

10°

WORKSHOP
NAZIONALE CISAI

MILANO

PREVENZIONE
E GESTIONE
DELLE
CO-MORBIDITÀ
ASSOCIATE
ALL'INFEZIONE
DA HIV

PRESIDENTI
PAOLO BONFANTI
ANTONIO DI BIAGIO

30 SETTEMBRE
1 OTTOBRE
2021



CISAI

FONDAZIONE ASIA

Omeostasi del peso corporeo: meccanismi e implicazioni cliniche

Livia Pisciotta

DIMI-UNIVERSITA' DI GENOVA

U.O.S.D. DIETETICA e NUTRIZIONE CLINICA

Ospedale Policlinico San Martino

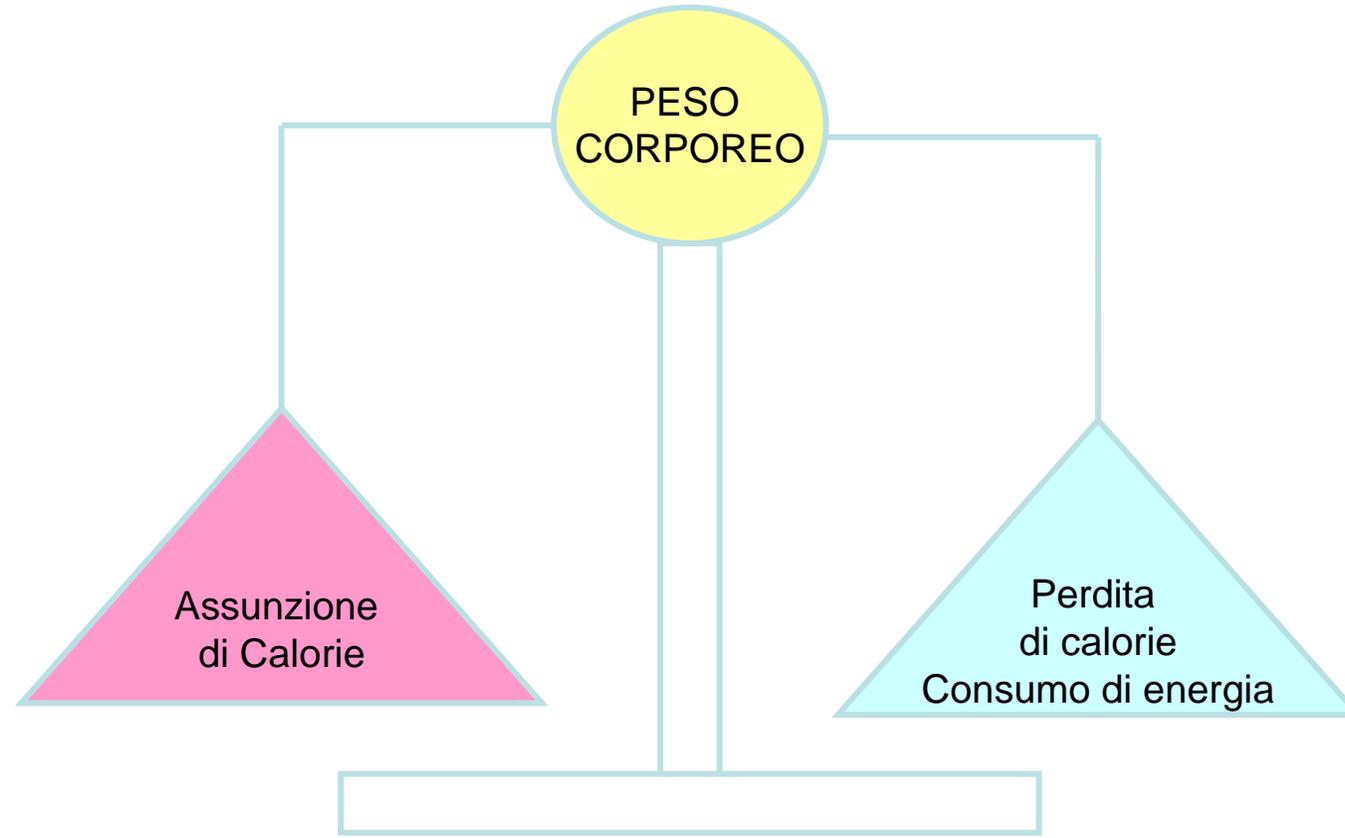


OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria



Omeostasi energetica

E' il processo biologico attraverso il quale l'organismo mantiene a un livello costante i depositi di energia (tessuto adiposo, e quindi il peso corporeo) bilanciando nel tempo l'introito e la spesa energetica.



malnutrizione

Stato di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo, conseguente allo **squilibrio tra fabbisogni, introiti ed utilizzazione dei nutrienti**



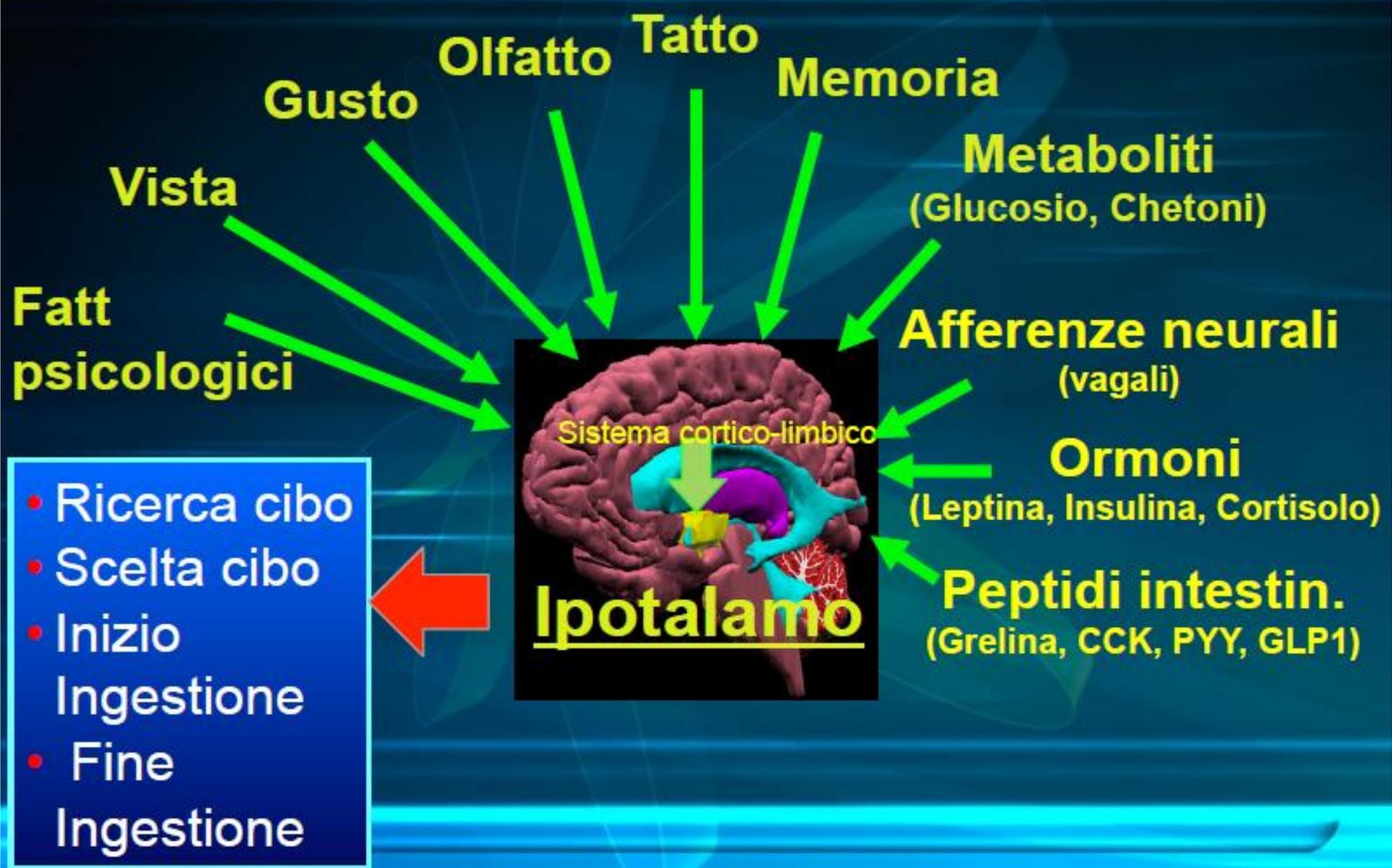
TEORIE DELLA OMEOSTASI ENERGETICA

1) glucostatica (Mayer, 1953): l'aumento della glicemia inibisce la fame.

2) lipostatica mette al centro il ruolo omeostatico del tessuto adiposo e della leptina.

In realtà tutte queste teorie ed altre similari sono eccessivamente semplificatrici.

Il comportamento alimentare è legato a una complessa integrazione di segnali endocrini e nervosi di varia derivazione.

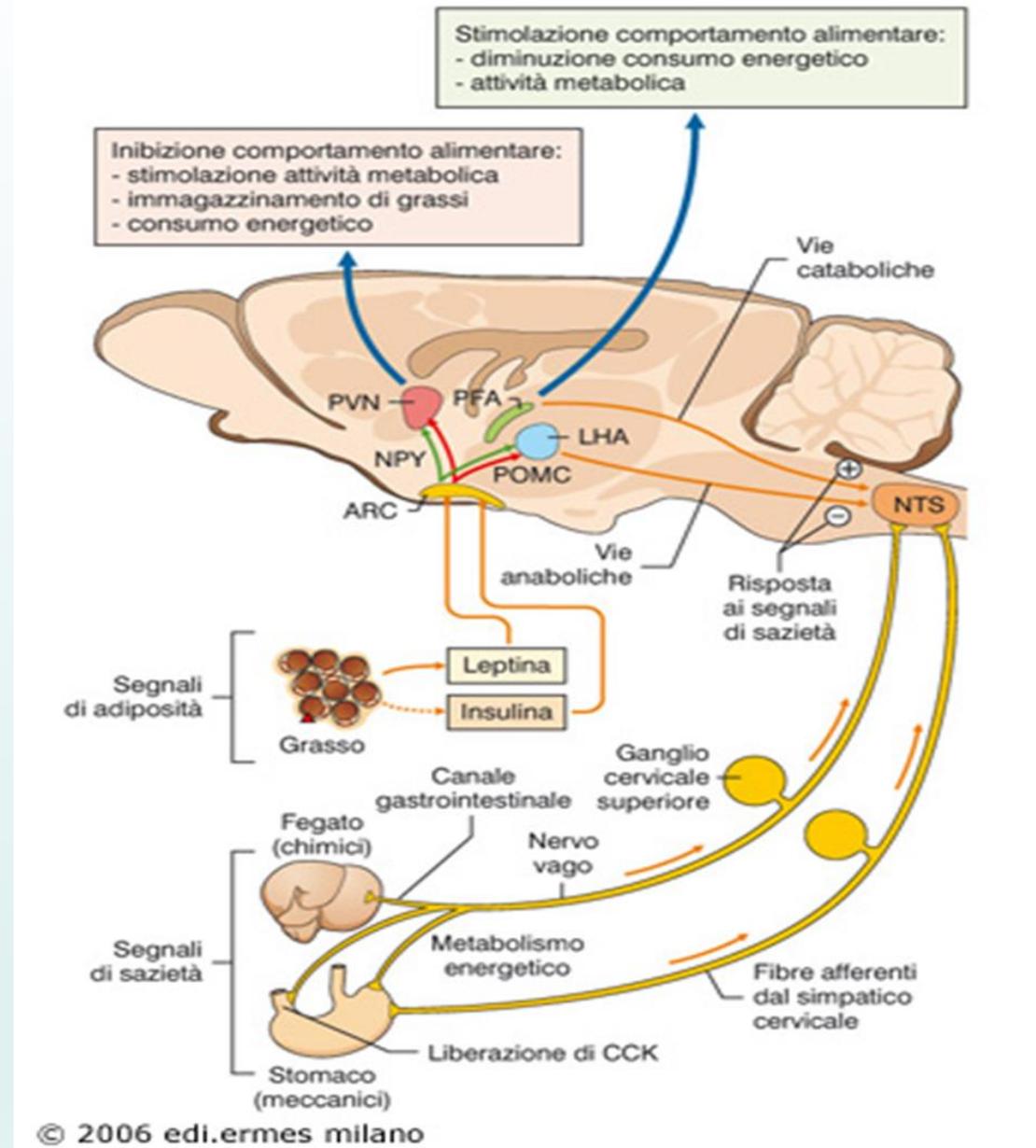


Controllo omeostatico

Il sistema nervoso centrale (**nucleo arcuato dell'ipotalamo e nucleo del tratto solitario del tronco encefalico**) reagisce a specifici indicatori dello stato energetico.

Il **“sistema periferico a breve termine”** invia segnali relativi alla **presenza di cibo nel tratto gastrointestinale** e di **nutrienti nel circolo sistemico** (regolazione di pasto in pasto).

Il **“sistema periferico a lungo termine”** invece fornisce informazioni sulla **quantità e sulla consistenza di tessuto adiposo** e, soprattutto, sul **bilancio energetico globale dell'organismo**.



Segnali a breve termine

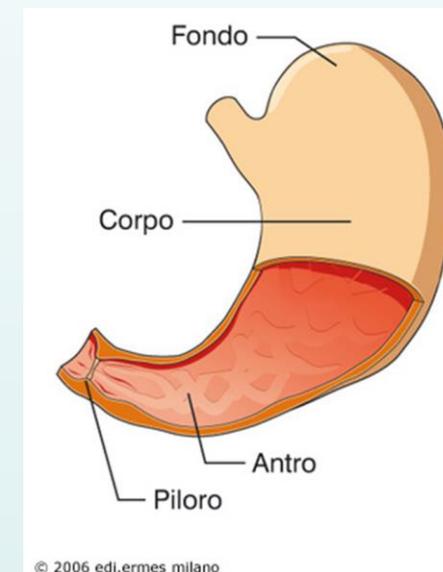
Cefalici: informazioni sensoriali (aspetto, odore, temperatura, sapore: importanza della masticazione!). Sono segnali di sazietà.

Gastrici: segnalazione nervosa di sazietà. Componente volumetrica dello stato di sazietà, complementare alla sazietà nutritiva derivante dai segnali ormonali di origine intestinale.

Segnalazione ormonale di fame

L'ormone **Ghrelina** è prodotto dalle cellule enteroendocrine dello stomaco vuoto e giunge per via endocrina all'ipotalamo.

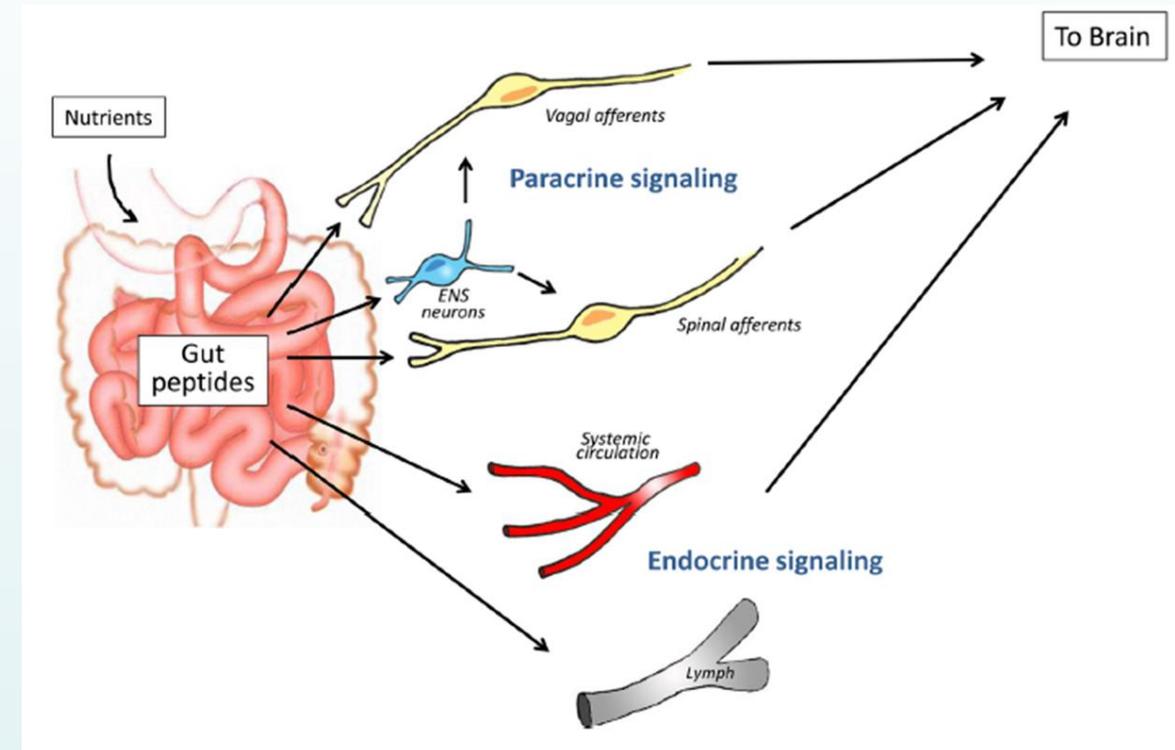
Ghrelina prodotta anche da ipotalamo stesso, ma con funzione di stimolazione della secrezione dell'ormone della crescita ipofisario (GH). I livelli di Ghrelina aumentano appena prima di iniziare un pasto e diminuiscono dopo, cioè sono inversamente proporzionali allo stato di riempimento dello stomaco.



Intestinali: i cibi ingeriti stimolano, meccanorecettori e chemiorecettori localizzati sulla superficie luminale degli enterociti, che attraverso il nervo vago trasmettono informazioni al SNC.

Inoltre le **cellule enteroendocrine** sparse nella mucosa intestinale producono una vasta gamma di ormoni peptidici noti come **peptidi intestinali di sazietà**, che segnalano al SNC attraverso via endocrina o via nervosa retrograda.

Bauer et al.
Cell. Mol. Life Sci. 2015



CCK è il più importante peptide intestinale di sazietà con un effetto indiretto (rallenta lo svuotamento dello stomaco, mantenendo quindi la distensione gastrica, importante segnale di sazietà) e un effetto diretto: CCK receptor 1 (CCK1R) è espresso sulle afferenze vagali, e principalmente attraverso questa via nervosa la CCK esercita il proprio effetto saziante ed anoressizzante.

GLP-1 secretion and receptor expression

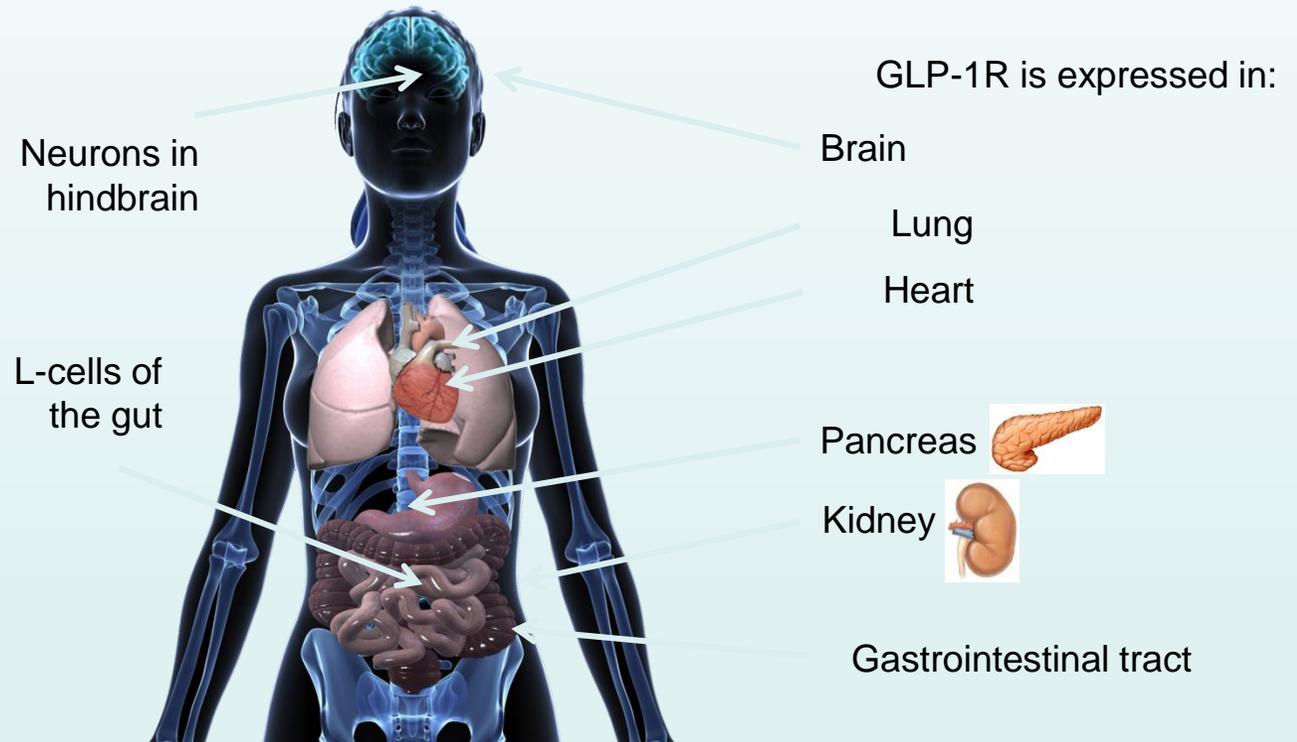
GLP-1 è prodotto dalle **cellule L** dell'intestino tenue distale;

I nutrienti ingeriti, specialmente grassi e carboidrati, stimolano la secrezione di GLP-1.

Gli effetti sazianti di **GLP-1** sono mediati dal recettore **GLP1R**, espresso nel tratto GI, pancreas, ipotalamo, afferenze vagali. L'effetto anoressizzante del GLP-1 periferico è principalmente mediato dal vago.

Topi GLP1R-deficient mangiano normalmente e hanno un peso normale, quindi il peso fisiologico dell'effetto di GLP-1 come peptide di sazietà è controverso.

GLP-1 is secreted by:

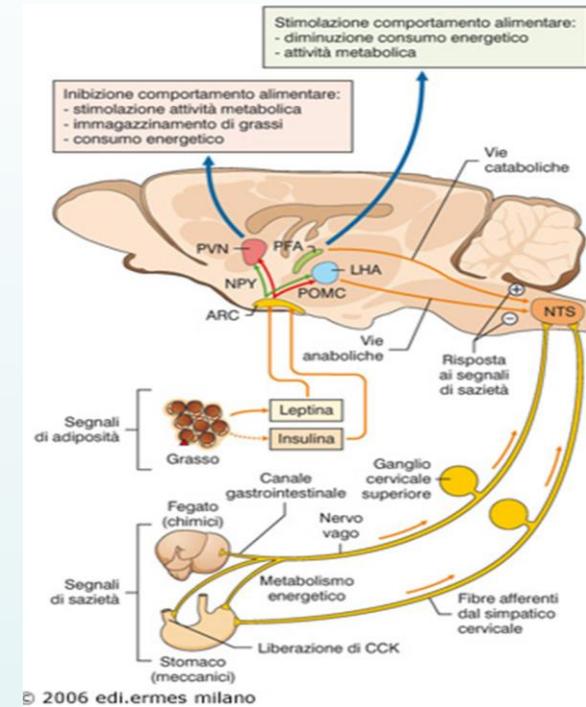


Epatici: a differenza dei segnali precedenti, che sono anticipatori, dal fegato arriva l'informazione sull'assorbimento definitivo del cibo e sulla ricostituzione delle riserve energetiche.

Anche variazioni di **osmolarità e di pH** del sangue del sistema portale recepite da osmocettori e chemiocettori determinano una risposta effettrice da parte del sistema nervoso.

Inoltre, alcuni **nutrienti** presenti nel sangue possono segnalare direttamente all'ipotalamo, in particolare **glucosio, acidi grassi ed alcuni amminoacidi quali triptofano e tirosina**.

Nel caso del glucosio, non è la glicemia in sé a segnalare fame o sazietà, ma la **capacità di neuroni ipotalamici insulino-dipendenti di utilizzare il glucosio**. Infatti nel diabete mellito pur con iperglicemia c'è fame, in particolare di carboidrati.



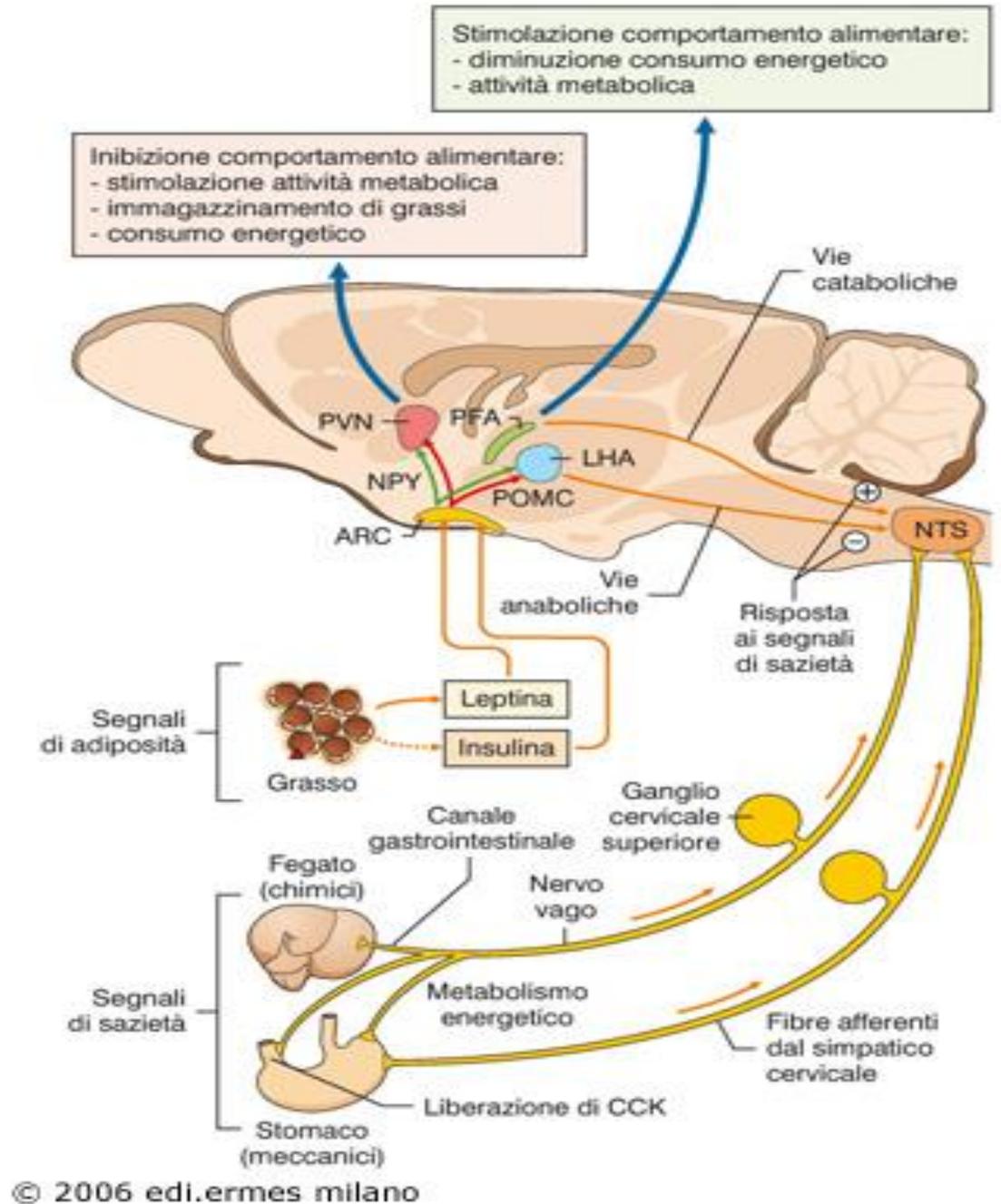
Segnali a lungo termine (segnali di adiposità):

L'**insulina** agisce direttamente sui neuroni del nucleo arcuato per via endocrina. Alti livelli di insulina, associati ad alti livelli ematici di glucosio, costituiscono un segnale di sazietà.

La **leptina** (dalla parola greca che significa «sottile») è un ormone proteico prodotto dal tessuto adiposo. È il prodotto del gene *ob*, espresso principalmente nelle cellule adipose. La leptina raggiunge l'encefalo per azione di un trasportatore specifico che è localizzato a livello delle cellule endoteliali. I principali siti di legame della leptina nell'encefalo sono localizzati nell'ipotalamo.

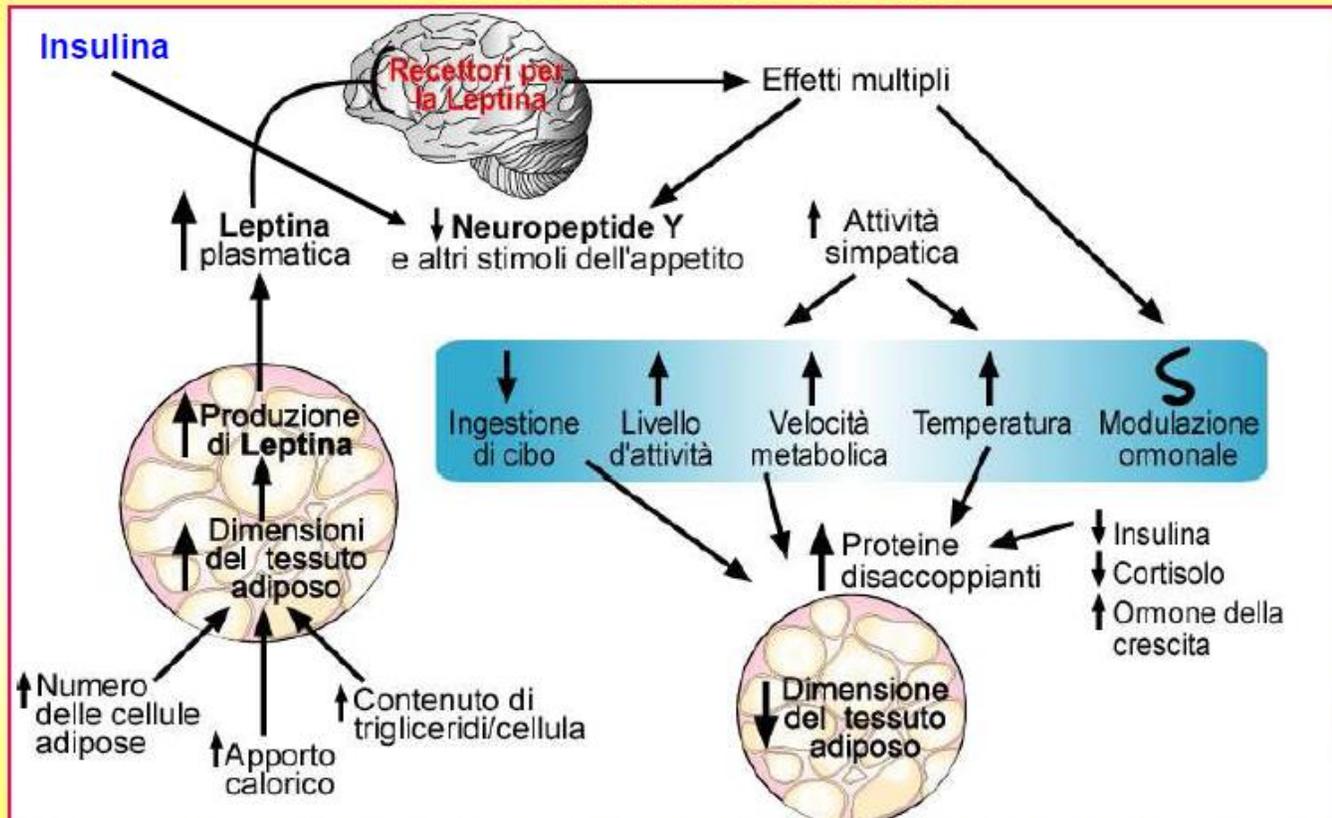


I topi *ob-/ob-*, che non producono leptina, sono obesi.



La **Leptina** è un regolatore a feedback negativo dell'obesità: controlla la massa grassa limitando l'introito energetico e stimolando la spesa energetica: molecola chiave della regolazione a lungo termine della fame e della sazietà.

La teoria lipostatica della regolazione dell'assunzione di cibo



La maggior parte degli obesi presenta concentrazioni plasmatiche di leptina elevate. I recettori ipotalamici per la leptina sono alterati?

Obesità e leptino-resistenza

Sembra che la leptino-resistenza negli obesi sia dovuta ad uno stato infiammatorio, in quanto in modelli animali di obesità indotta dalla dieta è stato osservato a livello ipotalamico un aumento delle citochine infiammatorie e di altri marcatori cellulari di infiammazione.

Anche il trasporto della leptina attraverso la barriera ematoencefalica funziona meno nell'obesità, perché si satura a causa della iperleptinemia.

A livello dell'ipotalamo, il **nucleo arcuato** è sicuramente uno dei nodi fondamentali della complessa rete di segnalazioni che regola l'omeostasi energetica ed il comportamento alimentare.

Il **NUCLEO ARCUATO (ARC)** dell'ipotalamo è formato da 2 sottopopolazioni di neuroni:

Neuroni della porzione mediale: NPY/AgRP, oressigeni

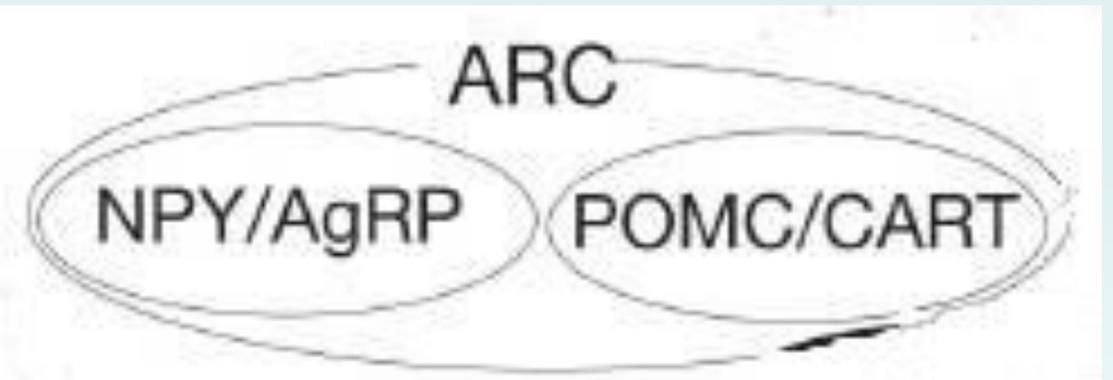
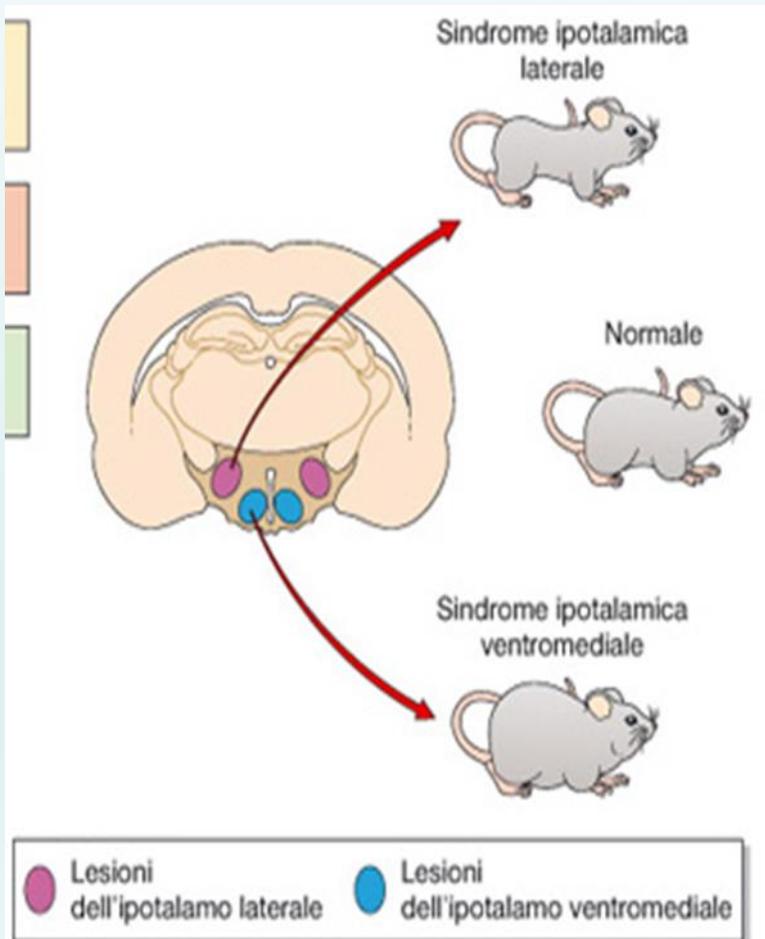
Neuroni della porzione laterale: POMC/CART, anoressigeni

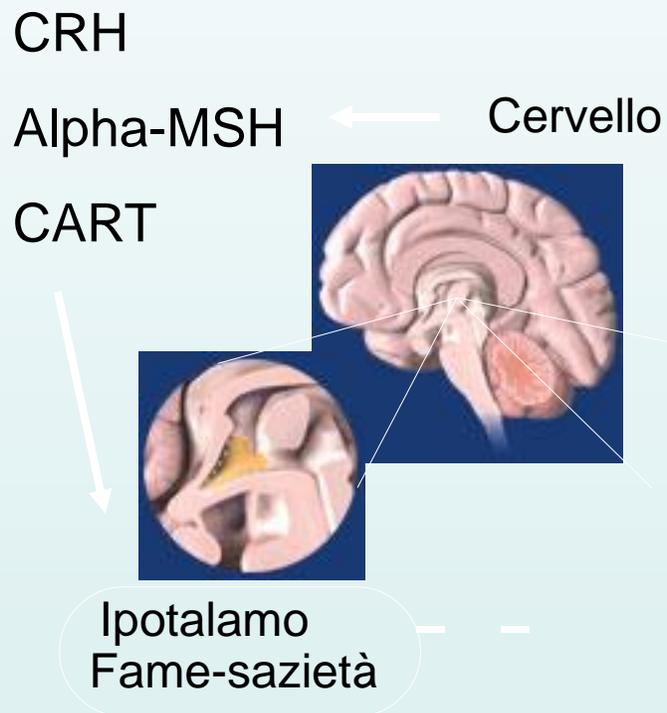
NPY= Neuropeptide Y

AgRP= Agouti-Related Peptide (Il ceppo di topi mutanti **agouti** comprende individui obesi e con pelo giallognolo)

POMC= ProOpiMelanoCortina

CART= Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript





Nel nucleo arcuato dell'ipotalamo i neuroni pro-opiomelancortina (POMC) rilasciano **ormone α -melanocito-stimolante (α -MSH)**, che di conseguenza si lega ai recettori 4 della melanocortina (MC4-R).

La stimolazione del MC4-R da parte dell' α -MSH produce un **effetto anoressizzante globale** diminuendo l'appetito e aumentando il dispendio energetico

Regolazione dell'assunzione di cibo

Meccanismi omeostatici

Meccanismi cosiddetti "non omeostatici"

in cui giocano un ruolo chiave *fattori cognitivi*, quali apprendimento e memoria, fattori *emozionali* ed il circuito del *piacere/ricompensa* (meccanismo edonico).



Morton et al.
NATURE REVIEWS
NEUROSCIENCE 15, 2014

Cibo Cervello Ricompensa

La “ricompensa” che si ottiene dal cibo contiene due componenti distinte, una psicologica ed una funzionale:

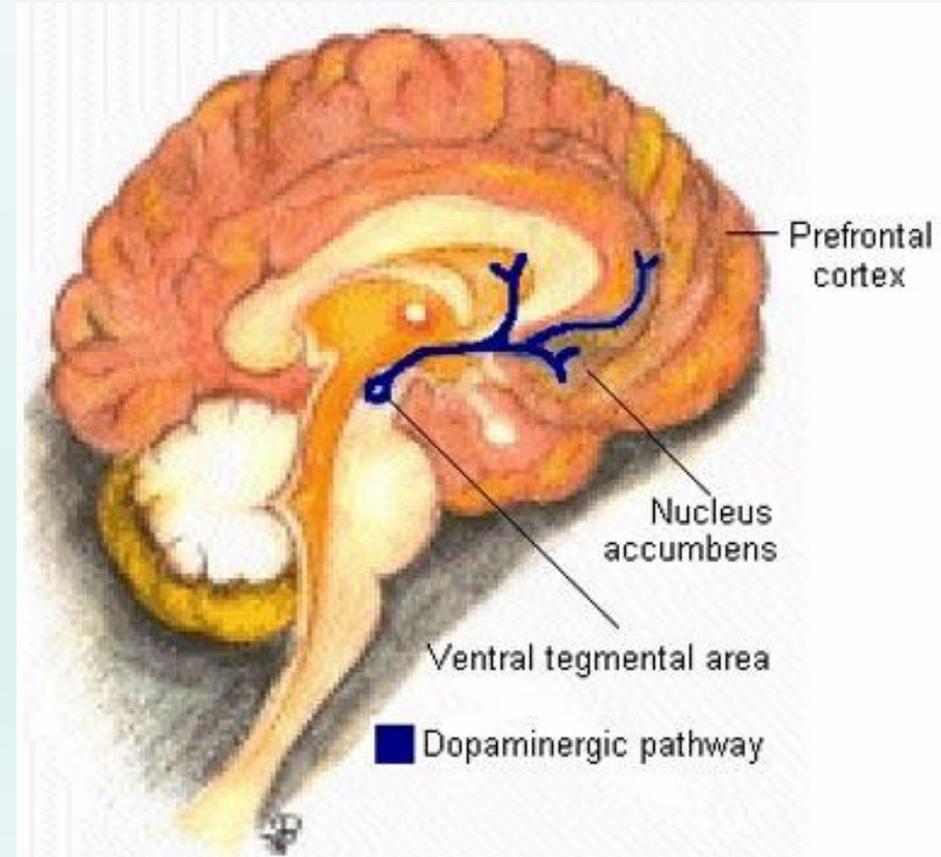
LIKING (piacevole/appetibile) e WANTING (appetito/fame).

Queste possono essere considerate e valutate separatamente.

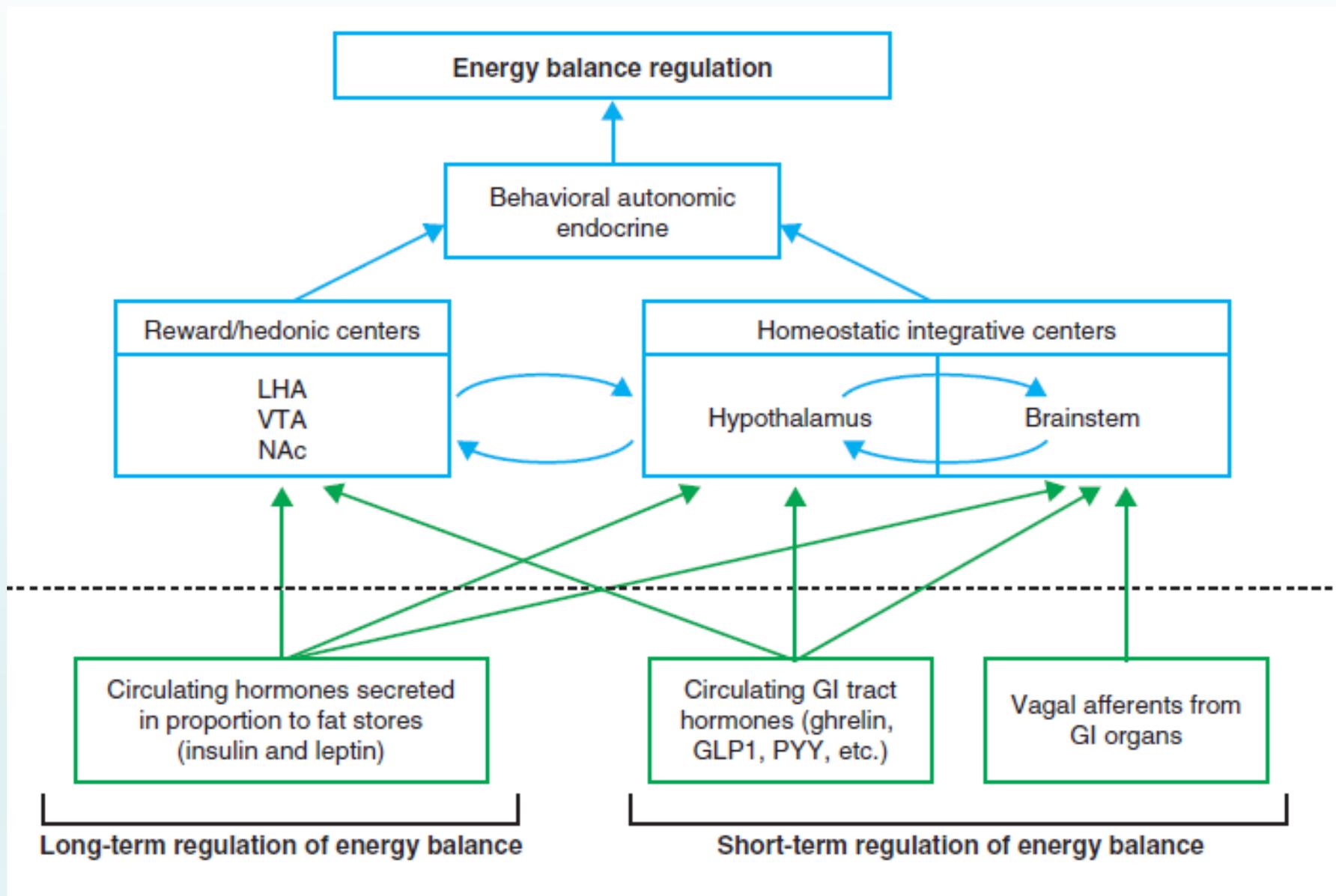
Liking: Cibo e Gratificazione

-VIA della DOPAMINA

-OPPIOIDI ENDOGENI

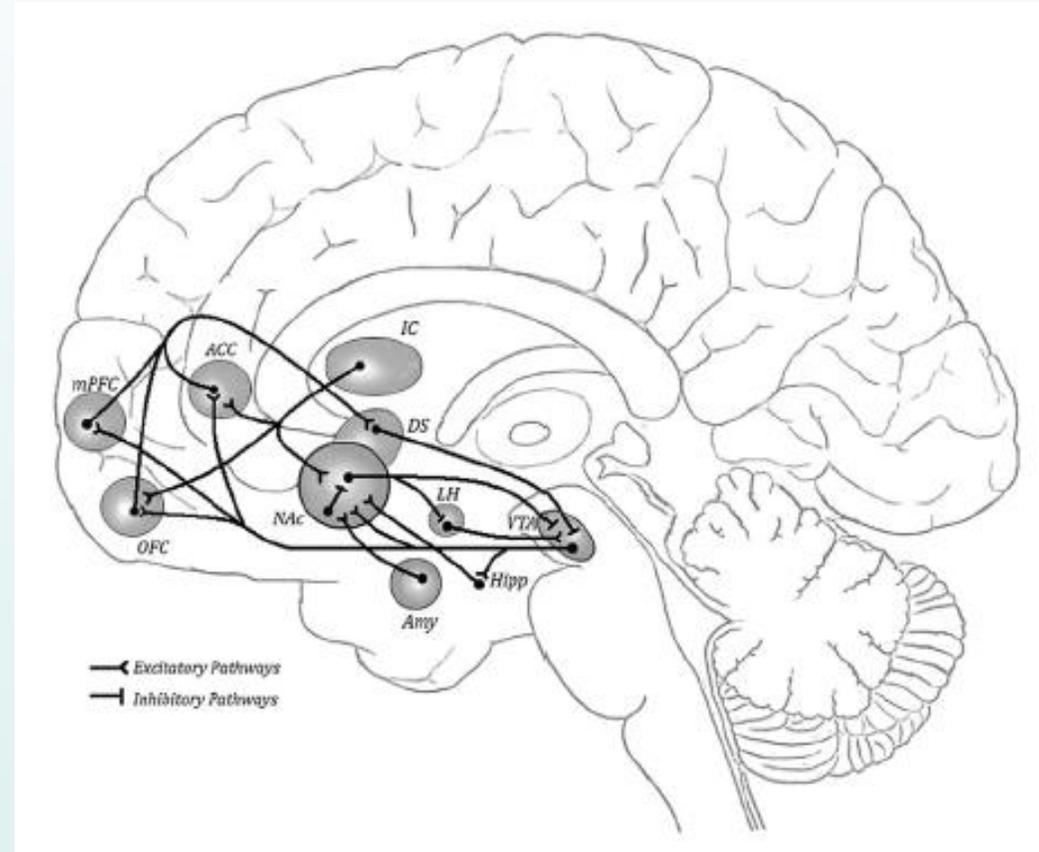


Integrazione tra meccanismi omeostatici ed edonici



Circuiti cerebrali della ricompensa: sistema limbico

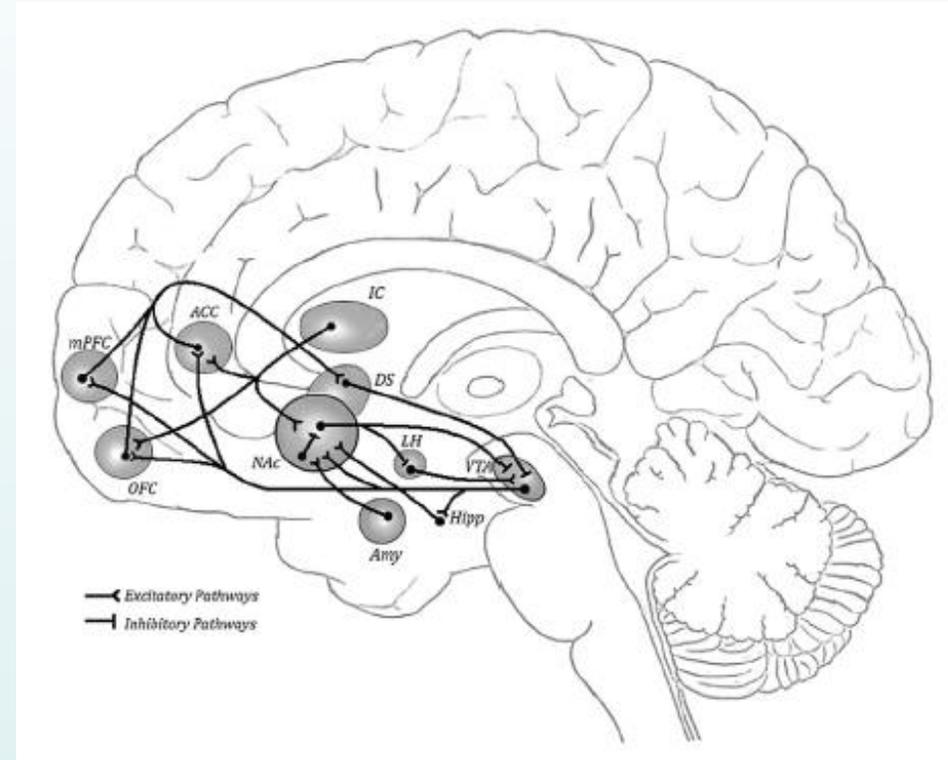
Secondo la teoria della “gratificazione a cascata”, il sistema mesolimbocorticale, costituito da neuroni dopaminergici i cui corpi sono localizzati nell’area ventrale del tegmento e che proiettano i propri assoni nel nucleo accumbens, nel sistema dell’amigdala e nella corteccia prefrontale, è il substrato neuronale più direttamente coinvolto nelle sensazioni piacevoli.



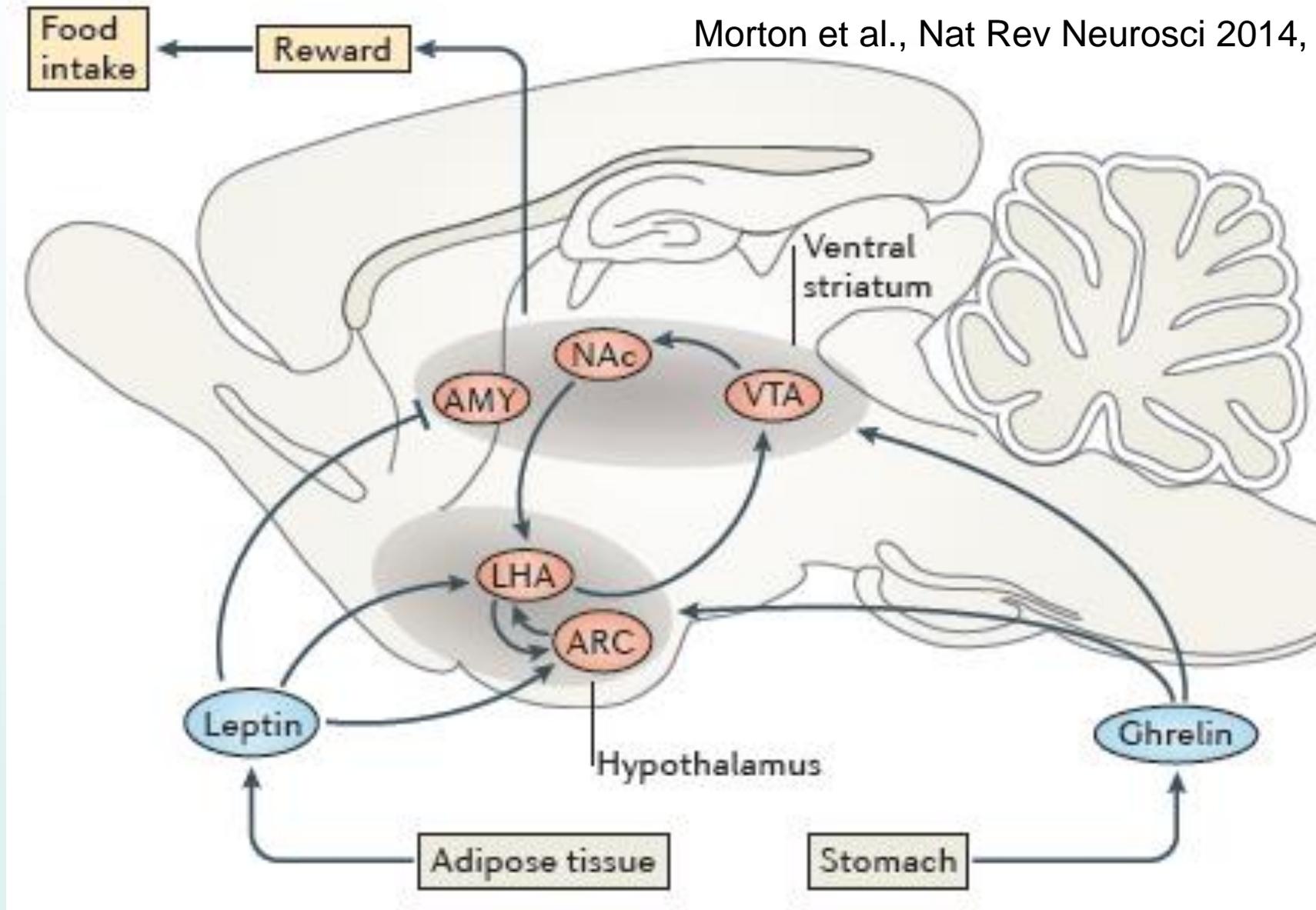
ACC anterior cingulate cortex; Amy amygdala; DS dorsal striatum; Hipp hippocampus; IC insular cortex; LH lateral hypothalamus; mPFC medial prefrontal cortex; NAc nucleus accumbens; OFC orbitofrontal cortex; VTA ventral tegmental area.

Circuiti cerebrali della ricompensa

Tale sistema, detto “ a ricompensa”,
(reward sistem),
viene attivato fisiologicamente da
stimoli “ piacevoli”
(come il cibo, il sonno, l’attività
sessuale, la riuscita di una prestazione
intellettuale, il successo atletico,
l’ascolto di una sinfonia...). Lo stesso
sistema è stimolato anche da
comportamenti ad alta carica emotiva
(es: il gioco d’azzardo) o
dall’assunzione di sostanze psicoattive

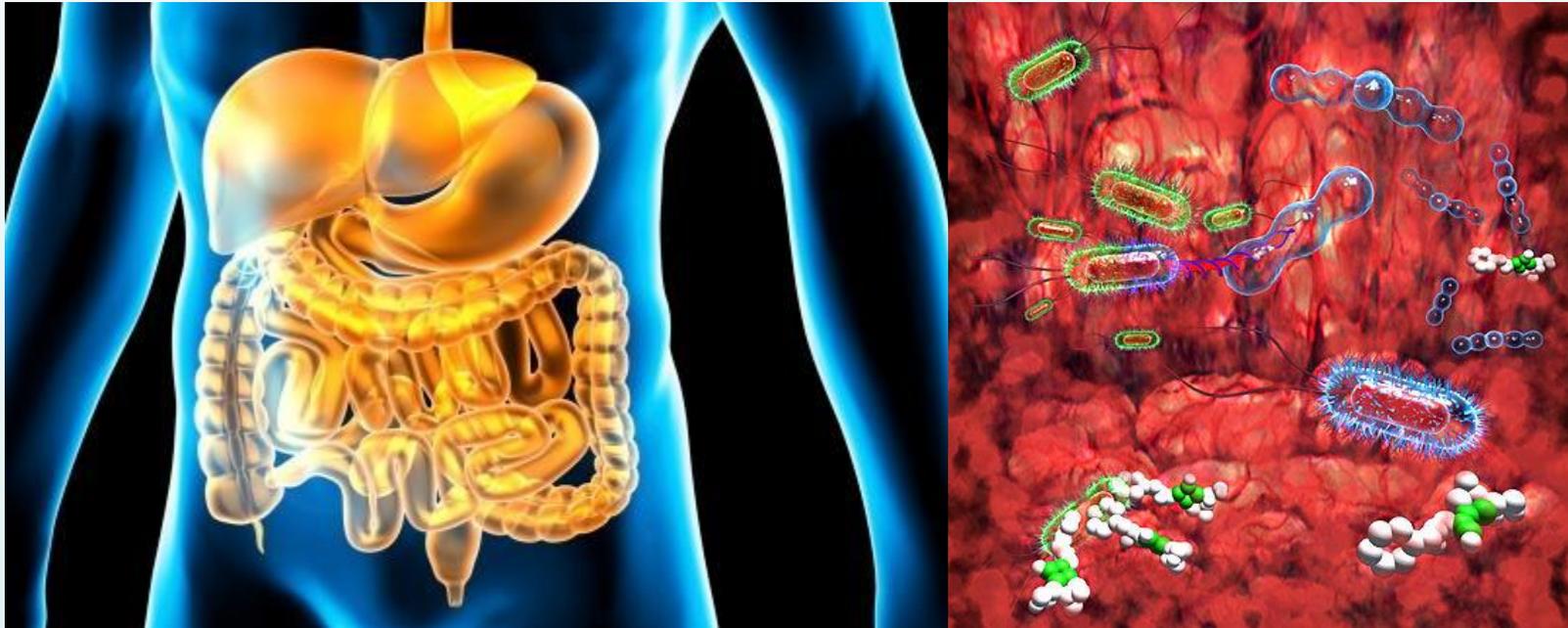


ACC anterior cingulated cortex; Amy amygdala; DS dorsal striatum; Hipp hippocampus; IC insular cortex; LH lateral hypothalamus; mPFC medial prefrontal cortex; NAc nucleus accumbens; OFC orbitofrontal cortex; VTA ventral tegmental area.



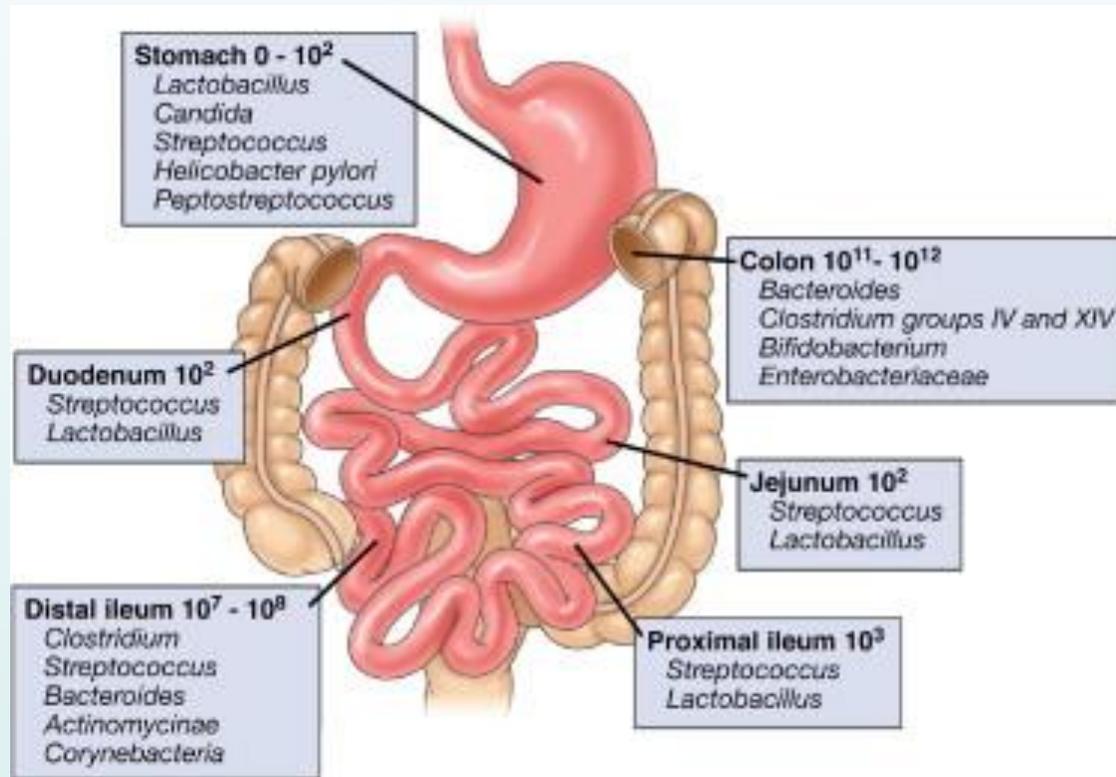
Leptina e insulina inibiscono il circuito della ricompensa.
La Ghrelina attiva il circuito della ricompensa, così come le oressine.

THE GUT MICROBIOTA



Kau AL et al(2011). Human nutrition, the gut microbiome and the immune system.
Nature 474: 327–336.

THE GUT MICROBIOTA

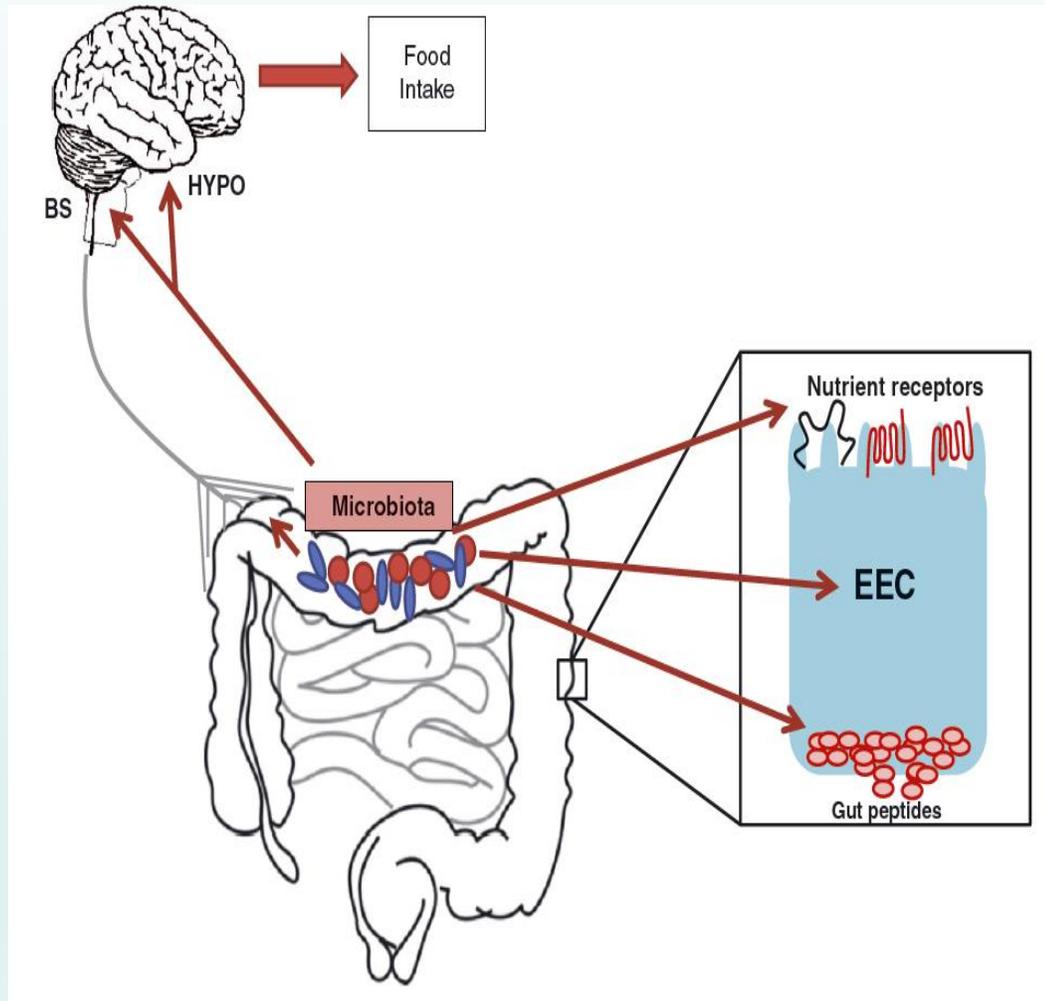


Composition and luminal concentrations of dominant microbial species in various regions of the gastrointestinal tract.

Il microbiota intestinale è un assortimento di microrganismi che abitano la lunghezza il tratto gastrointestinale dei mammiferi.

La composizione della comunità microbica è ospite specifico, in continua evoluzione per tutta la vita di un individuo e suscettibile di modifiche sia da fattori esogeni che endogeni.

E' probabile che il maggior impatto del microbiota sul comportamento alimentare riguardi multipli effetti sulle EECs.



Le EECs si trovano in stretto contatto con il microbiota e gli SCFAs possono legarsi a **GPR** presenti sulle EECs e modularne il differenziamento, l'espressione di recettori per i nutrienti e la produzione di molecole segnale.

Gli effetti degli SCFAs sulle EECs sono oggetto di intensa ricerca al momento e molti meccanismi ed effetti sono ancora da chiarire, ma è chiaro che se si interferisce con il sensing intestinale dei nutrienti anche l'introito energetico risulterà alterato.

Human nutrition, the gut microbiome and the immune system

Andrew L. Kau^{1*}, Philip P. Ahern^{1*}, Nicholas W. Griffin¹, Andrew L. Goodman^{1†} & Jeffrey I. Gordon¹

Marked changes in socio-economic status, cultural traditions, population growth and agriculture are affecting diets worldwide. Understanding how our diet and nutritional status influence the composition and dynamic operations of our gut microbial communities, and the innate and adaptive arms of our immune system, represents an area of scientific need, opportunity and challenge. The insights gleaned should help to address several pressing global health problems.

Many recent reviews have described the known interactions between the innate and adaptive immune system and the tens of trillions of microbes that live in our gastrointestinal tracts (known as the gut microbiota). In this Perspective, we emphasize how the time is right and the need is great to understand better the relationships between diet, nutritional status, the immune system and microbial ecology in humans at different stages of life, living in distinct

another aims to reduce the under-five mortality rate by two-thirds. Up to 1 billion people suffer from undernutrition of varying degrees, including 'silent' or asymptomatic malnutrition (<http://www.fao.org/publications/sofi/en/>), making this condition an enormous global health problem. Of the ~10 million children under the age of 5 who die every year, undernutrition contributes in some fashion to more than 50% of these deaths⁵. Sadly, children who survive periods of severe

In topi obesi è stata osservata una significativa riduzione dei batteri appartenenti alla famiglia dei batteroidi e un proporzionale aumento dei firmicuti.

Una tale variazione quali e quantitativa porterebbe ad una **umentata estrazione di energia dalla dieta** ottenendo calorie anche da cibi che ne forniscono poco come ad esempio le fibre. Interessante è che in questi animali una dieta a basso contenuto calorico è in grado di ristabilire un adeguato rapporto batteroidi/firmicuti inducendo una riduzione di peso

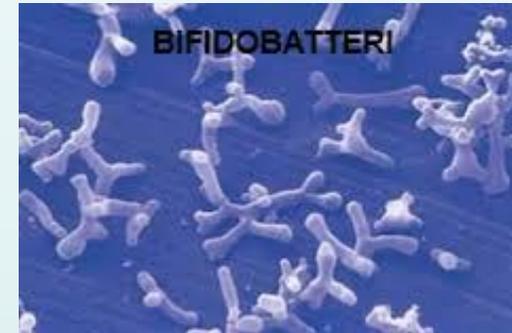
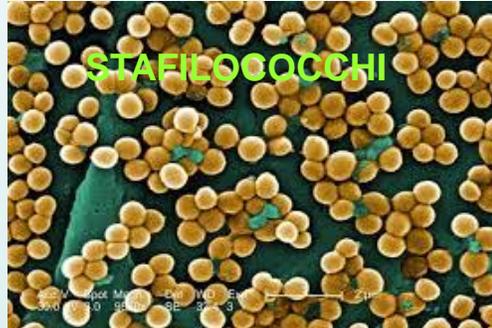


< batteroidi
> firmicuti

>batteroidi
< firmicuti



In altri studi, questa volta nell'uomo, è stato osservato che la concentrazione di bifidobatteri era più alta nei bambini con un peso corporeo normale a 7 anni rispetto ai bambini che avevano poi sviluppato obesità. Al contrario il contenuto fecale di stafilococco aureo era più basso in bambini che sono poi rimasti magri nel corso della loro vita rispetto ai bambini che sono diventati obesi, suggerendo come il microbioma dell'infanzia possa avere un impatto sul rischio di una successiva obesità.



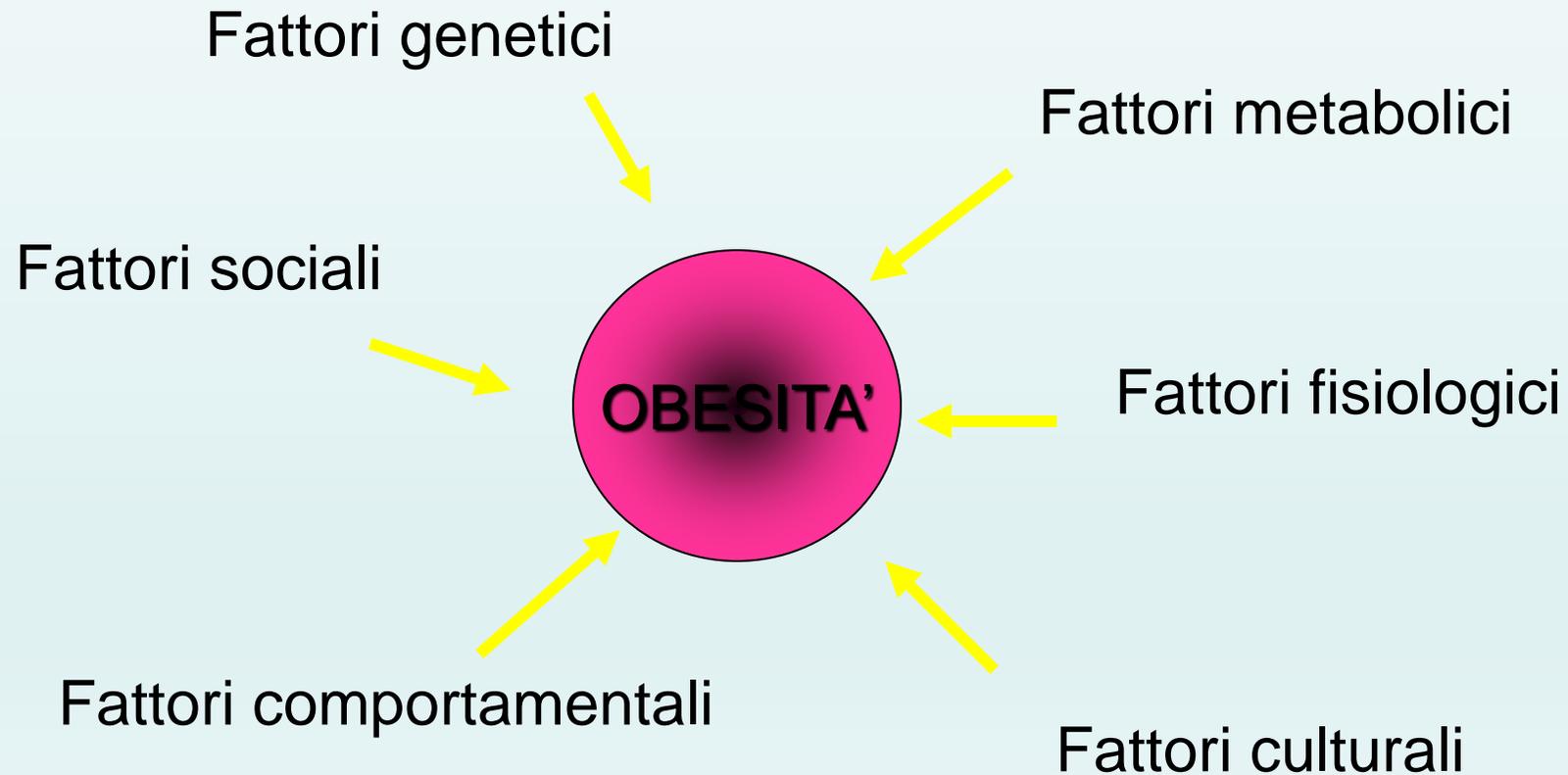
D'altro canto esistono anche studi che hanno evidenziato come differenti diete (per esempio ad alto contenuto di grassi) possano influenzare la composizione della flora batterica intestinale.

Trattamenti farmacologici a lungo termine per la cura dell'obesità

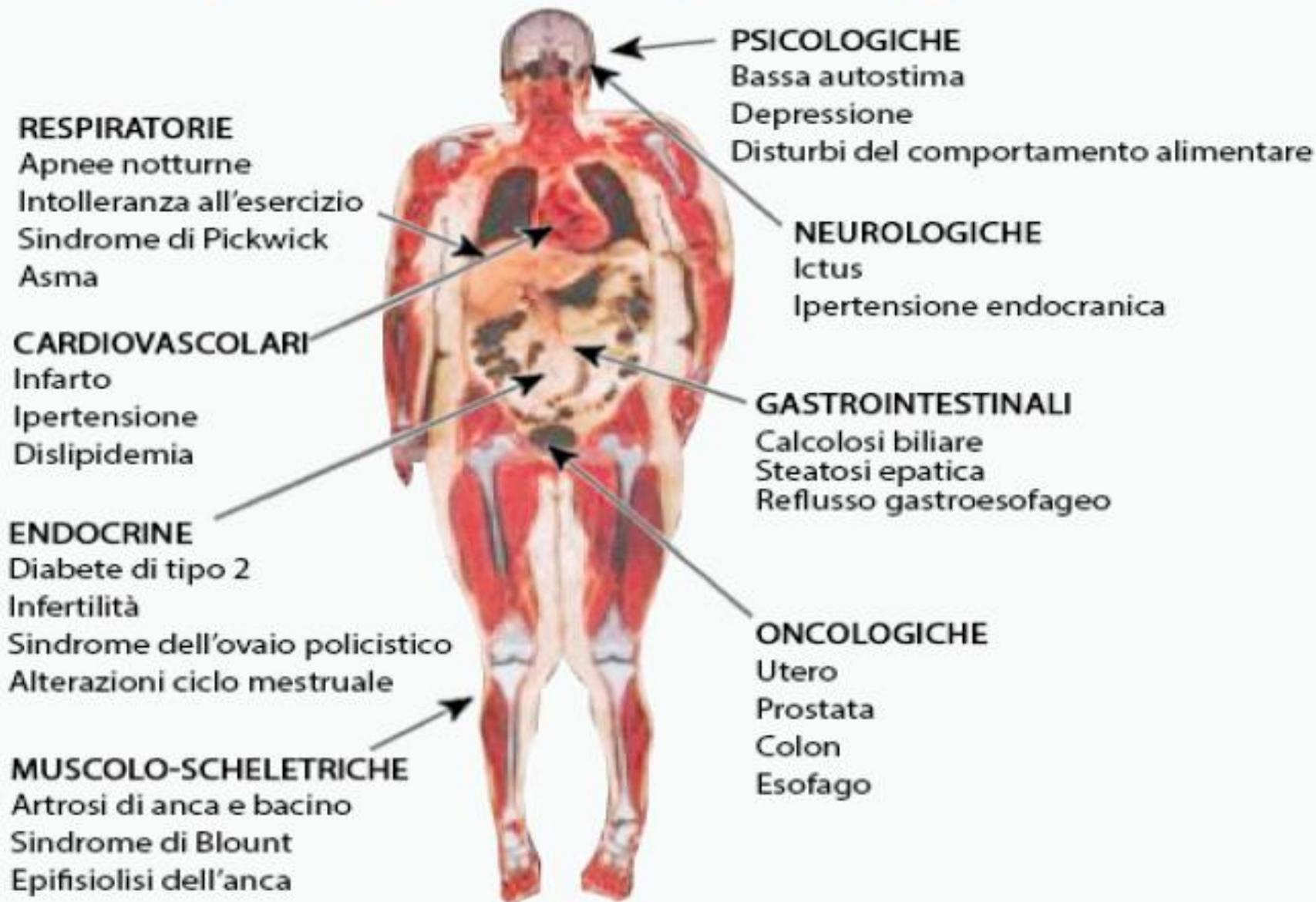
Principio attivo	Data di autorizzazione EMA	Meccanismo d'azione	Effetto	Indicazione	Dosaggio	Status
Orlistat	29/07/1998 23/07/2007	Inibitore selettivo della lipasi pancreaticata	Riduce l'assorbimento dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, con conseguente aumento della loro escrezione fecale	Indicato in associazione a una dieta moderatamente ipocalorica per il trattamento di pazienti obesi con BMI ≥ 30 kg/m ² , o di pazienti in sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m ²) con fattori di rischio associati. Farmaco OTC: indicato per la perdita di peso in adulti sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m ²)	120 mg 3 volte al giorno OTC: 60 mg 3 volte al giorno	Approvato da EMA e FDA (anche come OTC) Disponibile in Italia
Liraglutide	23/03/2015	Agonista del recettore del GLP-1	Diminuisce contemporaneamente le sensazioni di fame e di desiderio di consumo di cibo	Indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo in pazienti adulti con BMI iniziale • ≥ 30 kg/m ² • da ≥ 27 a < 30 kg/m ² in presenza di almeno una comorbilità correlata al peso quali disglucemia (prediabete o diabete mellito di tipo 2), ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno	3 mg/die	Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia
Naltrexone/ Bupropione	26/03/2015	Naltrexone: antagonista dei recettori μ -oppiacei; Bupropione: debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina	Riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico	Indicato, in aggiunta a una dieta ipocalorica e a una aumentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti con BMI iniziale • ≥ 30 kg/m ² • da ≥ 27 a 30 kg/m ² in presenza di una o più comorbilità correlate al peso (ad es. diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata)	32/360 mg/die (dose massima)	Approvato da EMA e FDA
Lorcaserina		Agonista selettivo del recettore 5-HT _{2C}	Aumenta il senso di sazietà	Indicato nel trattamento dell'obesità degli adulti con BMI ≥ 30 kg/m ² o negli adulti con BMI ≥ 27 kg/m ² che hanno almeno un fattore di rischio (ipertensione, diabete di tipo 2, ipercolesterolemia)	10 mg 2 volte al giorno	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA 03/05/2013)
Fentermina/ Topiramato		Fentermina: simpaticomimetico Topiramato: debole inibitore dell'anidra carbonica e attivatore dei recettori del GABA	Sopprime l'appetito e aumenta il consumo energetico	Indicato negli adulti obesi con BMI ≥ 30 kg/m ² o in sovrappeso con BMI ≥ 27 kg/m ² che presentano almeno una patologia correlata all'eccesso di peso, come ipertensione, diabete di tipo 2 o ipercolesterolemia (dislipidemia)	3,75/23 mg/die per 2 settimane, da aumentare fino a un massimo di 15/92 mg/die	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA)

Eziopatogenesi dell'obesità

l'obesità è una complessa patologia cronica multifattoriale che deriva da fattori genetici ed ambientali. Ad oggi le conoscenze sulla fisiopatologia dell'obesità sono incomplete.



PATOLOGIE OBESITA' CORRELATE





ADI ONLUS
Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



**Standard Italiani
per la Cura dell'Obesità
SIO-ADI**

2016-2017

Proposed Edmonton Obesity Staging System (EOSS), per pazienti con BMI \geq 30

Stadio 0: il paziente non presenta fattori di rischio legati all'obesità (ad es. ipertensione, dislipidemia, alterato metabolismo glucidico...), non ha sintomi fisici, non ha limitazioni funzionali e/o una riduzione della qualità di vita.

Stadio 1: il paziente ha subcliniche morbilità obesità-correlate (ad es. ipertensione borderline, alterati enzimi di funzionalità epatica, ridotta tolleranza ai carboidrati...), lievi sintomi fisici (ad es. dispnea dopo esercizio fisico moderato, fatica...), lievi limitazioni funzionali o lieve riduzione della qualità di vita.

Stadio 2: il paziente ha patologie croniche legate all'obesità (ad es. ipertensione, diabete mellito tipo 2, apnee notturne, osteoartrite...), moderate limitazioni nelle attività quotidiane o una moderata riduzione della qualità di vita.

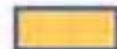
Stadio 3: il paziente ha danni d'organo come infarto del miocardio, scompenso cardiaco, complicanze diabetiche, osteoartrite invalidante, moderate psicopatologie e significativa limitazione funzionale e della qualità di vita.

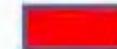
Stadio 4: il paziente ha severe disabilità, potenzialmente terminali, dovute a patologie croniche legate all'obesità, severe psicopatologie e severe limitazioni e/o una severa riduzione della qualità di vita

Algoritmo di cura dei pazienti con sovrappeso o obesità

EOSS	BMI < 30	BMI 30-35	BMI 35-40	BMI >40	Età
STADIO 0					> 60
					< 60
STADIO 1	●			●	> 60
	●				< 60
STADIO 2	●			● ●	> 60
		●			< 60
STADIO 3			● ●	● ●	> 60
			●	●	< 60
STADIO 4					> 60
		●	●	●	< 60

 interventi sullo stile di vita

 interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica
(in pazienti con diabete T2, è indicato l'uso preferenziale di farmaci con effetto sul peso come gli analoghi del GLP1RA)

 chirurgia bariatrica + interventi sullo stile di vita e, se indicata, terapia farmacologica

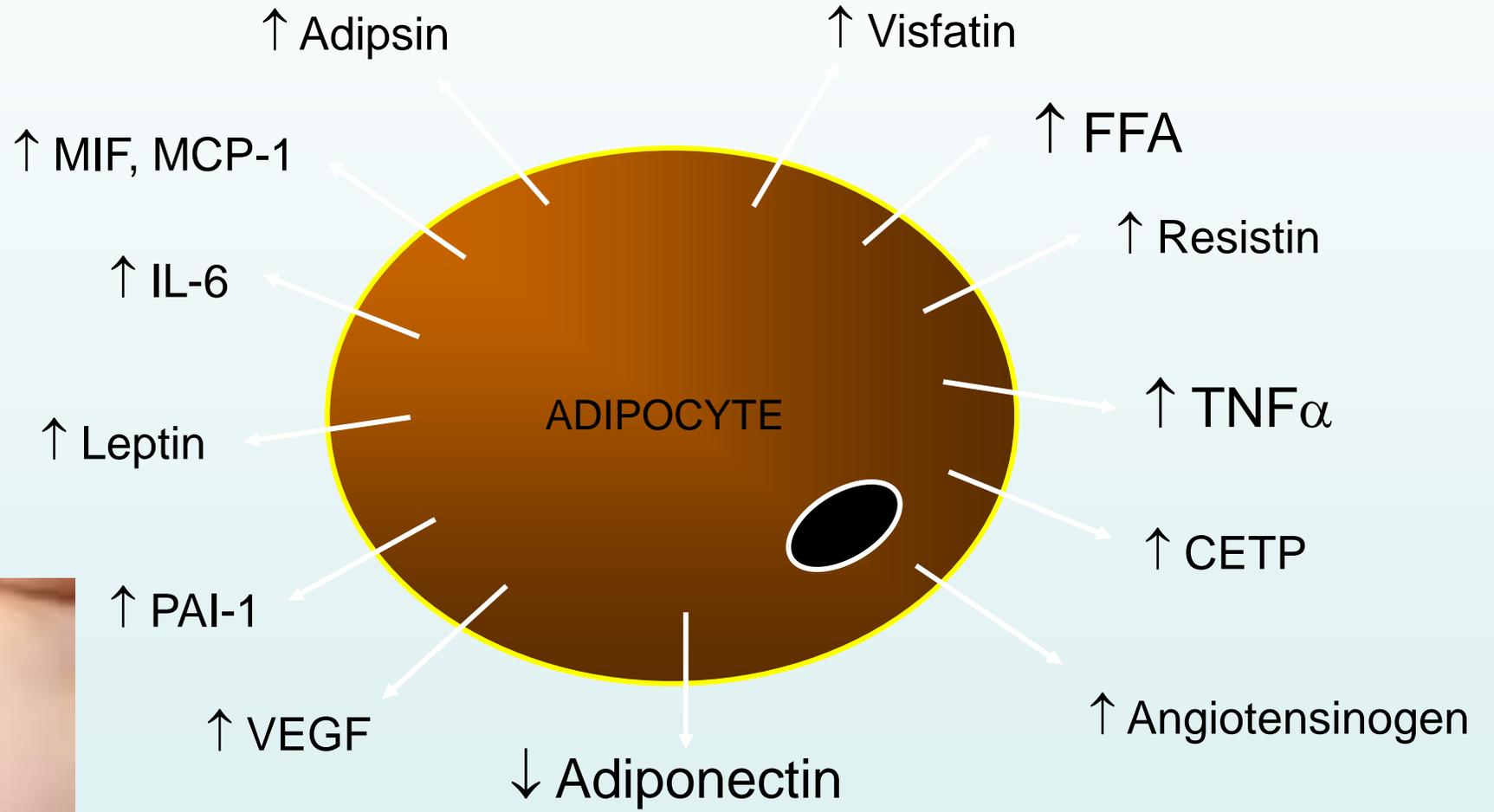
 riabilitazione (motoria, nutrizionale, psichiatrica, cardiopolmonare)

● farmaci: in casi selezionati e se sovrappeso con BMI >27

● chirurgia: in casi selezionati con profilo rischio/beneficio favorevole

● riabilitazione: in casi selezionati

Dysfunctional Fat Cell



Insulin resistance, Atherosclerosis



Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants

*The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects)**

Lancet 2014;383:970-983

97 studi prospettici

1,8 milioni di pazienti arruolati tra il 1948 ed il 2005.

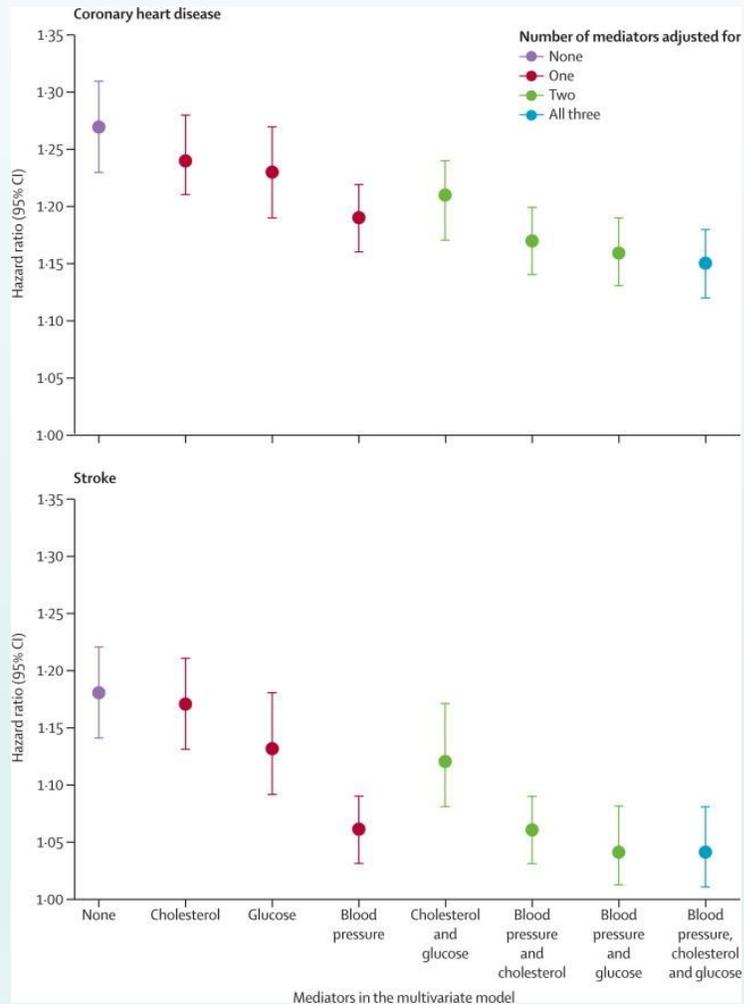
fattori di rischio per l'aterosclerosi associati a obesità:

-Ipertensione

-iperglicemia

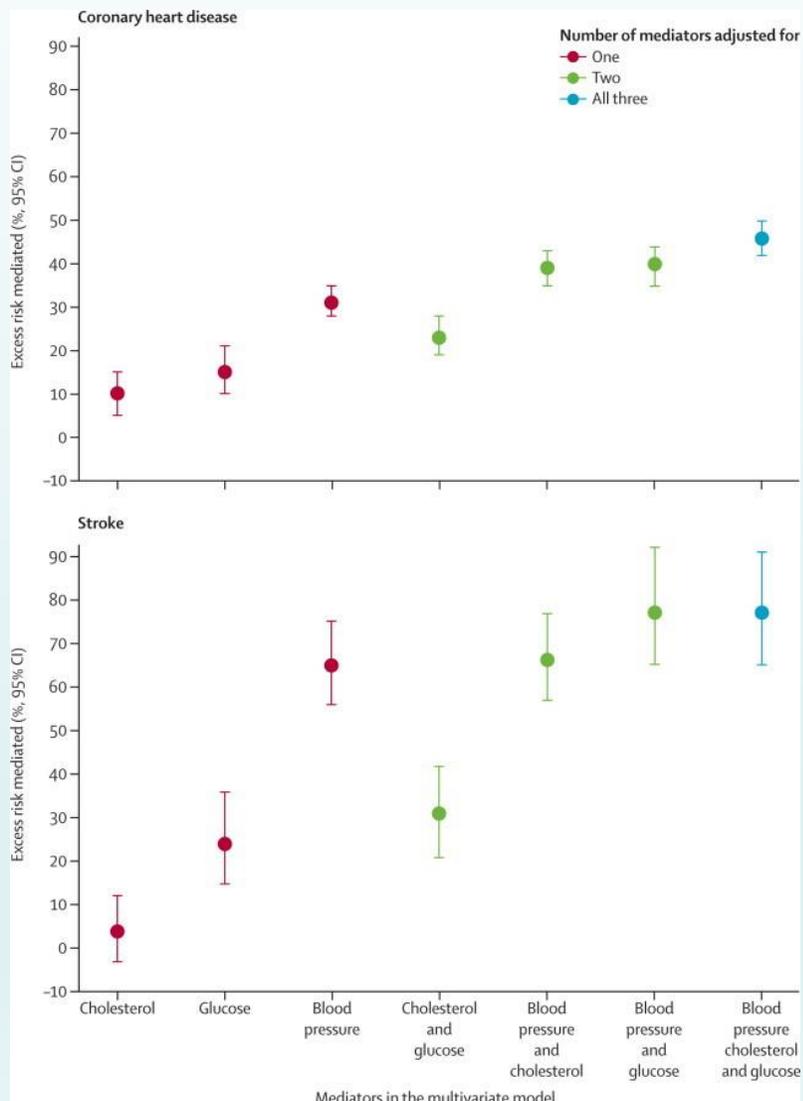
-ipercolesterolemia

Hazard ratios per 5 kg/m² higher body-mass index adjusted for different combinations of mediators in coronary heart disease and stroke



Per ogni aumento di indice di massa corporea di 5 unità, il rischio di cardiopatia ischemica, dopo correzione per i comuni fattori di rischio (PA, Chol, G), è risultato aumentare del 27% e quello di ictus cerebrale del 18%.

Percentage of excess risk per 5 kg/m² higher body-mass index mediated through different combinations of metabolic risk factors in coronary heart disease and stroke



cardiopatia ischemica

La pressione arteriosa, la glicemia e la colesterolemia rendono conto dell'eccesso di rischio:

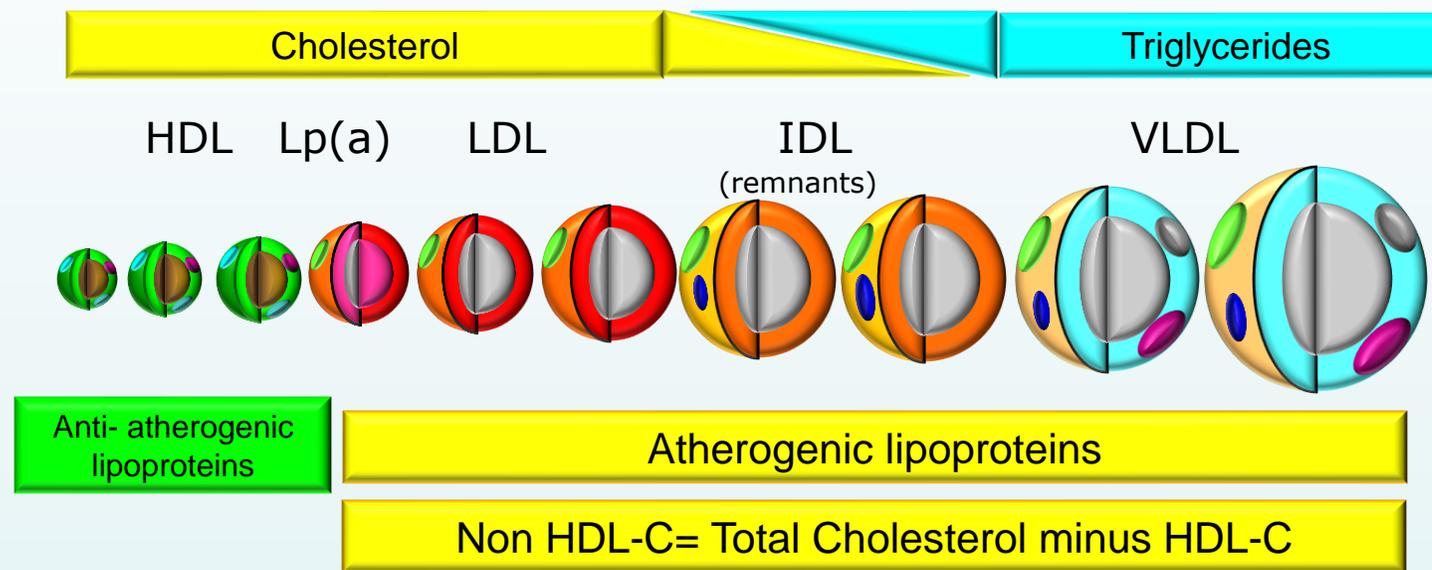
del 50% nel sovrappeso e del 44% nell'obeso

Ictus

La pressione arteriosa, la glicemia e la colesterolemia rendono conto dell'eccesso di rischio

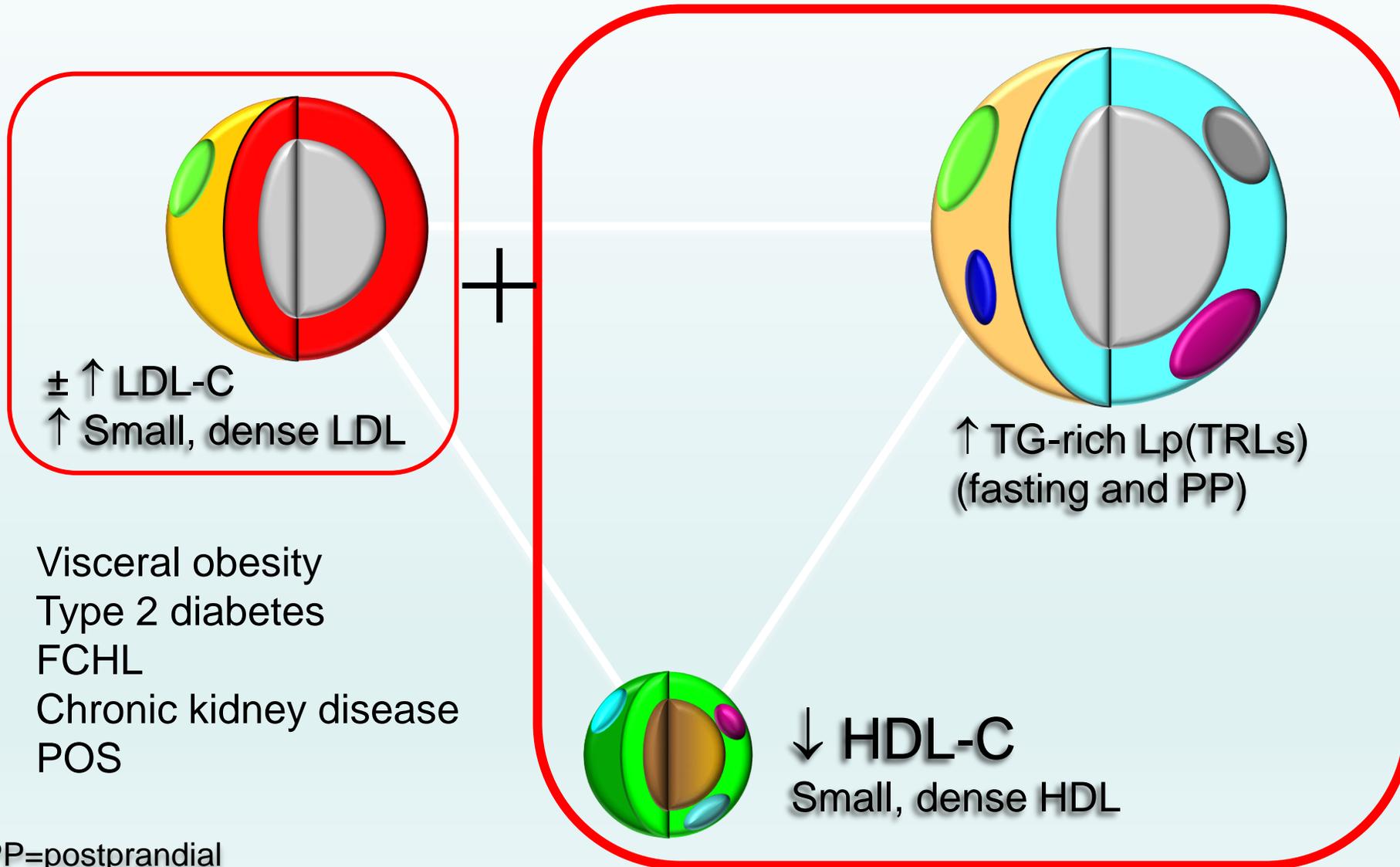
del 98% nel sovrappeso del 69% nell'obeso

Non-HDL Cholesterol



- ✓ Accounts for all atherogenic lipoproteins; improved estimate of CV risk in patients with diabetes, metabolic syndrome or chronic kidney disease
- ✓ Fasting Not Required
- ✓ Recommended as secondary target by national/international guidelines
- ✓ Target levels= LDL-C goal + 30 mg/dl (0.8 mmol/L)
- ✓ Easy to calculate: Total cholesterol minus HDL-C

DISLIPIDEMIA ATEROGENA

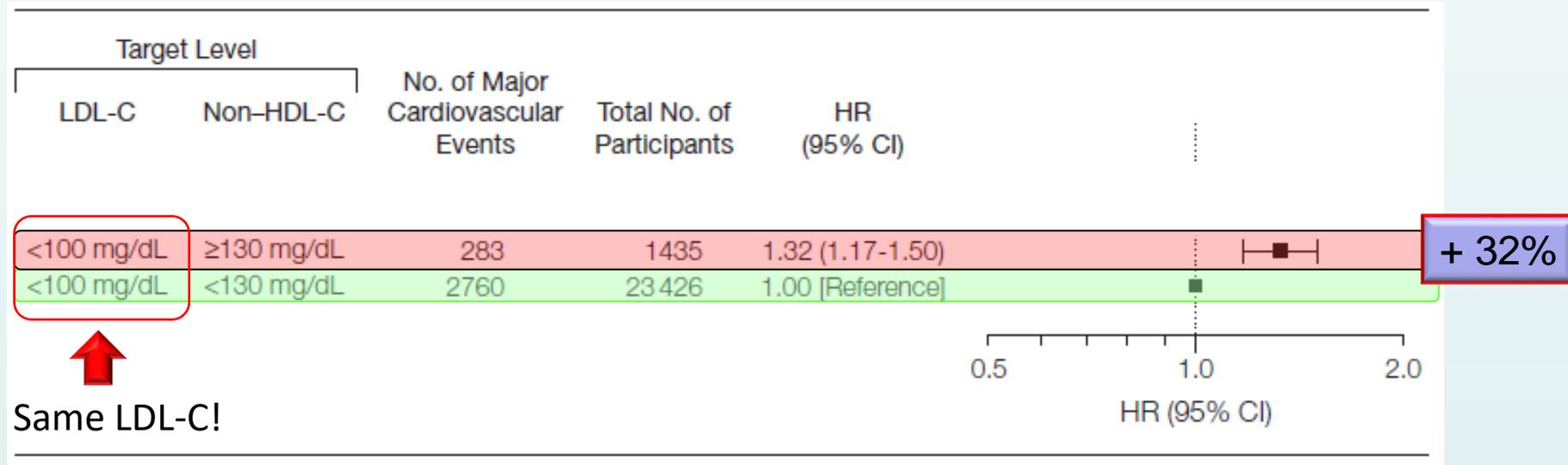


Association of LDL-C, Non-HDL cholesterol, and Apo B with risk of cardiovascular events among patients treated with statins

A meta-analysis

62 154 patients enrolled in 8 trials published between 1994 and 2008

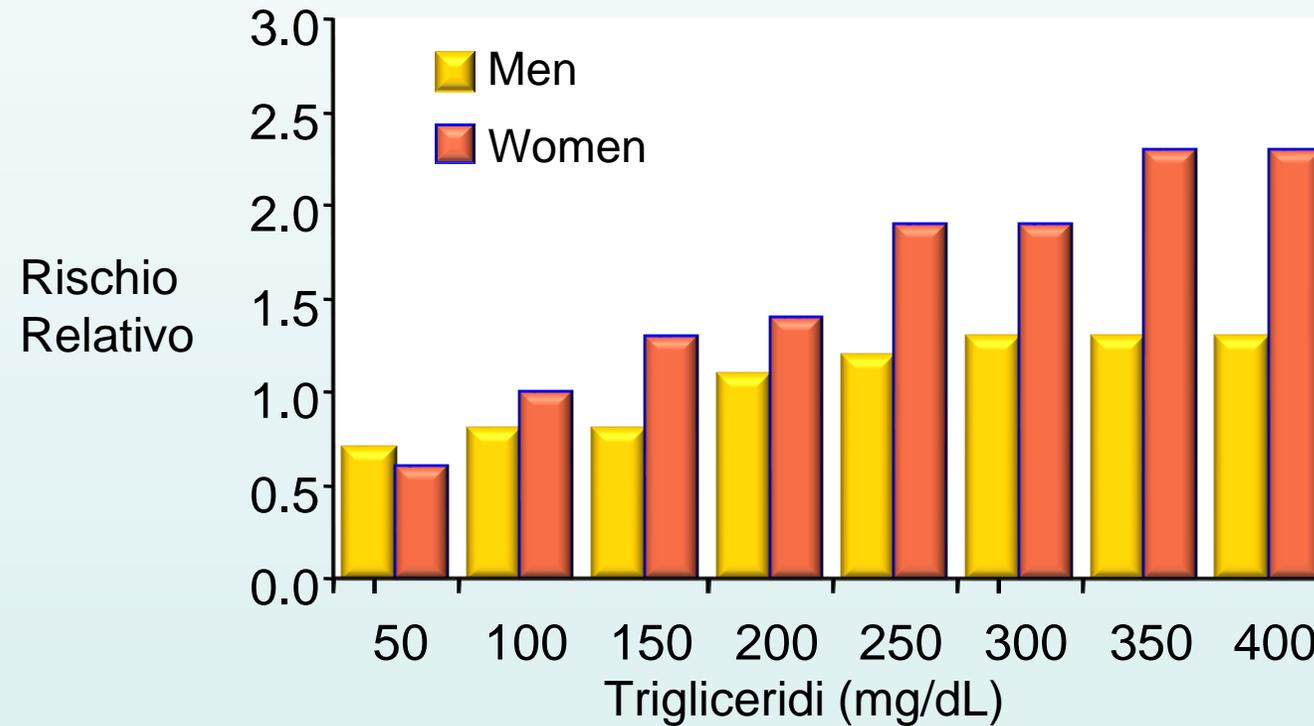
Risk of major cardiovascular events by LDL and non-HDL cholesterol categories



Data markers indicate hazard ratios (HRs) and 95% CIs for risk of major cardiovascular events. Results are shown for 4 categories of statin-treated patients based on whether or not they reached the LDL-c target of 100 mg/dL (2.6 mmol/L) and the non-HDL-C target of 130 mg/dL (3.4 mmol/L). HRs were adjusted for sex, age, smoking, diabetes, systolic blood pressure and trial

Livello dei trigliceridi e rischio di coronaropatie

- Framingham Heart Study



Recommendations for body weight

Recommendations	Class	Level
It is recommended that overweight and obese people aim for a reduction in weight to reduce BP, dyslipidaemia, and risk of type 2 DM, and thus improve their CVD risk profile.	I	A
While a range of diets are effective for weight loss, it is recommended that a healthy diet in regard to CVD risk is maintained over time.	I	A
Bariatric surgery for obese high-risk individuals should be considered when lifestyle change does not result in maintained weight loss.	IIa	B

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Recommendations for nutrition and alcohol

Recommendations	Class	Level
A healthy diet is recommended as a cornerstone of CVD prevention in all individuals.	I	A
It is recommended to adopt a Mediterranean or similar diet to lower risk of CVD.	I	A
It is recommended to replace saturated with unsaturated fats to lower the risk of CVD.	I	A
It is recommended to reduce salt intake to lower BP and risk of CVD.	I	A
It is recommended to choose a more plant-based food pattern, rich in fibre, that includes whole grains, fruits, vegetables, pulses, and nuts.	I	B
It is recommended to restrict alcohol consumption to a maximum of 100 g per week.	I	B
It is recommended to eat fish, preferably fatty, at least once a week and restrict (processed) meat.	I	B
It is recommended to restrict free sugar consumption, in particular sugar-sweetened beverages, to a maximum of 10% of energy intake.	I	B

Healthy diet characteristics (1)

- Adopt a more plant- and less animal-based food pattern
- Saturated fatty acids should account for <10% of total energy intake, through replacement by PUFAs, MUFAs, and carbohydrates from whole grains
- Trans unsaturated fatty acids should be minimized as far as possible, with none from processed foods
- <5 g total salt intake per day
- 30–45 g of fibre per day, preferably from wholegrains
- ≥200 g of fruit per day (≥2–3 servings)
- ≥200 g of vegetables per day (≥2–3 servings)



Healthy diet characteristics (2)

Red meat should be reduced to a maximum of 350–500 g a week, in particular processed meat should be minimized

Fish is recommended 1–2 times per week, in particular fatty fish

30 g unsalted nuts per day

Consumption of alcohol should be limited to a maximum of 100 g per week

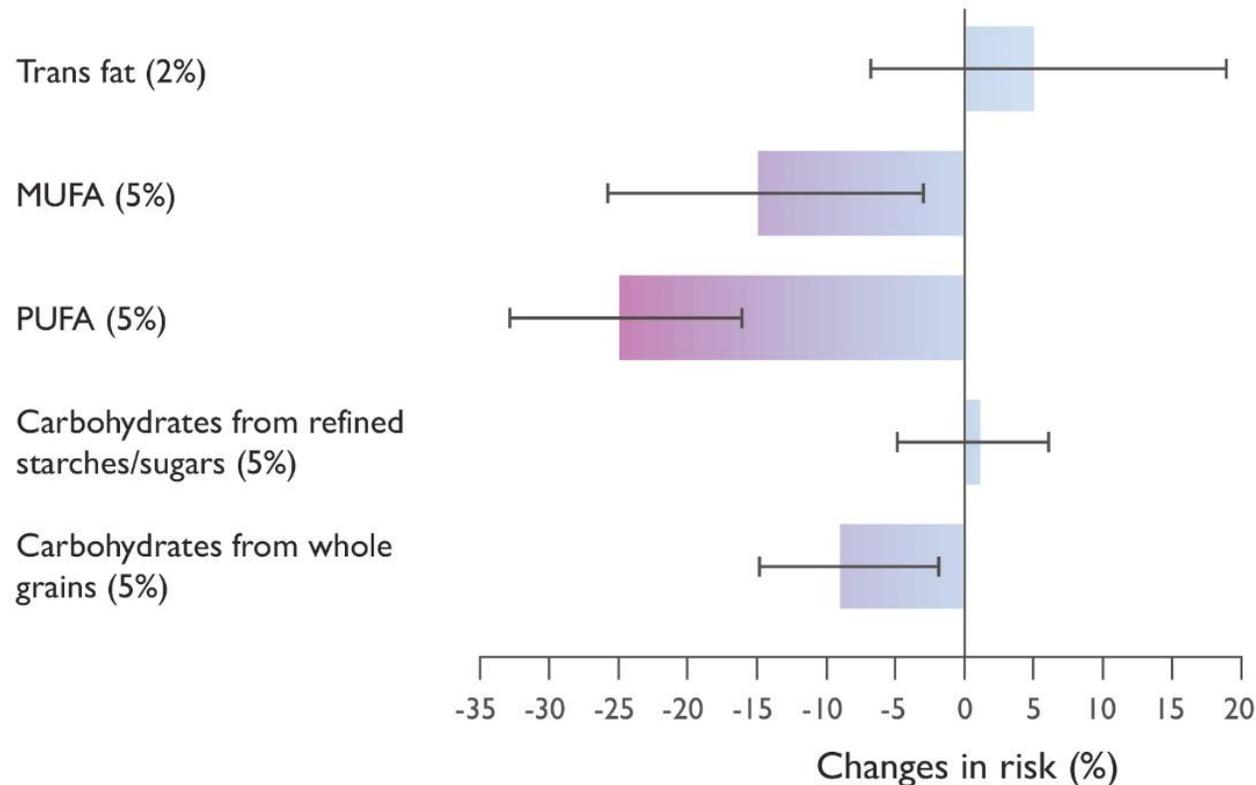
Sugar-sweetened beverages, such as soft drinks and fruit juices, must be discouraged

Red meat should be reduced to a maximum of 350–500 g a week, in particular processed meat should be minimized

Fish is recommended 1–2 times per week, in particular fatty fish



Estimated percent change in risk of coronary heart disease associated with isocaloric substitutions of saturated fat for other types of fat or carbohydrates



Dieta portfolio

La **dieta portfolio** è una **dieta vegetariana ricca e varia** che fornisce un apporto di circa **2000 Kcal**.

Essa include il consumo giornaliero di **4 gruppi di alimenti vegetali**:

1. Noci o frutta secca a guscio in genere: **45 g**, corrispondenti ad una manciata circa, fonte di acidi grassi polinsaturi e steroli vegetali

2. Legumi da questi occorre ottenere **50 g** di proteine; a scelta potremo consumare soia, fagioli, piselli, lenticchie, ceci, etc.;

3. Fibre solubili viscose (Pectine, beta-glucani, alcune gomme e mucillagini): **20 g** ottenute da avena, orzo, semi di lino, melanzane, mele, frutta in genere etc.

4. Steroli vegetali: i fitosteroli agiscono riducendo l'assorbimento del colesterolo modulando l'azione degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo e nella sua escrezione. La **dieta portfolio** raccomanda l'introduzione di **2 g** di steroli vegetali le cui fonti principali, oltre la frutta secca a guscio, sono oli vegetali e le margarine da oli vegetali (olio di mais, di germe di grano, di girasole, di soia, di riso,), broccoli, cavoli, olive.



Principi della dieta DASH

Dietary Approaches to Stop Hypertension

- bassi livelli di sodio (da 1.5 a 2.4 g/die) ovvero sale < 6 g/die
- alti consumi di frutta e verdura freschi
- consumo regolare di latticini scremati
- consumo di proteine derivanti soprattutto da pesce, legumi, carni magre, pollame
- inserimento nei menu di noci, e cereali integrali
- limitato introito di grassi totali, saturi e colesterolo
- implementazione di minerali, vitamine e fibra alimentare
- Limitazione di zuccheri e dolci ma una piccola porzione prevista (zucchero, marmellata o gelatina)

Figure 1

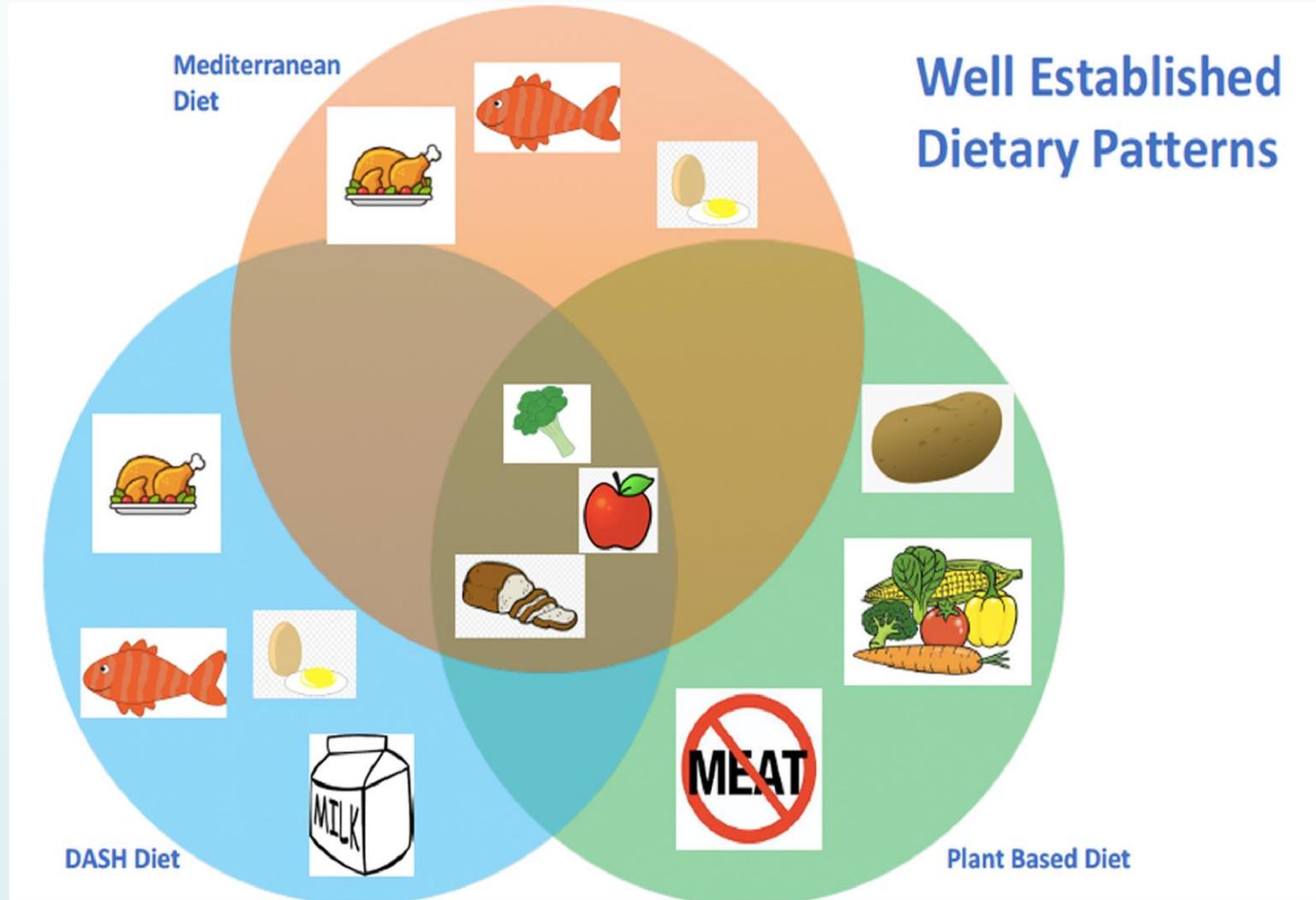
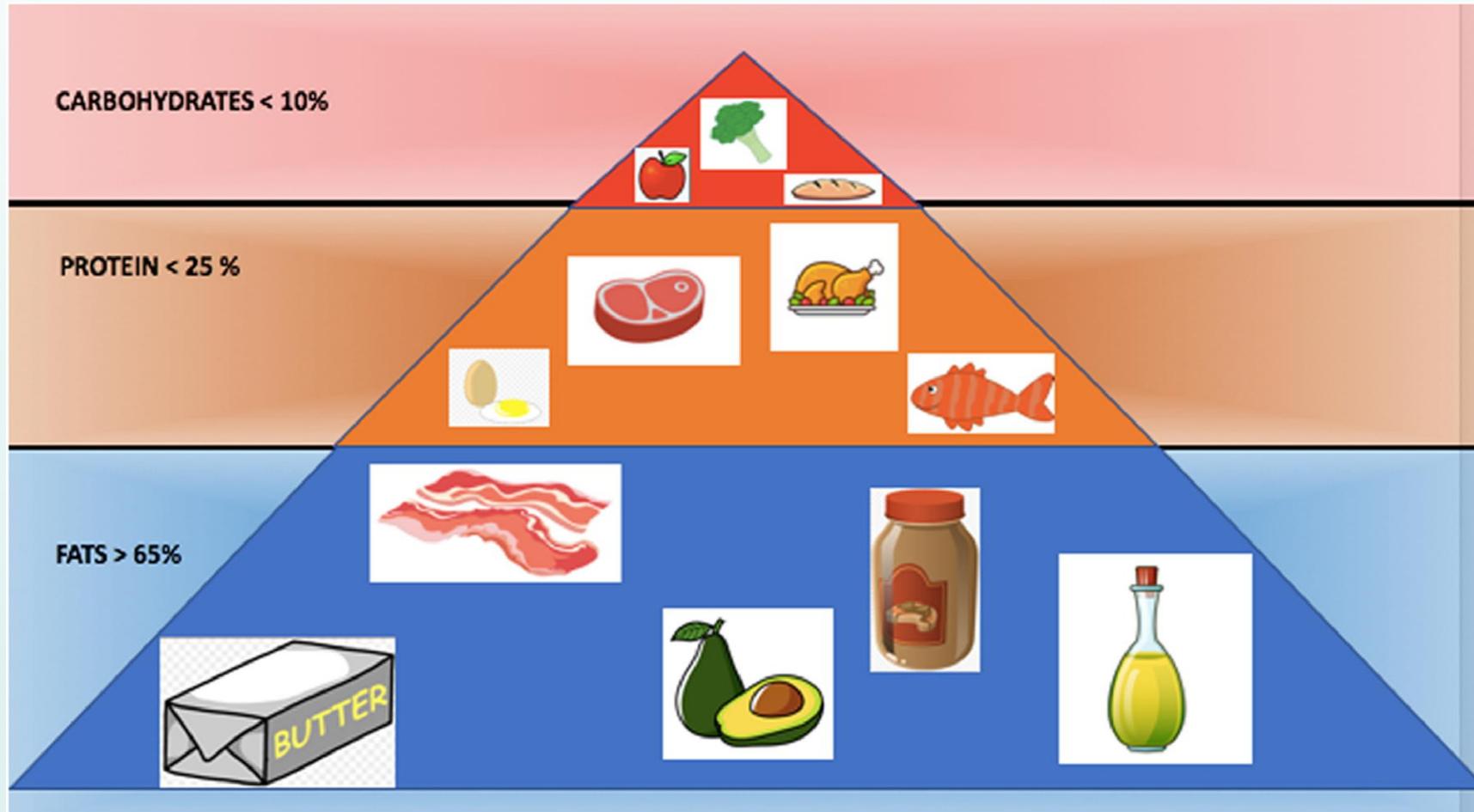


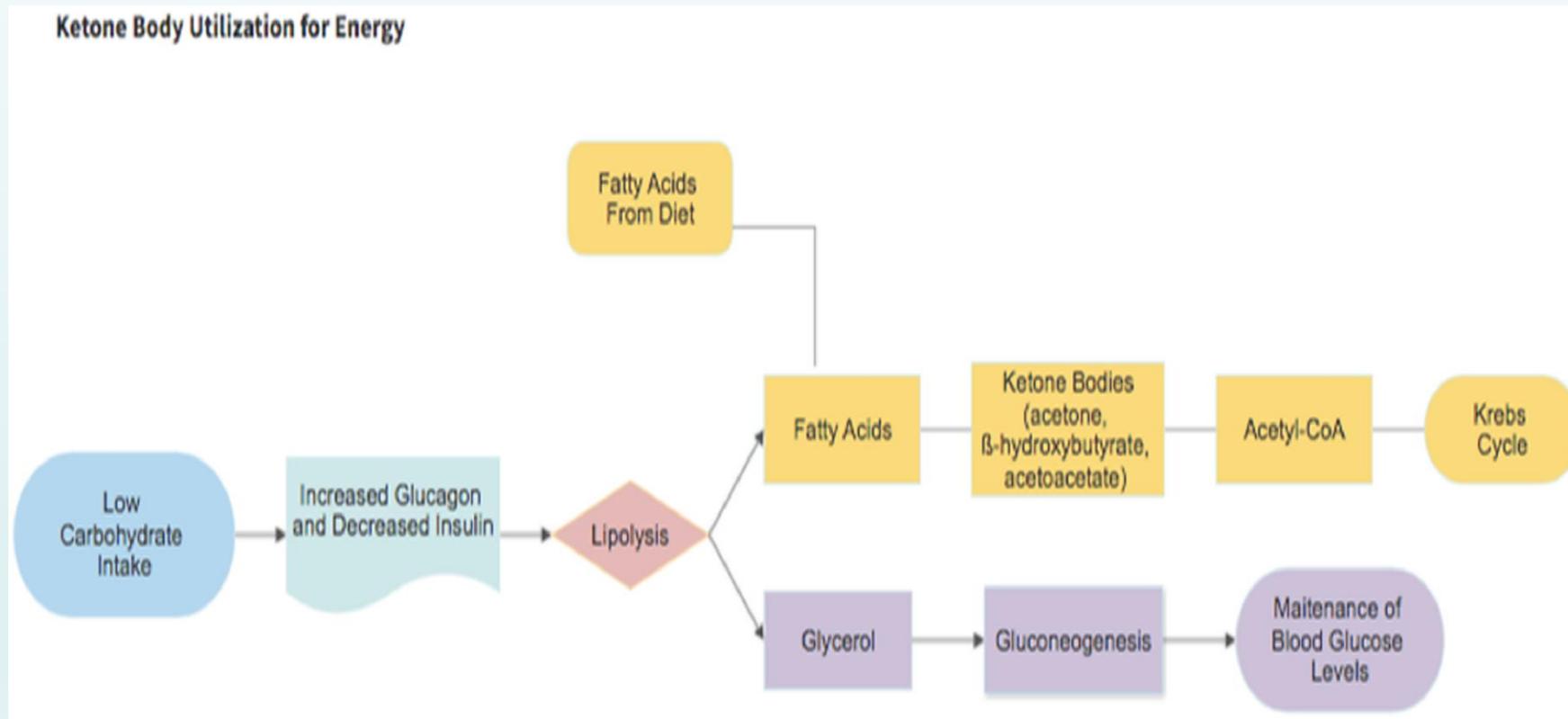
Figure 1

LOW CARB DIETS (KETOGENIC DIETS)



Biochemistry of ketogenesis

Decreased carbohydrate intake and depleted glycogen stores stimulate lipolysis with the liberation of fatty acids and glycerol. Fatty acids are then converted into ketone bodies, which ultimately contribute substrate to the Krebs cycle.



VLCKD

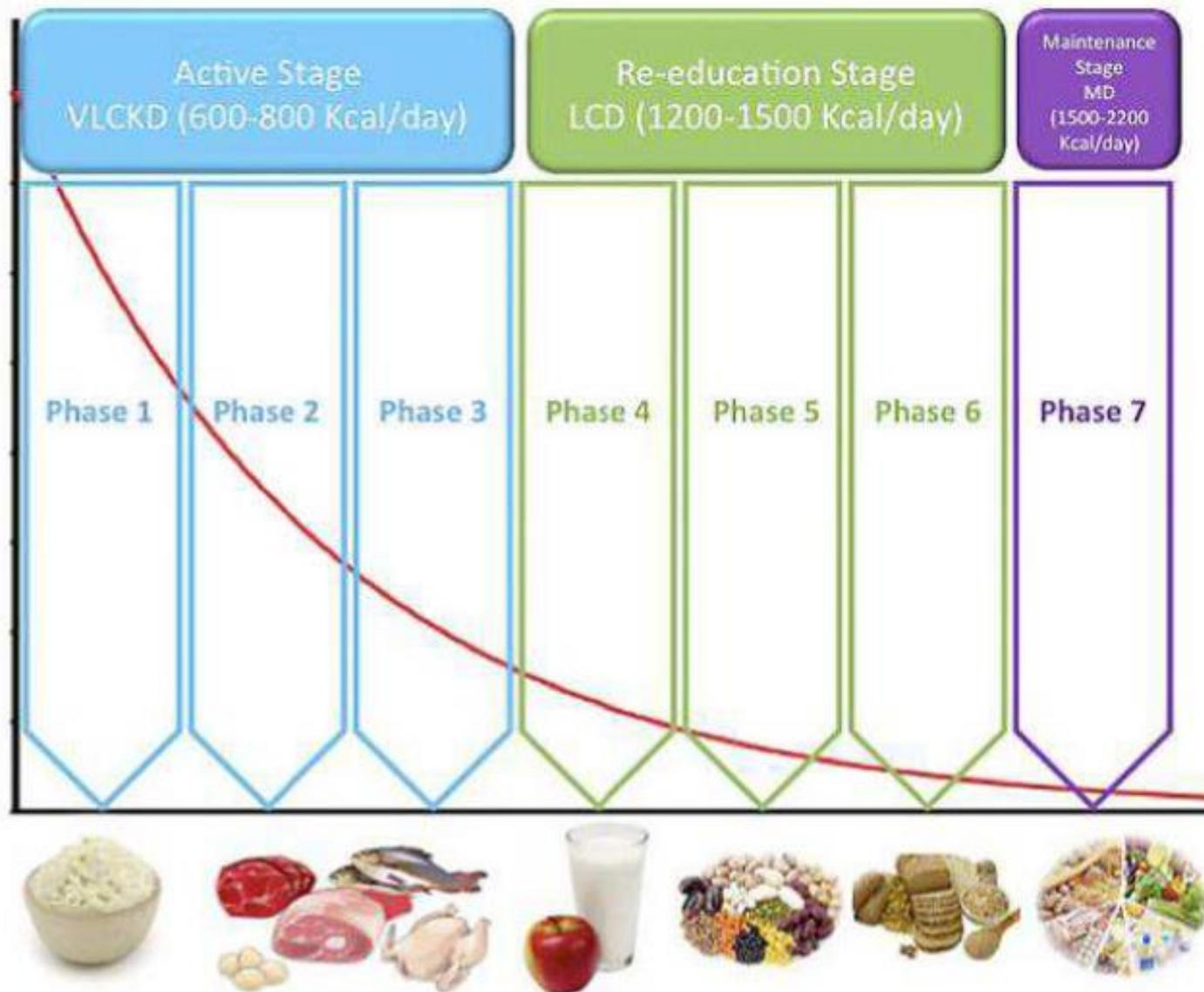
La VLCKD rappresenta un intervento nutrizionale volto a ottenere una rapida perdita di peso che simula gli effetti del digiuno attraverso una **forte riduzione dell'apporto giornaliero di CHO** (di solito < 30 g/die), con relativo aumento delle proporzioni di grassi (~44%) e proteine (~43%) ed un apporto energetico totale < **800 Kcal/die**, in base alla quantità e alla qualità delle preparazioni proteiche.

NHLBI, Expert Panel National Heart, Lung and Blood Institute
2008

Table 4—Quick reference conversion of percent calories from carbohydrate shown in grams per day as reported in the research reviewed for this report

Calories	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%
1,200	30 g	60 g	90 g	120 g	150 g	180 g	210 g
1,500	38 g	75 g	113 g	150 g	188 g	225 g	263 g
2,000	50 g	100 g	150 g	200 g	250 g	300 g	350 g
2,500	63 g	125 g	188 g	250 g	313 g	375 g	438 g

Schema degli stadi del protocollo VLCKD.



VLCKD & Safety

- **Cefalea, il più comune e precoce, tende a scomparire spontaneamente di solito entro 72 ore**
- **Alitosi (acetone è volatile, eliminato spontaneamente con la respirazione)**
- **Xerostomia**
- **Disordini gastro-intestinali: nausea, vomito, stipsi**
- **Ridotta tolleranza al freddo**
- **Vertigini posturali**
- **Cololitiasi e nefrolitiasi**

VLCKD

Table 1 Parameters that need to be monitored before, during and at the end of a VLCKD regimen

Parameters	Frequency of monitoring	Rationale of monitoring
Complete blood count	At baseline and at the end of the VLCKD program	To exclude patients with severe alterations of blood count
Creatinine, BUN, uric acid (serum)	At baseline and during the ketogenic phase	Monitoring of kidney function and potential increase in uric acid
Glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides (serum)	At baseline and at the end of the VLCKD program	Excluding patients with uncontrolled diabetes, monitoring of lipid profile
ALT, AST, γ -GT, total and direct bilirubin (serum)	At baseline, during the ketogenic phase and at the end of the VLCKD program	Monitoring of liver function and cholestatic parameters
Sodium, potassium, calcium, magnesium, inorganic phosphate (serum)	At baseline, during the ketogenic phase and at the end of the VLCKD program	Monitoring for potential dehydration and electrolyte abnormalities
β -Hydroxybutyrate (capillary blood or urine)	During the ketogenic phase	Monitoring of ketosis
TSH, FT4 (serum)	At baseline	To exclude thyroid function abnormalities
25-Hydroxyvitamin D (serum)	At baseline	To treat vitamin D deficiency, if present
Complete urinalysis and microalbuminuria (urine)	At baseline, during the ketogenic phase and at the end of the VLCKD program	To exclude any potential kidney damage
Body composition and hydration status (by bioelectrical impedance analysis)	At baseline, during the ketogenic phase and at the end of the VLCKD program	Monitoring of body composition (fat mass, fat-free mass, body cell mass, total body water, extracellular water)

ALT alanine aminotransferase, *AST* aspartate aminotransferase, *BUN* blood urea nitrogen, *FT4* free thyroxine, *γ -GT* gamma-glutamyl transferase, *HDL-cholesterol* high-density lipoprotein cholesterol, *LDL* cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, *TSH* thyroid-stimulating hormone, *VLCKD* very-low-calorie ketogenic diet

Table 3 Absolute contraindications to the use of VLCKD

Absolute contraindications

Type 1 diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults, β -cell failure in type 2 diabetes mellitus, use of sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors (risk for euglycemic diabetic ketoacidosis) 

Pregnancy and breastfeeding

Kidney failure and moderate-to-severe chronic kidney disease, liver failure, heart failure (NYHA III-IV), respiratory failure

Unstable angina, recent stroke or myocardial infarction (< 12 months), cardiac arrhythmias 

Eating disorders and other severe mental illnesses, alcohol and substance abuse

Active/severe infections

Frail elderly patients

48 h prior to elective surgery or invasive procedures and perioperative period

Rare disorders: porphyria, carnitine deficiency, carnitine palmitoyltransferase deficiency, carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, mitochondrial fatty acid β -oxidation disorders, pyruvate carboxylase deficiency

Figure 4

Alternate Day Fasting and Time-Restricted Eating regimens

Intermittent Fasting Method		Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday
Alternate Day Fasting (ADF)	12am – 12pm							
	12pm – 8pm							
	8pm - 12am							
Time Restricted Feeding (TRF)	12am – 12pm							
	12pm – 8pm							
	8pm - 12am							



From Fad to Fact: Evaluating the Impact of Emerging Diets on the Prevention of Cardiovascular Disease

Melroy S. D'Souza, MD,^a Tiffany A. Dong, MD,^a Gabrielle Ragazzo, BS,^b Devinder S. Dhindsa, MD,^c Anurag Mehta, MD,^c Pratik B. Sandesara, MD,^c Andrew M. Freeman, MD,^d Pam Taub, MD,^e Laurence S. Sperling, MD^c

	Mediterranean Diet 	Plant Based Diet 	DASH Pattern 	Ketogenic Diet 	Intermittent Fasting
Obesity	✓	✓	✓	⌚	✓
Dyslipidemia	✓	✓	✓	⌚ \ / ✗	✓
Hypertension	✓	✓	✓	✓	✓
Diabetes	✓	✓	✓	✓	✓
Prevention of Cardiovascular Disease	✓	✓	✓	?	?

Demonstrated Benefit
 Prevention Benefit
 Short-term Benefit Only
 Unclear Impact
 Demonstrated Harm

Effects of Popular Diets on Anthropometric and Cardiometabolic Parameters: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials

Monica Dinu,¹ Giuditta Pagliai,¹ Donato Angelino,² Alice Rosi,³ Margherita Dall'Asta,⁴ Letizia Bresciani,⁵ Cinzia Ferraris,⁶ Monica Guglielmetti,⁶ Justyna Godos,⁷ Cristian Del Bo,⁸ Daniele Nucci,⁹ Erika Meroni,⁸ Linda Landini,¹⁰ Daniela Martini,⁸ Francesco Sofi,^{1,11,12} and on behalf of the Working Group "Young Members" of the Italian Society of Human Nutrition (SINU)

Adv Nutr 2020;00:1–19; doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa006>.

Diete a confronto nel controllo di peso e rischio cardiometabolico: i risultati di una umbrella review

Monica Dinu¹, Daniela Martini², Francesco Sofi¹

¹ *Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze;*

² *Dipartimento di Scienze per gli Alimenti, la Nutrizione e l'Ambiente, Università degli Studi di Milano*

Gli approcci dietetici considerati nella umbrella review

Caratteristiche principali	
Diete low-carb	Restrizione dell'assunzione di carboidrati, variabile ma sempre <45% delle calorie complessive (livello minimo di riferimento, LARN 2014). Presupposto: riduzione della secrezione di insulina, in risposta alla riduzione dell'assunzione dei carboidrati, con aumento dell'ossidazione dei grassi e diminuzione dell'appetito.
Diete iperproteiche	Incremento della assunzione di proteine, (generalmente a scapito dei carboidrati), variabile ma sempre >20-25% delle calorie complessive (livello massimo fissato dai LARN). Presupposti: 1) maggiore potere saziante delle proteine; 2) dispersione di parte dell'energia fornita dalle proteine durante la digestione e favorevole modificazione del bilancio energetico.
Diete ipolipidiche	Restrizione della assunzione di grassi, generalmente < 30% delle calorie complessive. Obiettivo terapeutico: riduzione dei livelli di colesterolo e trigliceridi ematici.
Dieta paleolitica	Consumo esclusivo di alimenti derivanti da caccia, pesca e raccolto di vegetali spontanei (gli unici consumati nell'età della pietra), escludendo i derivanti da pratiche agricole, il frumento, i legumi, i latticini e gli alimenti processati. Presupposto (speculativo): l'idea che nel paleolitico l'uomo fosse magro, muscoloso e meno suscettibile alle malattie cronico-degenerative. Limiti: trascura l'estrema brevità della vita media in quella fase della storia della nostra specie.
Diete a basso indice/carico glicemico	Limitazione degli alimenti ad alto indice/carico glicemico come alcuni vegetali e alcuni tipi di frutta. Obiettivo terapeutico: gestione del diabete. Limiti: difficoltà di catalogazione degli alimenti in base all'indice o carico glicemico.
Restrizione calorica intermittente	Restrizione calorica in determinate giornate o fasce orarie alternata a periodi di normale assunzione di cibo. Presupposto: mancato recupero nei giorni <i>ad libitum</i> delle calorie non introdotte nei giorni di digiuno, deficit calorico e conseguente perdita di peso.
Dieta Mediterranea	Elevato consumo di alimenti di origine vegetale (verdura, frutta, legumi e cereali), olio di oliva come principale fonte di grassi, moderato consumo di pesce, uova, latticini e vino (solo durante i pasti), e basso consumo di carne, in linea con i modelli alimentari diffusi in alcuni Paesi del bacino mediterraneo negli anni '50 del secolo scorso.
Dieta nordica	Consumi elevati di pesce e alimenti di origine vegetale (cereali integrali, semi oleaginosi, patate, radici e bacche) e limitati di carne, latticini e uova (tipici dei Paesi del Nord Europa), olio canola come principale fonte di grassi, grande attenzione alla stagionalità e provenienza locale dei prodotti.
Diete vegetariane	Consumo prevalente o esclusivo di vegetali: latte-ovo-vegetariana (con esclusione solamente di carne e pesce) o vegana (con esclusione di qualsiasi alimento di origine animale, inclusi latticini, uova e miele). Motivazioni: varie, di natura etica, ambientale, salutistica o religiosa.
Dieta DASH	Riduzione drastica dell'apporto di sodio, consumo di abbondanti quantità di frutta e verdura, assunzione adeguata di cereali integrali, legumi, pesce azzurro e frutta secca oleosa, riduzione del consumo di carni rosse e zucchero e abolizione di cibi conservati sotto sale o affumicati. Obiettivo clinico: riduzione della pressione arteriosa.
Dieta portfolio	A base vegetale, comprensiva di 1-3 g/die di steroli vegetali, 15-25 g/die di fibre viscosi (avena, orzo, psillio, legumi, melanzane, okra), 35-50 g/die di proteine vegetali e 25-50 g/die di noci. Obiettivo clinico: riduzione dei livelli di colesterolo.

Caratteristiche delle 80 meta-analisi identificate

	Meta-analisi (n)	Caratteristiche delle diete di intervento	Diete di controllo	Caratteristiche della popolazione (patologie)	Qualità metodologica delle meta-analisi
Diete low-carb	21	Definizione eterogenea: • CHO 0-45% • CHO 0-130 g • no definizione specifica	• CHO ≥ 45% • Ipolipidiche • Ipocaloriche • Altre	• Sovrappeso/obesità • Diabete di tipo 2 • Sindrome metabolica	CB → 14 B → 1 M → 3 A → 3
Diete iperproteiche	8	Definizione eterogenea: • proteine 20-35% • no definizione specifica	• Proteine ≤ 20% • Ipocaloriche • Altre	• Diabete di tipo 2 • Differenti stati di salute	CB → 8
Diete ipolipidiche	9	Definizione eterogenea: • grassi < 30% • no definizione specifica	• Grassi >30% • Low-carb • Altre	• Sovrappeso/obesità • Sindrome metabolica • Differenti stati di salute	CB → 5 B → 3 A → 1
Dieta paleolitica	2	Paleolitica	Altre	• Sindrome metabolica • Differenti stati di salute	B → 2
Diete a basso indice/carico glicemico	12	Basso indice/carico glicemico	• Alto indice/carico glicemico • Altre	• Nessuna • Sovrappeso/obesità • Diabete di tipo 2 • Differenti stati di salute	CB → 7 M → 3 A → 2
Restrizione calorica intermittente	6	Alternanza tra giorni di digiuno (o ≤ 800 kcal) e giorni <i>ad libitum</i>	• Restrizione calorica continuativa • <i>Ad libitum</i> • Chetogenica ipocalorica	• Sovrappeso/obesità • Differenti stati di salute	CB → 5 M → 1
Dieta Mediterranea	11	Mediterranea	• Ipolipidiche • Altre	• Nessuna • Sovrappeso/obesità • Diabete di tipo 2 • Differenti stati di salute	CB → 8 B → 2 A → 1
Dieta Nordica	2	Nordica	• Abituale danese • Altre	Differenti stati di salute	CB → 1 A → 1
Diete vegetariane	9	Definizione eterogenea: • vegetariana* • LOV • vegana	Onnivore	• Diabete di tipo 2 • Differenti stati di salute	CB → 5 B → 2 M → 1 A → 1
Dieta DASH	6	DASH	• Ipocaloriche • Altre	Differenti stati di salute	CB → 5 B → 1
Dieta portfolio	1	Portfolio	Isocaloriche	Dislipidemia	A → 1

Legenda: A = alta; B = bassa; CB = criticamente bassa; CHO = carboidrati; DASH = *Dietary Approaches to Stop Hypertension*; LOV = latte-ovo-vegetariana; M = moderata; * Include dieta latte-ovo-vegetariana e vegana.

	Peso	BMI	Colesterolo totale	Colesterolo LDL	Colesterolo HDL	Trigliceridi	Glucosio	Insulina	Emoglobina glicata	Pressione sistolica	Pressione diastolica
Low-carb	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Iperproteica	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Low-fat	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Paleolitica	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Basso-GI/GL	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Restrizione calorica intermittente	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Mediterranea	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Nordica	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Vegetariana	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
DASH	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Portfolio	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

Legenda: verde: almeno una meta-analisi mostrava un miglioramento dell'outcome; giallo: almeno una meta-analisi mostrava effetto nullo sull'outcome; rosso: almeno una meta-analisi mostrava un peggioramento dell'outcome

Grazie per l'attenzione!

...La mia non è proprio fame... è più voglia di qualcosa di buono!...

