione ai ROS, formati dalla continua esposizione alla luce e all'alta pressione di ossigeno. Pertanto, lo stress ossidativo è ritenuto un'importante causa della DMS.

VDA Net srl



Sono stati definiti due principali tipi di degenerazione maculare senile: forma secca o atrofica e forma umida o essudativa o neovascolare.

Lo studio europeo EUREYE (3) del 2006 è stato condotto con l'obiettivo di stimare la prevalenza della DMS tra la popolazione anziana (soggetti di età pari o superiore a 65 anni) europea.

La DMS avanzata (umida o secca) è risultata presente nel 3,32% (CI 95% 2,52- 4,13) della popolazione.

Il braccio italiano, in particolare, era costituito da 605 anziani con una prevalenza della DMS avanzata pari al 3,68% (CI 95% 2,17- 5,18).

Le prevalenze riscontrate da Augood e collaboratori in EUREYE risultano comparabili con quelle derivanti dai principali studi condotti sulla popolazione americana. Parimenti questi dati si allineano a quelli ottenuti in Australia e in Cina (4).

Infine, lo studio PAMDI (5) che con EUREYE è uno dei pochi studi epidemiologici su larga scala sulla DMS condotti nel bacino del Mediterraneo, ha confermato che la DMS colpisce un'elevata percentuale della popolazione anziana in Italia. Questo studio non supporta l'ipotesi che vivere in un ambiente rurale o appartenere a una popolazione del bacino del Mediterraneo possa offrire protezione rispetto allo sviluppo di forme intermedie della malattia.

I fattori di rischio della DMS sono molteplici, alcuni sono considerati certi, quali età, fumo e alcool, mentre altri sono ancora oggetto di studio: familiarità e fattori genetici, genere, razza, obesità, fattori cardiovascolari e ipertensione, dieta, chirurgia della cataratta ed esposizione alla luce solare.

Per quanto riguarda la dieta, da tempo è noto il ruolo protettivo per la vista svolto dalle vitamine A, C ed E, nonché da luteina e zeaxantina, carotenoidi di cui sono ricchi alcuni tipi di ortaggi e frutta (6-13).

La luteina e la zeaxantina sono i principali carotenoidi componenti i pigmenti maculari. È am-

piamente documentata un'azione di filtro dei pigmenti maculari nei confronti della luce blu e della radiazione del vicino ultravioletto e un'azione di protezione dal danno ossidativo grazie alla capacità di questi carotenoidi di inattivare le specie reattive dell'ossigeno.

La densità di pigmenti maculari e la protezione dallo stress ossidativo sono pertanto fattori critici per la salute della retina e più in generale dell'intero occhio. Ne è una conferma il riscontro che il declino fisiologico dell'acuità visiva età-correlato, in assenza di patologie, non si presenta in soggetti anziani che possiedono un'elevata densità di pigmenti maculari.

La dieta contemporanea è povera di questi specifici antiossidanti dato che il 70% del cibo consumato sul pianeta terra proviene da 10 specie di mais, dal riso e dai bovini che hanno subito impegnative manipolazioni per ottenere il maggior rendimento possibile a scapito delle proprietà nutritive.

Il nostro organismo funziona con sistemi dipendenti dalla dieta dell'era paleolitica, quindi di migliaia di anni fa. Non vi è stato abbastanza tempo a livello evolutivo per adeguarsi agli alimenti trasformati come i cereali raffinati, i grassi, lo zucchero, il sale e ovviamente gli additivi. Le diete occidentali aumentano infiammazione e stress ossidativo accelerando i processi degenerativi anche a livello della macula degli occhi. L'aumento del numero di obesi favorisce la presenza di grasso in eccesso che entra in competizione con l'assorbimento a livello retinico e cerebrale degli antiossidanti liposolubili che si riducono drasticamente. Inoltre il fumo e l'alcool inducono una diminuzione dei livelli ematici di luteina.

È stato dimostrato che l'assunzione di luteina con la dieta, attraverso sia l'alimentazione sia la supplementazione, ha un effetto diretto sull'incremento della densità dei pigmenti della macula (14-17).

Per la salute dell'occhio è fondamentale anche il ruolo degli acidi grassi omega 3, presenti soprattutto nel pesce, che contrastano il deposito di colesterolo nei vasi sanguigni: un eccessivo consu-

mo di grassi di origine animale può, infatti, predisporre allo sviluppo di patologie oculari legate all'età (18).

Per la gestione della degenerazione maculare secca, che rappresenta circa l'80% dei casi di DMS, dati provenienti da studi osservazionali e RCT supportano l'impiego dell'integrazione con vitamine e minerali oltre all'eliminazione di noti fattori di rischio, quali fumo, ipertensione, esposizione alla luce solare. In particolare, l'assunzione di vitamina E (Hazard Ratio, HR = 0,92; CI 95% 0,84-1,00) e zinco (HR = 0,91; CI 95% 0,83-0,98) con la dieta è risultata inversamente associata allo sviluppo di DMS (19). Inoltre, è stato evidenziato che consumare beta-carotene, vitamina C, luteina e zeaxantina riduce il rischio di sviluppare DMS (20).

Seddon et al. (21) hanno riscontrato che l'assunzione elevata di acido linoleico con la dieta è associata a un maggior rischio di DMS, mentre l'introduzione di acidi grassi omega-3 ne diminuisce il rischio.

Lo studio AREDS (Age-Related Eye Disease Study) con un follow-up di oltre 6 anni, ha mostrato una riduzione del 25% del rischio di progressione della DMS avanzata utilizzando una formulazione di 500 mg di vitamina C, 400 IU di vitamina E, 15 mg di beta-carotene, 80 mg di zinco e 2 mg di rame (22).

Bibliografia

- 1) Klein R, Peto T, Bird AC, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486-495.
- 2) Congdon N, O'Colman B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States: Eye Diseases Prevalence Research Group. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-485.
- 3) Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Euro-

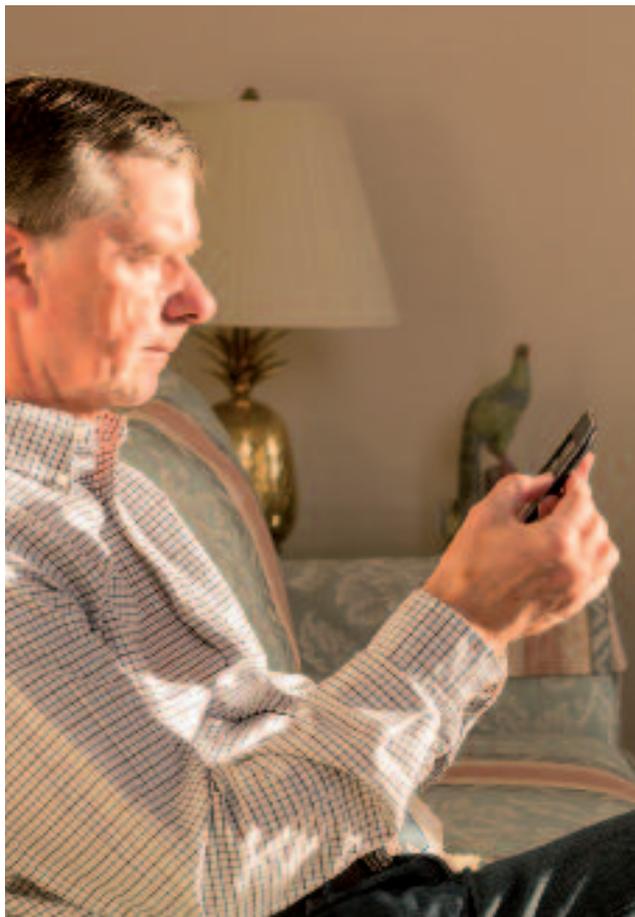
peans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124(4):529-35.

- 4) Nicola Nicolotti, Giuseppe La Torre, Maria Rosaria Gualano, Silvio Capizzi, Walter Ricciardi. Epidemiologia della degenerazione maculare senile (AMD). *JPH - Year 7, Volume 6, Number 2, Suppl. 3, 2009*
- 5) Piemarocchi S, Segato T, Scopa P, Masetto M, Ceca S, Cavarzeran F, Peto T; PAMDI Study Group. The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. *Ophthalmic Epidemiol.* 2011 Jun;18(3):129-36.
- 6) Schalch W. Carotenoids in

the retina--a review of their possible role in preventing or limiting damage caused by light and oxygen. *EXS.* 1992;62:280-98.

- 7) Jacques PF, Taylor A, Hankinson SE, Willett WC, Mahnken B, Lee Y, Vaid K, Lahav M. Long-term vitamin C supplement use and prevalence of early age-related lens opacities. *Am J Clin Nutr* 66: 911-916, 1997.
- 8) Mares-Perlman JA, Klein BE, Klein R, Ritter LL. Relationship between lens opacities and vitamin and mineral supplement use. *Ophthalmology* 101: 315-355, 1994. Jacques PF, et al.

- 9) Jacques PF, Chylack LT Jr. Epidemiologic evidence of a role for the antioxidant vitamins and carotenoids in cataract prevention. *Am J Clin Nutr* 53:352S-355S, 1991
- 10) Robertson JM, Donner AP, Trevithick JR. Vitamin E intake and risk for cataracts in humans. *Ann NY Acad Sci* 570:372-382, 1989.
- 11) Stahl W. Macular carotenoids: lutein and zeaxanthin. *Dev Ophthalmol.* 2005;38:70-88
- 12) Ma L, Yan SF, Huang YM, Lu XR, Qian F, Pang HL, Xu XR, Zou ZY, Dong PC, Xiao X, Wang X, Sun TT, Dou HL, Lin XM. Effect of lutein and zeaxanthin on visual function. *VDA Net srl*



La ricerca non si è fermata a questo risultato. A partire dal 2006, i ricercatori di AREDS hanno cercato di capire se fosse possibile migliorare la formulazione AREDS utilizzata come trattamento della DMS. I risultati di questo lavoro sono stati resi noti nel 2013 con la pubblicazione di AREDS2.



In questo secondo studio sono stati testati 1.000 mg di acidi grassi omega 3, nella forma di 650 mg di acido eicosapentanoico (EPA) più 350 mg di acido docosaeisanoico (DHA) e 12 mg di carotenoidi costituiti da 10 mg di luteina più 2 mg di zeaxantina. Per 5 anni oltre 4.000 sono stati i partecipanti

allo studio AREDS2. Anche se luteina e zeaxantina non hanno offerto un beneficio globale, gli utilizzatori di questi due carotenoidi hanno evidenziato una significativa riduzione del rischio di avanzamento della DMS in una formulazione in cui era stato eliminato il beta-carotene, noto per sopprimere l'assorbimento di luteina e zeaxantina. Il beta-carotene raddoppia il rischio di cancro del polmone in ex fumatori. In sintesi, l'aggiunta di luteina e zeaxantina ha ulteriormente migliorato del 20% gli effetti della formulazione AREDS, soprattutto nella prevenzione della neovascolarizzazione retinica.

L'utilizzo di acidi grassi omega 3 è risultato sicuro e privo di complicanze ma non ha fornito ulteriori benefici per la degenerazione maculare almeno nella formulazione AREDS2. Rimangono molte domande senza risposta. Vi è qualcosa nel pesce che è assente nell'integratore? Vi è un rapporto critico tra differenti omega 3?

Alla luce dei risultati AREDS2, la nuova formulazione introdurrà luteina e zeaxantina al posto del beta-carotene ma non aggiungerà omega 3. I soggetti che potranno trarre beneficio da questo integratore non sono i pazienti con uno stadio iniziale di DMS ma quelli con patologia intermedia o con la presenza di grandi drusen in entrambi gli occhi o con uno stadio avanzato di DMS in un solo occhio (23).

Sono allo studio gli effetti dell'assunzione di vita-

- xanthin on macular pigment and visual function in patients with early age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2290-7.
- 13) Karppi J, Laukkanen JA, Kurl S. Plasma lutein and zeaxanthin and the risk of age-related nuclear cataract among the elderly Finnish population. *Br J Nutr*. 2012 Jul 14;108(1):148-54.
 - 14) Hammond BR Jr, Wooten BR, Snodderly DM. Preservation of visual sensitivity of older subjects: association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Feb;39(2):397-406.
 - 15) Curran-Celentano J, Hammond BR Jr, Ciulla TA, Cooper DA, Pratt LM, Danis RB. Relation between dietary intake, serum concentrations, and retinal concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population. *Am J Clin Nutr*. 2001 Dec;74(6):796-802.
 - 16) Hammond BR Jr, Fletcher LM. Influence of the dietary carotenoids lutein and zeaxanthin on visual performance: application to baseball. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(5):1207S-1213S.
 - 17) Gruber M, Chappell R, Millen A, LaRowe T, Moeller SM, Iannaccone A, Kritchevsky SB, Mares J.
 - 18) Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2008 Jun;126(6):826-33.
 - 19) Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2005;294:3101-7.
 - 20) Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(6 Suppl):1448S-61S.
 - 21) Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willett W. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(8):1191-9.
 - 22) Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, Davis MD. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS Report No. 8. *VDA Net srl*

mine B e D per un'ulteriore riduzione del rischio di sviluppare la degenerazione maculare legata all'età.

AREDS è uno dei 13 RCT inclusi nella recente revisione Cochrane che ha valutato gli effetti di vitamine (beta-carotene, vitamina C e vitamina E) e minerali (selenio e zinco) assunti individualmente o in combinazione, sulla progressione della degenerazione maculare senile.

Le conclusioni degli Autori, basate principalmente sui risultati di AREDS, sono che l'integrazione con vitamine e minerali possa ritardare la progressione di DMS (24).

Ricercatori cinesi hanno sottoposto ad attenta revisione gli studi pubblicati dal 1999 al dicembre 2010 sugli effetti di stili di vita, dieta e integratori di macro e micronutrienti nella prevenzione dello sviluppo o della progressione della degenerazione maculare legata all'età. I dati emersi da questo lavoro di revisione, apparso di recente su *Acta Ophthalmologica*, sottolineano come smettere di fumare sia fondamentale per prevenire o rallentare la progressione della DMS e che i soggetti con documentato rischio intermedio di DMS o forme avanzate di DMS a un occhio dovrebbero assumere integratori vitaminici tipo AREDS (25).

Da alcuni anni, i ricercatori si stanno impegnando per individuare gruppi di sostanze, assunte con il cibo o tramite integratori, utili non solo per prevenire le malattie della retina ma anche per ottenere benefici nella sindrome dell'occhio secco, nella cataratta e nel glaucoma.

Da questi studi alcune delle sostanze capaci di creare benefici per il mantenimento della vista hanno evidenziato effetti positivi anche per il sistema cardiovascolare, la pelle e le articolazioni.

L'utilizzo di vitamina A ha dato risultati positivi in alcune forme di retinite pigmentosa, malattia che porta alla degenerazione dei coni retinici e in oltre 100 malattie genetiche con progressiva riduzione della vista.

La dose di 15.000 UI di vitamina A palmitato/die ha offerto i migliori risultati.

L'associazione di vitamina E inibisce l'assorbimento di vitamina A per trasporto competitivo quando la dose è di 400 UI/die.

In conclusione, la combinazione di vitamina A, pesce azzurro e luteina potrebbe prolungare di 20 anni la visione nei pazienti affetti da alcune forme di retinite pigmentosa iniziando l'assunzione di integratori a 40 anni. Questi pazienti, che solitamente perdono la vista a 60 anni, potrebbero mantenere un'adeguata visione sino a 80 anni con un adeguato apporto di vitamina A.

25 anni di studi non hanno evidenziato nessun effetto tossico con dosi di vitamina A di 15.000 UI/die. Tuttavia, prima dell'utilizzo di tale vitamina è bene testare la funzionalità epatica e prestare attenzione a una possibile riduzione della densità ossea. Precauzioni di utilizzo sono inoltre necessarie nelle donne incinte (26).

In ambito oculistico sono aumentate le dimostrazioni circa l'importanza di carenze nutrizionali nello sviluppo di malattie della superficie oculare e dell'occhio secco. Sono stati studiati gli effetti di omega 3 e omega 6 acidi grassi essenziali (EFA).

È stato dimostrato che l'utilizzo di 180 mg di EPA e 120 mg di DHA, due volte al giorno per 30 giorni migliora significativamente il tempo di rottura lacrimale, il test di Schirmer e l'Ocular Surface Disease Index (OSDI) (27-29).

Ad oggi il ruolo di una corretta nutrizione nella prevenzione della cataratta rimane confuso e poco chiaro.

Sia la formulazione AREDS sia la formulazione AREDS2 non hanno dimostrato di poter ridurre il rischio di cataratta.

Luteina e zeaxantina sono presenti nel cristallino oltre che a vitamina C ed E. La loro presenza è il primo passo per poter dimostrare un effetto protettivo.

In ogni caso resta lo svantaggio di attuare sforzi consistenti per evitare una patologia che è facilmente curabile e dove è possibile migliorare notevolmente la qualità della vita con un intervento chirurgico sicuro e altamente efficace.

Alcune ricerche evidenziano che la riduzione dello stress ossidativo possa ridurre il rischio di sviluppare il glaucoma. Coloro che consumano più frutta e verdura con elevato contenuto di vitamina A e C e carotenoidi hanno minore inciden-

za di glaucoma. Si è ipotizzato che i miglioramenti interessino la struttura del trabecolato, le cellule ganglionari della retina e del sistema vascolare che ha la funzione di nutrire il nervo ottico (30).

- Arch Ophthalmol. 2001;119(10):1417-1436.
- 23) Chew EY, Clemons TE, San-Giovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, Sperduto R, Ferris FL. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 15;309(19):2005-15.
- 24) Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD000254.
- 25) Sin HP, Liu DT, Lam DS. Life-style modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2013 Feb;91(1):6-11. Epub 2012 Jan 23.
- 26) Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Willett WC. ω -3 intake and visual acuity in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jun;130(6):707-11.
- 27) Rand AL, Asbell PA. Nutritional supplements for dry eye syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011 Jul;22(4):279-82.
- 28) Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*. 2005 Oct;82(4):887-93.
- 29) Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Sallamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, Khabazkhoob M. Short-term Consumption of Oral Omega-3 and Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology*. 2013 May 1. pii: S0161-6420(13)00337-0.
- 30) Giaconii JA, Yu F, Stone KL, Pedula KL, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg MC, Coleman AL; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. The association of consumption of fruits/vegetables with decreased risk of glaucoma among older African-American women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol*. 2012 Oct;154(4):635-44. Epub 2012 Jul 20.



**IN EVIDENZA
EFFICACIA NELLE
PATOLOGIE OFTALMICHE**

Diversi studi hanno evidenziato un ruolo protettivo per la vista svolto dalle vitamine A, C ed E, nonché da luteina e zeaxantina, carotenoidi di cui sono ricchi alcuni tipi di ortaggi e frutta.

Per la gestione della forma secca della degenerazione maculare senile, dati provenienti da studi osservazionali e RCT supportano l'impiego dell'integrazione con vitamine e minerali oltre l'eliminazione di noti fattori di rischio, quali fumo, ipertensione, esposizione alla luce solare.

L'utilizzo di vitamina A ha dato risultati positivi in alcune forme di retinite pigmentosa, mentre l'impiego di omega 3 e omega 6 acidi grassi essenziali ha rallentato lo sviluppo di malattie della superficie oculare e dell'occhio secco.

I soggetti che consumano più frutta e verdura con elevato contenuto di vitamina A e C e carotenoidi hanno una minore incidenza di glaucoma.

■ L'EFFICACIA NELLA PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE

Il deterioramento cognitivo è comune in età avanzata, con tassi di prevalenza che vanno dal 2% al 29% ed è associato a riduzione della qualità della vita (1-5). Sono necessarie strategie di prevenzione efficaci per proteggere gli anziani dal declino cognitivo o almeno ridurre al minimo gli effetti negativi di tale deterioramento (6).

Un possibile intervento potrebbe essere la somministrazione di acido folico (FA) e vitamina B12. Il razionale del loro utilizzo risiede nella capacità da parte di tali vitamine di abbassare le concentrazioni di omocisteina i cui livelli sono connessi ad un aumentato rischio cardiovascolare (7-9).

Non essendo supportata da evidenze univoche e definitive (10, 11), l'efficacia della supplementazione di acido folico e vitamina B12 nella prevenzione di alterazioni cognitive è stata indagata in un ampio RCT pubblicato di recente sull'*American Journal of Nutrition*.

Il trial era stato progettato per valutare gli effetti di attività fisica, salute mentale e supplementazione con acido folico e vitamina B12 in termini di depressione in una popolazione anziana con sintomi depressivi gravi. La depressione in età avanzata è, infatti, associata ad aumentato rischio di deterioramento cognitivo.

In una sottoanalisi, la supplementazione a lungo termine di acido folico (400 µg/die) e vitamina B12 (100 µg/die) promuoveva dopo 24 mesi il miglioramento di alcuni domini cognitivi. In particolare, i benefici erano significativi in termini di performance della memoria immediata e ritardata ma non in termini di orientamento, attenzione, me-



moria semantica, velocità di elaborazione delle informazioni (12).

La coesistenza di risultati positivi e negativi in termini di efficacia potrebbe essere spiegata dai diversi effetti che acido folico e omocisteina esercitano sulle funzioni cerebrali e dalle fluttuazioni dei loro livelli durante il periodo di trattamento: acido folico e vitamina B12 influenzano positivamente il metabolismo cerebrale, mentre l'omocisteina esercita effetti dannosi attraverso meccanismi vascolari e neurotossici (13).

Vari studi dimostrano che negli anziani le concentrazioni ematiche di acido folico e omocisteina siano associate a differenti domini della funzione cognitiva: concentrazioni elevate di acido folico sono associate a migliori performance cognitive, mentre elevati livelli di omocisteina sono associati a ridotta velocità di elaborazione delle informazioni. (14)

Da alcuni anni è noto che l'attività fisica migliora

VDA Net srl

le performance cognitive (15) nei soggetti sedentari ed è stato dimostrato un sinergismo tra attività fisica e integrazione con acidi grassi omega-3 nel miglioramento delle capacità cognitive (16). Inoltre, una specifica combinazione di acidi grassi omega 3 (acido eicosapen-

taenoico- EPA, e docosaesaenoico- DHA), fosfolipidi, colina, uridina monofosfato, vitamina E, vitamina C, Vitamina B6, B12, acido folico e selenio, è risultata in grado di stimolare la formazione, il mantenimento e il funzionamento delle sinapsi (17).

Bibliografia

- Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. *Br J Psychiatry* 2003;182:449-54.
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdule JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008;148:427-34.
- Jagger C, Matthews R, Lindsay J, Robinson T, Croft P, Brayne C. The effect of dementia trends and treatments on longevity and disability: a simulation model based on the MRC Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Age Ageing* 2009;38:319-25.
- Artero S, Touchon J, Ritchie K. Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1092-7.
- Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000;57:675-8
- Mohajeri MH, Leuba G. Prevention of age-associated dementia. *Brain Res Bull* 2009;80:315-25.
- Dufouil C, Alperovitch A, Ducros V, Tzourio C. Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. *Ann Neurol* 2003;53:214-21.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
- Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, Oulhaj A, Bradley KM, Jacoby R, Refsum H. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2010;5:e12244
- Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B6, B12 and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:21-30.
- Fioravanti M, Ferrario E, Massaia M, Cappa G, Rivolta G, Grossi E, Buckley AE. Low folate levels in the cognitive decline of elderly patients and the efficacy of folate as a treatment for improving memory deficits. *Arch Gerontol Geriatr* 1998;26:1-13.
- Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, Jorm AF, Hickie I, Fenech M, Kljakovic M, Crisp D, Christensen H. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms--the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jan;95(1):194-203. Epub 2011 Dec 14.
- Seshadri S, Wolf PA. Homocysteine and the brain: vascular risk factor or neurotoxin? *Lancet Neurol* 2003;2:11.
- Feng L, Ng TP, Chuah L, Niti M, Kua EH. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 and cognitive performance in older Chinese adults: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1506-12.
- Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci.* 2003 Mar;14(2):125-30.
- Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jul;9(7):568-78.
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, Twisk JW, Kurz A. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010 Jan;6(1):1-10.e1.



**IN EVIDENZA
EFFICACIA
NELLE PATOLOGIE
NEURODEGENERATIVE**

In una popolazione anziana con sintomi depressivi gravi, la somministrazione a lungo termine di acido folico e vitamina B12 ha determinato un miglioramento della memoria immediata e ritardata.

L'attività fisica migliora le performance cognitive nei soggetti sedentari ed è stato dimostrato un sinergismo tra attività fisica e integrazione con acidi grassi omega-3 nel miglioramento delle capacità cognitive.

Una specifica combinazione di acidi grassi omega 3 (acido eicosapentaenoico- EPA, e docosaesaenoico- DHA), fosfolipidi, colina, uridina monofosfato, vitamina E, vitamina C, Vitamina B6, B12, acido folico e selenio, è risultata in grado di stimolare la formazione, il mantenimento e il funzionamento delle sinapsi.

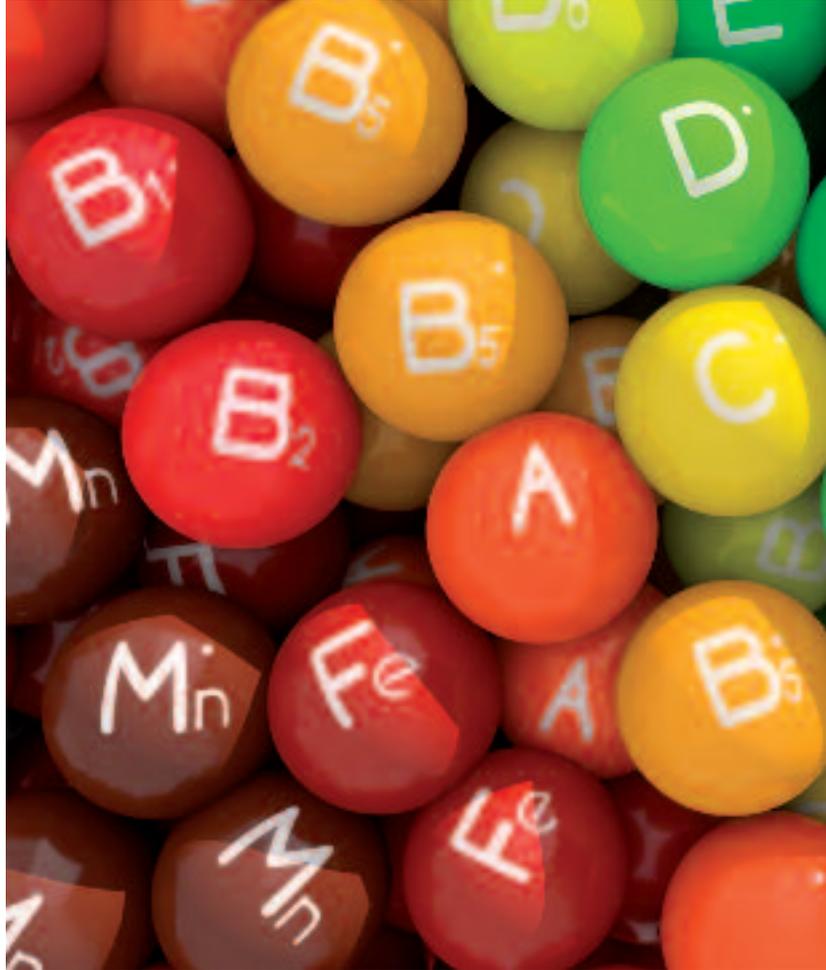
■ L'INTEGRAZIONE: LA REGOLAMENTAZIONE

Sugli scaffali di supermercati, farmacie ed erboristerie fanno capolino sempre più integratori: fermenti lattici, prodotti per il controllo del peso, integratori proteici, integratori di vitamine e sali minerali, in combinazioni, dosaggi e formulazioni di ogni tipo. Secondo recenti stime, in Italia sono in aumento le vendite degli integratori alimentari ma il consumatore sceglie in maniera alquanto superficiale, perché non supportato da precise indicazioni. Pertanto, è necessario mettere in atto iniziative specifiche per elevare il livello di sicurezza nel settore degli integratori, nonché la correttezza delle informazioni diffuse sulle loro proprietà.

La Direttiva 2002/46/CE, nata con l'obiettivo di regolamentare il settore a livello europeo, stabilisce che gli integratori alimentari sono "prodotti alimentari destinati a integrare la dieta normale che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali vitamine e minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, sia monocomposti sia pluricomposti".

In Italia la Direttiva è stata recepita e attuata con il Decreto legislativo 169/2004, che ha normato il ruolo degli integratori alimentari parallelamente alla profonda evoluzione che si è andata affermando in questo settore.

Per quanto riguarda gli effetti nutritivi e fisiologici degli integratori, dal 2008 l'EFSA (Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare) ha avviato un processo di valutazione delle rivendicazioni di effetti sulla salute (health claims) sostenibili, da



parte di un panel di esperti (NDA), come diretta conseguenza dell'approvazione del Regolamento Claim 1924/2006/CE.

Sulla base delle opinioni espresse dal panel scientifico NDA riguardo la lista di claims, la Commissione Europea ha pubblicato il Regolamento UE 432/2012, relativo alle indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari, compresi gli integratori.

Per evitare di attribuire ai prodotti alimentari, inclusi gli integratori, caratteristiche nutrizionali e

VDA Net srl



sulla salute non scientificamente provate, la Commissione Ministeriale Dietetica e Nutrizione (CUDN) ha pubblicato di recente le “Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari”.

In campo alimentare è possibile effettuare sperimentazioni in vitro, in vivo su modelli animali e sull'uomo, che devono essere programmate ed effettuate tenendo conto della finalità per cui lo studio è formulato e della tipologia di alimento/sostanza che si vuole testare, ed essere condotte ispirandosi ai principi generali della buona

pratica clinica (Good Clinical Practice, GCP) e di laboratorio (Good Laboratory Practice, GLP).

La CUDN ha ritenuto opportuno fornire elementi sui criteri per la progettazione e la conduzione degli studi in campo alimentare al fine di assicurarne l'adeguatezza e la conformità agli orientamenti scientificamente riconosciuti validi.

Secondo tali linee guida possono essere condotti studi per supportare:

- 1) la sicurezza di un alimento;
- 2) l'efficacia di un alimento, fornendo ad esempio le evidenze a supporto dei meccanismi biochimici sui quali si basa.

Gli studi devono riguardare specificamente l'alimento da testare a quantità di assunzione prestabilite, che devono poter ragionevolmente far parte di una dieta varia ed equilibrata. L'alimento deve essere chiaramente identificato, fornendo informazioni relative alla composizione, alle caratteristiche fisiche e chimiche, al processo di fabbricazione, alla stabilità, alla biodisponibilità, e indicandone la categoria di appartenenza (alimento di uso corrente, integratore alimentare, alimento a fini medici speciali, ecc.)

Gli studi di efficacia hanno l'obiettivo primario di stabilire l'efficacia dell'alimento per il claim di cui si intenda chiedere l'autorizzazione. È necessario che l'indicazione sia specificamente definita e “caratterizzata” come reale beneficio per la salute, comprensibile dal consumatore medio, e che le prove vengano condotte con un livello di assunzione prestabilito dell'alimento in studio.

Sulla base di una valutazione da farsi caso per caso, per dimostrare l'efficacia di un alimento sono necessari dati relativi all'uso umano, mentre gli studi su animali o in vitro possono fornire prove a supporto.

In ogni caso gli studi sugli effetti di un alimento sulla salute devono essere svolti conformemente alle linee guida messe a punto dall'EFSA sulla documentazione da presentare a supporto della domanda di autorizzazione di claims.

VDA Net srl

L'OPINIONE DEGLI ESPERTI

Lo studio PHS II ha offerto l'opportunità ai vari membri del Gruppo di Studio Multidisciplinare di raccogliere e valutare tutte le evidenze attualmente disponibili sugli effetti dell'assunzione di multivitaminici-multiminerali così da poter esprimere il proprio parere sulla validità dell'integrazione Multivitaminica e Multiminerale per far fronte alle carenze nutrizionali e promuovere il benessere generale dell'adulto/anziano in sinergia con altre strategie preventive, quali stili di vita sani e alimentazione corretta.

■ Il Geriatra

PROF. ROBERTO BERNABEI

Direttore del Dipartimento di Geriatria, Neuroscienze ed Ortopedia del Policlinico Gemelli di Roma e Presidente di Italia Longeva

L'intervento nutrizionale nei soggetti anziani deve essere volto all'eliminazione di tutti i fattori di rischio modificabili sopraelencaati, quali ad esempio depressione, scarsa accessibilità ai cibi, e al miglioramento dello stato nutrizionale e quindi funzionale.

In questa ottica, nel soggetto non ancora a rischio di malnutrizione, ma con grado di autonomia compromesso, risulta importante mettere in atto strategie preventive quali integrazione dei principi alimentari carenti, controllo dell'apporto energetico degli alimenti in modo da prevenire un possibile bilancio azotato negativo, promozione dell'attività fisica secondo programmi personalizzati in modo da stimolare l'appetito, messa in atto di un'adeguata igiene del cavo orale, disponibilità di un'ampia varietà di alimenti e menu, corretta regolazione dell'orario dei pasti e loro frequenza, presenza

di un'educazione dietetica fornita dai servizi di assistenza domiciliare ai familiari, consumo dei pasti in compagnia, coinvolgimento dell'anziano nella preparazione dei cibi, controllo dell'effettiva assunzione dei pasti e assistenza.

Per quanto riguarda gli anziani istituzionalizzati, occorre tenere presente quanto siano importanti la disponibilità della consulenza di un servizio di dietistica ai fini di individualizzazione della dieta, formazione adeguata degli operatori sanitari, la pianificazione di programmi di terapia occupazionale sulla preparazione dei cibi, la necessità di spazi comuni per la familiarizzazione con gli altri ospiti, l'ottimizzazione dell'ambiente in cui vengono consumati i pasti.

Quando sussiste uno stato di malnutrizione è importante dapprima eliminare i potenziali fattori modificabili: se prevale precoce affaticamento nell'assunzione del cibo, bisogna invitare il paziente ad assumere pasti piccoli e frequenti ad alta densità calorica allo scopo di fornire molte calorie e proteine in un volume ridotto. È utile inoltre la cosiddetta "food fortification", ov-

vero l'aggiunta ai cibi di abbondante condimento incrementandone così il potere energetico.

In presenza di franca malnutrizione è indicato dalle linee guida ESPEN l'utilizzo di integratori orali. Una recente meta-analisi ha infatti dimostrato una riduzione di mortalità e morbilità in pazienti trattati con integratori. In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo nutrizionale è indicato ricorrere alla nutrizione enterale o parenterale.

Come indicato nelle linee guida ESPEN, la supplementazione nutrizionale, mentre nel giovane ha lo scopo di ridurre mortalità e morbilità, nell'anziano si pone come obiettivo prioritario il miglioramento della qualità di vita e del grado di performance funzionale.

Bibliografia

- 1) Simmons SF, Osterweil D, Schnelle JF. Improving food intake in nursing home residents with feeding assistance: a staffing analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56: 790-4.
- 2) Mathey MF, Siebelink E, de Graaf C, Van Staveren WA. Flavor enhancement of food improves dietary intake and nutritional status of elderly nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: 20.

■ Il Nutrizionista

PROF. MICHELE CARRUBA

Direttore del Centro Studi e Ricerche sull'Obesità dell'Università degli Studi di Milano

Condurre una vita sana significa astenersi da comportamenti dannosi, quali abitudine al fumo, consumo eccessivo di alcol e inattività fisica, ma anche alimentarsi correttamente assumendo quotidianamente adeguate quantità di macro e micronutrienti.

In linea generale, un'alimentazione corretta ed equilibrata è in grado di fornire tutti gli elementi necessari al mantenimento di un buono stato di salute e di benessere e allontana il rischio di patologie legate al carente apporto di nutrienti.

Tuttavia, oggi il nutrizionista inizia finalmente a prestare attenzione anche alle manifestazioni sub-cliniche di un'alimentazione scorretta e, in situazioni in cui l'introduzione con la dieta di alcuni nutrienti non è soddisfacente o quando il loro metabolismo è alterato da particolari condizioni acute o croniche, suggerisce l'impiego di specifici integratori alimentari.

L'intervento integrativo diventa cruciale in tutte quelle situazioni in cui l'individuo non riesce a seguire un'alimentazione adeguata a causa di allergie, intolleranze, per impossibilità economiche o per ignoranza del problema.

Esistono numerose evidenze dalla ricerca di base che hanno dimostrato i potenziali mecca-

nismi dei nutrienti nella riduzione delle malattie croniche e ricerche osservazionali hanno dato le basi a ulteriori studi, tra i quali PHS II, i cui risultati ci spingono a riconsiderare l'importanza degli integratori multivitaminici, estendendone il ruolo alla prevenzione delle patologie legate all'avanzare dell'età.

L'integrazione deve essere considerata un approccio sinergico all'alimentazione per garantire all'organismo i diversi nutrienti fondamentali per il mantenimento dello stato di salute e un Healthy Aging.



■ L'Oncologo

PROF. FRANCESCO COGNETTI

Direttore del Dipartimento Oncologia Medica dell'Istituto Regina Elena di Roma

La riduzione dell'incidenza di cancro che è stata registrata con la somministrazione di un integratore multivitaminico/multiminerale dagli autori del trial PHS II deve essere inserita in un discorso più ampio sul ruolo che gli stili di vita, quali attività fisica, abitudini alimentari, consumo di alcol e tabacco, possono avere nella prevenzione, in ambito oncologico. Pertanto, diventa fondamentale convincere la popolazione generale e, in particolare il soggetto adulto e anziano, dell'utilità a lungo termine dell'adozione di comportamenti corretti. L'oncologo è chiamato a sensibilizzare la comunità dei pazienti con cancro sulla necessità di stili di vita salutari per migliorare la "fatigue", aumentare il livello di accettabilità e di compliance ai trattamenti chemioterapici ed evitare le ricadute. Potenziare la prevenzione terziaria che mira a ridurre l'incidenza delle recidive dopo che la malattia è stata curata, attraverso l'utilizzo di interventi sicuri e pratici, quali l'assunzione quotidiana di un multivitaminico, potrebbe diventare un'esigenza primaria del SSN, questo assunto deve essere confermato da ulteriori evidenze sperimentali. Gli stili di vita invece, se correttamente attuati, agiscono nel prevenire le recidive al pari delle terapie adiuvanti, come già dimostrano diverse evidenze scientifiche.

VDA Net srl

■ Il Cardiologo

DOTT. FRANCESCO BOVENZI

Presidente ANMCO – Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri

Nel ricordare l'importanza della prevenzione in ambito cardiovascolare, è possibile postulare un ruolo dei multivitaminici in aggiunta a stili di vita sani, sebbene i risultati dei lavori scientifici disponibili sino ad ora siano da considerarsi neutri, in quanto non hanno dimostrato un chiaro e definitivo beneficio dell'uso dei multivitaminici nella riduzione del rischio cardiovascolare.

L'informazione sui corretti stili di vita dovrebbe accompagnare qualsiasi trattamento farmacologico e, in ambito cardiovascolare, la carente aderenza a un sano stile di vita e la scarsa compliance ai farmaci per ridurre i fattori di rischio eventualmente presenti, sono i principali responsabili della mancata prevenzione.

Le migliori strategie di prevenzione che il cardiologo oggi suggerisce, consistono, infatti, nell'allontanare i principali fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia, obesità, seguire una corretta condotta di vita eliminando i principali errori di alimentazione, evitare il fumo, praticare un'attività fisica aerobica regolare e riconoscere le più comuni manifestazioni che possano far sospettare una problematica cardiovascolare per una più precoce diagnosi e terapia.

■ L'Oculista

DOTT. MATTEO PIOVELLA

Presidente SOI – Società Oftalmologica Italiana

Lo specialista in patologie oftalmiche è prima di tutto un medico con la responsabilità di discutere di nutrizione e cambiamenti di stile di vita con i pazienti che presentano malattie degenerative agli occhi.

Il medico oculista non deve sottovalutare la possibilità di incidere positivamente per un miglioramento di altre funzioni o patologie esterne all'occhio. L'assunzione di olio di pesce a protezione della vista può avere effetti positivi su cute, articolazioni e livelli di colesterolo. L'assunzione di zinco protegge contro la degenerazione maculare, l'acne e riduce la frequenza di crampi muscolari.

In sintesi ciò che giova all'occhio dà benefici anche per il cervello e il cuore. Gli ultimi studi hanno dimostrato l'importanza della sinergia tra i vari nutrienti. I soli antiossidanti non hanno dato grandi vantaggi sino a quando non è stato aggiunto dello zinco. È necessaria la vitamina C per rigenerare la vitamina E, senza dimenticare che gli omega 3 lavorano insieme alla luteina.

Anche una diversa sensibilità genetica individuale spiega i differenti risultati che si ottengono con i cambiamenti nutrizionali.

In generale, le persone che hanno una dieta sana ricca di verdure fresche e frutta, utilizzano poco zucchero, sale e carne e, di conseguenza, non hanno bisogno di integratori pesanti. Purtroppo

solo 1 persona su 10 mangia in questo modo. Al restante 90% vale la pena suggerire integratori e vitamine.

È assolutamente consigliabile raccomandare l'integrazione alimentare in quei soggetti che presentano iniziali malattie degli occhi o hanno rilevanti fattori di rischio per malattie oculari (familiarità, fumo, obesità, ecc.).

Con un'adeguata integrazione alimentare nei soggetti con degenerazione maculare legata all'età, è possibile ottenere l'equivalente di un effetto farmaceutico arrivando direttamente alla macula. Fondamentale in questi casi è indurre anche un radicale cambiamento dello stile di vita. L'oculista, tuttavia, deve assicurarsi che i pazienti non si convincano che utilizzare gli integratori in eccesso sia la soluzione più efficace. Assumere differenti integratori potrebbe diventare dannoso.

Molto frequentemente i pazienti ricorrono a differenti integratori separati per la degenerazione maculare, il diabete, l'occhio secco e non si rendono conto che tutti contengono zinco. L'assunzione di un eccesso di zinco sopra i 100 mg al giorno può causare febbre, affaticamento, crampi allo stomaco e aumentato rischio di carcinoma prostatico.

Alcuni integratori hanno proprietà anticoagulanti, quali vitamina E, olio di pesce e Ginkgo biloba. Devono essere interrotti prima della chirurgia oculare che può presentare rischi di sanguinamento come la chirurgia delle palpebre, la chirurgia delle vie lacrimali, la chirurgia del glaucoma e quella vitreoretinica.

VDA Net srl

■ Il Medico di Medicina Generale

DOTT. CLAUDIO CRICELLI

Presidente SIMG – Società Italiana di Medicina Generale

Nella gestione dei soggetti ultracinquantenni, intesa anche come prevenzione delle principali patologie legate al progredire dell'età, i professionisti che erogano assistenza sanitaria nell'ambito delle cure primarie sono chiamati, da un lato, a monitorare le abitudini dietetiche ed evidenziare possibili carenze nutrizionali e, dall'altro, a fornire counseling su alimentazione varia ed equilibrata, eventuale necessità di integrazione alimentare e importanza dell'attività fisica. Il tutto finalizzato al controllo dello stato di salute e alla promozione del benessere che parta dalla prevenzione senza aspettare l'emergere di un bisogno terapeutico.

Il medico di Medicina Generale ha, infatti, il compito di supportare costantemente e a 360 gra-

di i propri pazienti, suggerendo loro le soluzioni più utili ed evitando che si affidino a rimedi fai-da-te o che si rivolgano a persone non competenti.

L'insieme dei messaggi che il MMG può trasmettere agli adulti ultra 50enni che, trovandosi a fare i conti con i primi seri disturbi, incominciano a essere sensibili al discorso della prevenzione, diventa l'occasione, in numerose situazioni, per modificare comportamenti poco salutaritari, per correggere specifiche credenze e abitudini dietetiche e minimizzare eventuali preoccupazioni derivanti da informazioni non attendibili scientificamente. In definitiva, il MMG deve finalmente operare nella convinzione che le problematiche legate ad abitudini alimentari sbagliate vanno affrontate precocemente mediante validi sistemi di monitoraggio e attraverso la diffusione di informazioni corrette, instaurando un rapporto di fiducia con i pazienti e le loro famiglie e adottando un approccio multidisciplinare che preveda anche il contributo dello specialista e del farmacista.



■ Il Farmacista

DOTT. FRANCESCO CARLO GAMALERI

Consiglio Direttivo Ordine dei Farmacisti delle Province di Milano, Lodi e Monza Brianza, delegato da Sen. Dott. Andrea Mandelli Presidente FOFi – Federazione Ordini Farmacisti Italiani

Per il facile accesso, la Farmacia di comunità risulta essere da sempre importante presidio sanitario per la collettività.

Trovandosi in una posizione privilegiata ed interagendo con tutti gli operatori sanitari territoriali (MMG, Pediatra di Famiglia, Consultorio ASL, ecc.), il Farmacista territoriale può fornire a tutte le categorie di pazienti un importante supporto sanitario e svolgere un ruolo chiave educativo verso l'adozione di stili di vita sani, proponendosi come una figura professionale in grado di orientare su base scientifica la scelta di interventi preventivi, compresa l'integrazione alimentare.

La nuova "Farmacia dei servizi" nasce proprio dall'esigenza di proporre un approccio che veda il Farmacista territoriale, in stretta sinergia con il MMG, impegnato a offrire servizi adeguati. Ciò si concretizza anche con la partecipazione alla realizzazione di programmi di educazione sanitaria e di campagne di prevenzione delle principali patologie a forte impatto sociale. Attraverso la diffusione di indicazioni sicure, comprensibili a tutti i pazienti nelle diverse fasce di età, il messaggio di una

VDA Net srl

“sana alimentazione e stili di vita adeguati” deve essere mediato da operatori sanitari con competenze concrete ed aggiornate che sappiano consigliare interventi efficaci ma al tempo stesso sicuri.

L'aspetto della sicurezza, al pari di quello dell'efficacia, è oggi più che mai un'esigenza diffusa tra i cittadini che chiedono di essere supportati nella scelta consapevole riguardo i percorsi di

prevenzione, di cura e di eventuale corretta supplementazione. Molti sono, infatti, gli integratori alimentari disponibili e venduti anche attraverso canali differenti dalla farmacia e che presentano promesse di benessere e salute ma non tutti hanno un'adeguata sperimentazione a supporto.

In ambito sanitario, adottare gli indirizzi ora sintetizzati in un percorso virtuoso di crescita pro-

fessionale della categoria e di confronto su base scientifica con tutti gli operatori sanitari, significa cercare di perfezionare il processo di de-ospedalizzazione dell'assistenza ai cittadini, strutturando quindi la farmacia di comunità in un sistema integrato che sia in grado di assicurare un servizio che risponda ad elevati standard di qualità con effetti positivi in termini di risparmi economici.

