

Malnutrizione

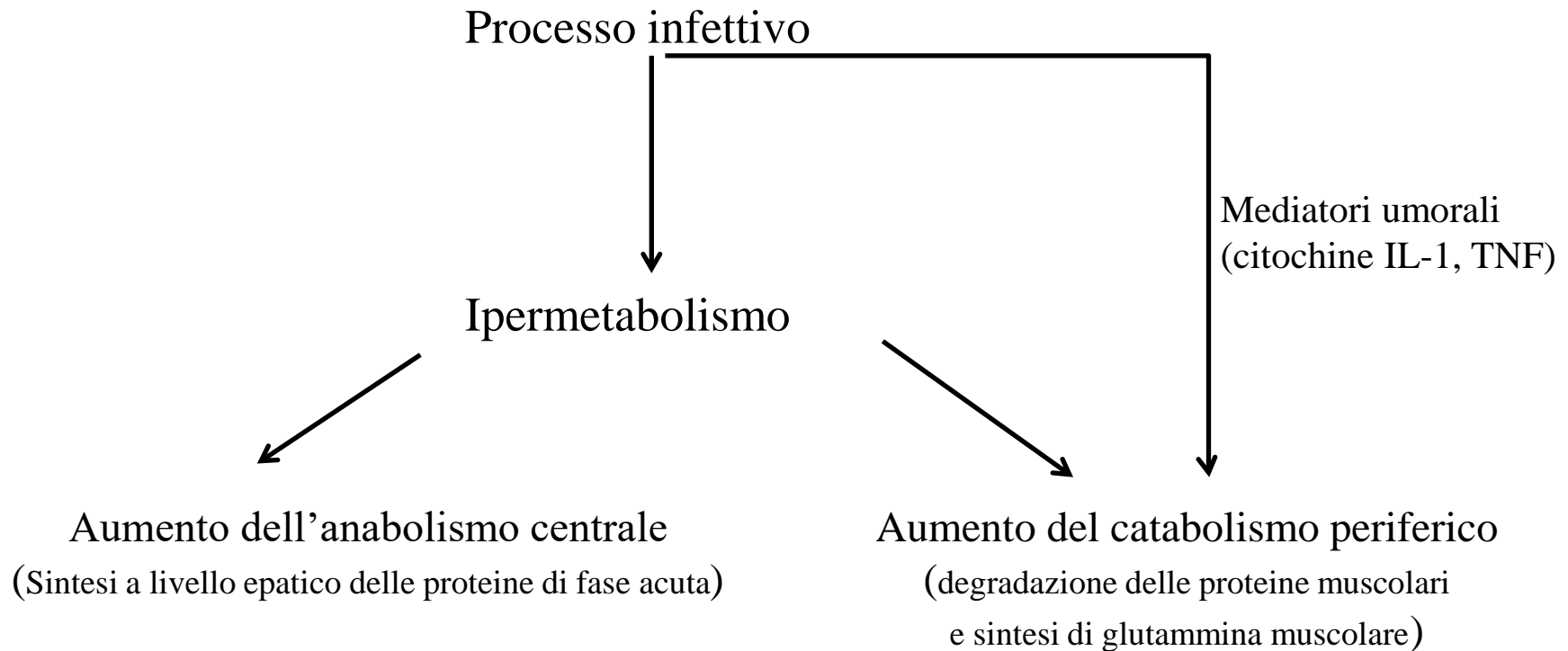
La malnutrizione è una condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente allo squilibrio tra fabbisogni, introiti ed utilizzo dei nutrienti, tale da comportare un eccesso di morbilità e di mortalità o un'alterazione della qualità della vita (Linee guida SINPE 2002). Può essere causata da un carenza o da un eccessivo apporto di nutrienti o da un alterato metabolismo di essi.

Malnutrizione per difetto

La malnutrizione può essere classificata in:

- *primaria*: di origine alimentare conseguente a carente disponibilità alimentari
- *secondaria*: dovuta a condizioni patologiche (alterazioni del fabbisogno, dell'assorbimento, dell'escrezione, del metabolismo dei nutrienti)

Lo stato nutrizionale può peggiorare a causa dell'insorgenza di patologie infettive



DEFINIZIONE/CLASSIFICAZIONE DI MALNUTRIZIONE

IMC < 18.5 kg/m²

Calo ponderale involontario > 10% in 3 mesi

	Malnutrizione		
	Lieve	Moderata	Grave
Calo ponderale (sul peso abituale)	5-10%	11-20%	>20%

PROGRESSIONE DELLA MALNUTRIZIONE



della massa muscolare



delle proteine viscerali e di trasporto



della risposta immunitaria



della cicatrizzazione e della risposta al trauma



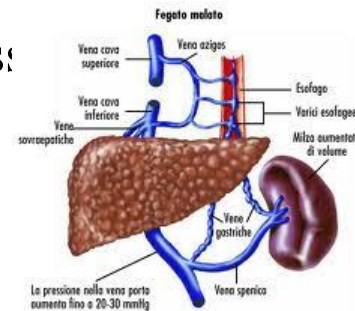
della funzione intestinale, fegato, cuore



Morte metabolica = perdita del 70% del patrimonio proteico

Effetti della malnutrizione

- Durante il digiuno, si perde ogni giorno il 2% del muscolo
- Fegato e milza possono perdere fino al 60-65% della loro massa
- Cuore e rene perdono massa più lentamente
- Il cervello non subisce iniziali apprezzabili perdite anche nelle forme più gravi di malnutrizione proteico-energetica



Nella persona malnutrita si osserva:

1. Diminuzione del grasso corporeo
2. Aumento dell'acqua extracellulare
3. Diminuzione della massa muscolare corporea

MALNUTRIZIONE PROTEICO - CALORICA

MARASMA

- *Insufficiente apporto calorico*
- Riduzione del grasso sottocutaneo e delle masse muscolari.
- Proteinemia normale.

KWASHIORKOR

- *Insufficiente apporto proteico*
- Parametri antropometrici stabili, con severa deplezione proteica.
- Diminuzione delle proteine plasmatiche.

Marasma nutrizionale



- Basso BMI
- Assenza di depositi adiposi
- Muscolatura ridotta
- Debolezza
- Proteine del siero normali
- Perdita di massa magra proporzionale alla perdita di peso

È la conseguenza di una grave carenza alimentare che, prolungandosi nel tempo, provoca una sorta di “autofagocitosi”, in cui vengono consumati i tessuti muscolari con una situazione di adattamento metabolico ancora reversibile con un giusto adeguamento dell'alimentazione.

Kwashiorkor



- Perdita di proteine viscerali
- Ipoalbuminemia
- Edema agli arti inferiori e successivamente a braccia e volto
- Addome globoso
- Epatomegalia
- Depigmentazione e desquamazione della cute

È una situazione di malnutrizione meno frequente del marasma nutrizionale, conseguenza di uno squilibrio alimentare dovuto ad un bassissimo apporto proteico con un apporto in carboidrati ancora accettabile; si verifica prevalentemente nei neonati quando si sospende forzatamente l'allattamento al seno e si prosegue con pappe a base di vegetali a scarsissimo contenuto proteico.

MALNUTRIZIONE PROTEICO-CALORICA

Riscontro frequente in:

- **Cancro**
- **Malattia ostruttiva cronica polmonare**
- **Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale**
- **Malattia cardiaca**
- **Malattia neurologica cronica**
- **Insufficienza renale**
- **Cirrosi epatica**

Trattamento della malnutrizione grave

Il trattamento della denutrizione varia a seconda della gravità delle condizioni del soggetto.

Nei casi più gravi il trattamento ha come scopo la correzione di:

- disidratazione
- turbe elettrolitiche
- acidosi
- ipoglicemia
- ipotermia

Successivamente si passerà ad un programma di rialimentazione che prevede un graduale aumento dell'apporto calorico ed un elevato apporto proteico (1.5-2 g/kg di peso corporeo ideale).

Indici Biochimici di valutazione dello stato di nutrizione

- *Proteine plasmatiche:*

diverse proteine plasmatiche di origine epatica sono state considerate un buon indice dello stato nutrizionale.

In genere il ripristino di una dieta adeguata induce la sintesi proteica e riporta i livelli proteici plasmatici alla normalità

Tra le varie classi di proteine plasmatiche le più studiate quali indicatori dello stato di nutrizione ci sono:

- **albumina e proteine di trasporto**
- **prealbumina**
- **proteina legante il retinolo**
- **transferrina**
- **fibronectina** (*proteina presente nella matrice extracellulare del sistema nervoso centrale*) è stata inserita nell'elenco solo di recente.

Limiti all'utilizzo delle proteine plasmatiche quali indicatori di deplezione e carenza di proteine:

Esse svolgono un ruolo importante nella risposta alla “fase acuta di situazioni patologiche” e quindi la loro concentrazione è influenzata anche da fattori non nutrizionali.

La concentrazione plasmatica di albumina, prealbumina, transferrina, proteina legante il retinolo, e di fibronectina diminuiscono in seguito ad una situazione infiammatoria acuta dovuta a differenti fattori quali:

- interventi chirurgici
- infarto
- traumi
- tumori

Albumina

Intervallo di normalità: 3,5-5 g/dL

è la più importante proteina circolante del siero e dei liquidi extracellulari, ed ha una emivita di circa 20 giorni. Molti studi hanno evidenziato una significativa correlazione fra ipoalbuminemia ed aumentato rischio di morbidità e mortalità [Lowrie EG e Lew LN, 1990; Hermann F et al., 1992].

Limitazioni all'uso dell'albumina per la valutazione dello stato di nutrizione

Per la sua lunga emivita, l'albumina è scarsamente sensibile nel riflettere rapide variazioni dello stato nutrizionale proteico.

➤ L'ipoalbuminemia non è presente in tutte le condizioni di denutrizione o iponutrizione. È caratteristica di:

- Kwashiorkor

➤ Il metabolismo dell'albumina è facilmente perturbato da :

- Epatopatie
- Nefropatie
- Infezioni
- Traumi
- Neoplasie
- Squilibri osmotici ed ormonali

Transferrina

Intervallo di normalità: 220-400 mg/dL

È una betaglobulina con peso molecolare di 77.000 Dalton.

I livelli plasmatici di transferrina si possono modificare in varie condizioni fisiopatologiche:

- gravidanza
- uso di anticoncezionali
- epatiti acute
- cirrosi epatica
- infezioni croniche (è un indicatore negativo di flogosi)
- neoplasie
- sindrome nefrosica

I suoi livelli aumentano in condizioni di carenza di ferro. Quindi se un soggetto in esame presenta concomitante carenza proteica e basso livello di ferro, i suoi livelli di transferrina risulterebbero normali.

Prealbumina

Intervallo di normalità: 10-40 mg/dL

La prealbumina è un più sensibile indice dello stato nutrizionale rispetto alla transferrina avendo un'emivita più breve (1-2 gg).

La sua concentrazione plasmatica risponde quindi rapidamente a cambiamenti nell'apporto dietetico.

I livelli plasmatici di prealbumina sono influenzati dalla disponibilità della tiroxina della quale funge da proteina di trasporto.

L'utilizzo di prealbumina come marker nutrizionale è quindi sconsigliato in caso di ipertiroidismo

Proteina legante il retinolo (RBP)

Intervallo di normalità: 40-50 µg/mL

È una proteina:

- sintetizzata dal fegato con emivita di 10-12 ore, in grado di legare specificamente il retinolo e trasportarlo nel plasma.
- è metabolizzata principalmente dal rene quindi i suoi livelli plasmatici aumentano nell'insufficienza renale.

Sia la prealbumina che la RBP per la loro breve emivita si possono considerare indicatori precoci di una condizione di difettosa sintesi proteica. Il livello di queste proteine è condizionato in modo significativo dalla risposta infiammatoria [Greco R, 1992, Caregaro L et al., 2001] e dalla funzione renale.

Il 90% di questa proteina nel plasma è saturata con il retinolo quindi la sua concentrazione plasmatica è influenzata dallo stato di nutrizione vitaminico.

Fibronectina

Intervallo di normalità: 40-50 µg/mL

È una glicoproteina ad elevato peso molecolare presente nel plasma con alta affinità

per:

- collagene
- fibrina
- actina

La sua concentrazione plasmatica si riduce notevolmente dopo traumi e sepsi probabilmente perché “consumata” per il suo legame obbligatorio con gli elementi cellulari dell’infiammazione.

Indici Biochimici di valutazione dello stato di nutrizione

- amminoacidi plasmatici:

anche i rapporti tra gli amminoacidi plasmatici sono stati studiati come indici dello stato di nutrizione. In particolare gli amminoacidi ramificati, aromatici e solforati.

I rapporti tra questi amminoacidi risultano alterati nella malnutrizione severa:

riduzione degli amminoacidi a catena ramificata e aumento di quelli solforati e aromatici

Il profilo amminoacidico plasmatico risulta invece di grande interesse per la diagnosi di alterazioni metaboliche quali:

- cirrosi
- encefalopatie

Entrambe caratterizzate da un aumento degli amminoacidi aromatici e solforati e può essere corretto con somministrazione di formule arricchite con amminoacidi ramificati.

MASSA MUSCOLARE

La riduzione della massa muscolare è sicuramente una delle componenti principali della deplezione proteica.

I marker biochimici utilizzati a tale proposito sono:

- **creatinina urinaria**
- **3-metil-istidina urinaria**

Creatinina urinaria

La creatinina è il prodotto di degradazione della fosfocreatina. La creatinina viene escreta inalterata nelle urine, senza soglia di eliminazione renale.

La quantità di creatinina escreta nelle 24 ore con le urine in soggetti con normali funzioni renali, riflette la quantità totale di creatinina dell'organismo e quindi la massa muscolare.

Dall'escrezione urinaria nelle 24 h di creatinina si può risalire alla massa corporea magra applicando la seguente equazione:

$$MMC (Kg) = 7,138 + 0,002908 x$$

(mg creatinina urinaria nelle 24 ore)

La creatininuria viene generalmente espressa in rapporto all'altezza del soggetto in esame.

Esistono quindi delle tabelle di riferimento con i valori ideali della creatininuria nelle 24 ore nei due sessi in funzione dell'altezza.

$$\text{Indice Creatina/ Altezza} = \frac{\text{creatininuria del soggetto in esame}}{\text{creatininuria ideale}} \times 100$$

Valori compresi tra 80 e 90% = riduzione scarsa della massa muscolare

Valori compresi tra 70 e 80% = riduzione moderata della massa muscolare

Valori inferiori al 70% = riduzione severa della massa muscolare

I principali limiti all'applicabilità di tale tecnica sono:

- diminuzione fisiologia dell'escrezione urinaria con l'età
- aumento dell'escrezione in seguito a infezioni acute, stress emotivi e traumi.

3-Metil-Istidina urinaria

Intervallo di normalità: 200-545 $\mu\text{moli}/24$ ore

La 3-metil-istidina è un amminoacido presente nelle proteine miofibrillari che si forma per metilazione post-trascrizionale di specifici residui di istidina.

In seguito al turnover delle proteine muscolari viene rilasciata ed escreta tal quale con le urine in quantità che in teoria risultano proporzionali alla massa muscolare totale.

Limiti della tecnica:

- la 3-metil-istidina aumenta smisuratamente in tutte le condizioni di accelerato metabolismo proteico (sepsi, traumi o nei soggetti che consumano grandi quantità di carne).

Somatomedina C (Insulin-Like-Growth factor o IGF-1)

- IGF-1 stimola la sintesi del collagene e quindi è un regolatore primario della crescita ossea e dell'accrescimento in genere.
- Interviene nella regolazione dell'omeostasi del Ca, Mg e K.

Poiché è un mediatore dell'ormone della crescita il suo utilizzo, soprattutto come indicatore dello stato di nutrizione proteico nei bambini, sta assumendo un interesse crescente.

Durante la rialimentazione in seguito ad un periodo di carenza, le sue concentrazioni aumentano in risposta all'assunzione energetica e proteica più prontamente di altre proteine quali albumina e transferrina.

Bilancio di azoto

Differenza tra quantità di azoto assunta e quella eliminata.

L'azoto assunto è considerato pari al 16% delle proteine della dieta.

L'eliminazione dell'azoto avviene invece principalmente con le urine, ma quantità apprezzabili possono essere eliminate anche attraverso le feci ed il sudore.

Nella pratica clinica, comunque le perdite azotate extrarenali sono considerate costanti e stimate attorno ai 2 g per cui:

$$BN = \text{assunzione di azoto nelle 24h (g)} - [\text{azoto urinario totale nelle 24h (g)} + 2]$$

Molto spesso invece dell'azoto urinario totale si misura l'azoto ureico, che è circa l'80% di quello totale.

Il bilancio di azoto è un parametro fondamentale per lo studio dello stato proteico ed un valore negativo indica un aumento del catabolismo proteico endogeno.

In casi di malnutrizione grave, però, l'organismo può ridurre il catabolismo proteico adattandosi al nuovo stato.

In queste condizioni il bilancio di azoto non riflette esattamente il grado di malnutrizione.

Inoltre bisogna tenere conto delle seguenti considerazioni:

- nelle persone con insufficienza renale grave il bilancio di azoto deve essere corretto per l'accumulo di urea nel sangue
- l'escrezione dell'azoto può essere modificata da epatopatie ed in caso di protratta immobilizzazione

Metodi Biochimici per la valutazione dello stato nutrizionale vitaminico e minerale

Per quanto riguarda le vitamine, il primo evento che si verifica quando se ne diminuisce l'assunzione è un calo delle riserve corporee, seguita nel tempo da una riduzione dell'attività di enzimi vitamina-dipendenti e disturbi ormonali del metabolismo.

Un approccio accettato per valutare lo stato nutrizionale delle vitamine B1, B2 e B6 è la valutazione, negli eritrociti, del coefficiente di attivazione di alcuni enzimi vitamina-dipendenti:

- Transchetolasi (ETK) per la Tiamina
- Glutazione reduttasi (EGR) per la Riboflavina
- glutammico ossalacetico aminotransferasi (GOT) per la vitamina B6.

Un ridotto aumento dell'attività enzimatica in seguito all'aggiunta di un eccesso del coenzima vitaminico è indice della già avvenuta saturazione dell'enzima con il coenzima e di conseguenza un buon stato vitaminico. Al contrario, una risposta elevata alla stimolazione coenzimatica indica uno stato nutrizionale inadeguato.

Il test di stimolazione è espresso come coefficiente di attivazione α (attività dopo saturazione/attività senza saturazione).

Intervallo di normalità:

α ETK 1,16-1,25	deficienza marginale
α ETK > 1,25	deficienza severa
α EGR 1,20-1,29	deficienza marginale
α EGR > 1,29	deficienza severa
α GOT > 2,0	deficienza

In alcuni casi è utile:

- dosare direttamente la vitamina B1 nel sangue intero o negli eritrociti.

La vitamina, comunque, diminuisce nel sangue anche in caso di:

✓ alcolismo

✓ difetti genetici o malattie specifiche (diabete, polineuriti, anemia perniciosa, disturbi del tratto gastrointestinale ecc)

Per le popolazioni europee i livelli ematici di tiamina inferiori a 80 $\mu\text{mol/L}$ indicano un'elevata probabilità di carenza di vitamina B1.

Per quanto riguarda **la riboflavina**:

l'analisi del FAD nel sangue intero può essere un indice attendibile dello stato nutrizionale vitaminico soprattutto nei pazienti con carenza di *glucosio-6-fosfato deidrogenasi* o con uremia o cirrosi.

Per quanto riguarda **il piridossal-5'-fosfato plasmatico (PLP)**:

può essere considerato un buon indice della vitamina B6 circolante disponibile per i tessuti.

– valori di FAD inferiori a 200 nmoli/L e valori di PLP inferiori a 20 nmoli/L sono considerati indice di alto rischio di carenza.

La valutazione della concentrazione di **folati** nel sangue è utile nella valutazione di:

- anemia megaloblastica
- stato di nutrizione

Diminuzione dei livelli di acido folico circolante si riscontrano:

- in gravidanza
- negli etilisti
- individui con diete povere di frutta e verdura fresca.

L'acido folico si deposita prevalentemente negli eritrociti. Quindi il suo dosaggio è preferibile negli eritrociti, che sono quindi meno influenzati da variazioni recenti dell'assunzione della vitamina, più che nel plasma

Il metodo più adatto per il dosaggio di folati è quella **radioisototopica**.

Il limite della tecnica è che i derivati poliglutammici dell'acido folico danno una risposta più alta rispetto ai derivati monoglutammici. Nuovi metodi sono comunque in via di sperimentazione.

La valutazione della concentrazione di **acido ascorbico** è molto importante per la valutazione dello stato nutrizionale.

Il livello di vitamina C plasmatica dà un'idea della quantità di vitamina disponibile per i tessuti.

- La tecnica richiede piccole quantità di sangue e procedure più semplici di preparazione del campione.
- Principale svantaggio, le fluttuazioni fisiologiche dei livelli di Vit. C, e il fatto che le concentrazioni plasmatiche di questa Vit. scendono a valori bassissimi molto prima che gli organi ne siano veramente depauperati.

Livelli inferiori a 0,2 mg/dL nel plasma sono considerati indici di alto rischio di carenza

Valutazione dei livelli plasmatici di **vitamina A**.

Poiché questa vitamina si accumula nel fegato, esiste un notevole lasso di tempo tra assunzione e modificazione del livello plasmatico.

Se l'assunzione di proteine è molto bassa viene ridotta la sintesi di RBP (proteina secreta dal fegato legante il retinolo) e questo induce un abbassamento dei livelli plasmatici di vit. A anche se l'assunzione con la dieta è adeguata.

Il metodo migliore sarebbe quello di valutare il livello di Vit. A direttamente nel fegato dove la vitamina si trova immagazzinata sotto forma di retinil palmitato.

Livelli plasmatici di vitamina A inferiori a 10-20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ sono da considerarsi indice di deplezione epatica e quindi elevato rischio di carenza.

Valutazione dei livelli plasmatici di **vitamina E**.

Questa vitamina si trova nel sangue associata alle lipoproteine, in particolare alla frazione β .

I livelli plasmatici di vitamina E sono quindi altamente correlati ai lipidi totali, alle β -lipoproteine e al colesterolo totale.

Livelli plasmatici di α -tocoferolo inferiori a 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sono da considerarsi indice di elevato rischio di carenza.

Valutazione dello stato di malnutrizione di alcuni minerali

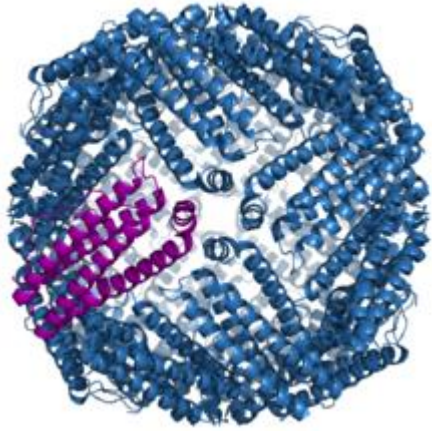
Ferro

Uno degli elementi minerali di cui è più facile riscontrare carenza anche nelle popolazioni occidentali è il ferro.

Carenze nutrizionali del ferro compaiono quando le richieste non sono soddisfatte dalle diete e/o quando c'è un incremento nella perdita di ferro dall'organismo.

Il corpo generalmente reagisce a questo scompenso richiamando il ferro dalle proprie riserve e incrementandone l'assorbimento.

Se non viene ripristinata una assunzione adeguata si ha un esaurimento delle riserve e, di conseguenza, una alterazioni delle funzioni metaboliche che coinvolgono i composti del ferro.



Accertamento delle riserve di ferro

Il metodo più semplice utilizzato nella pratica quotidiana è la determinazione della **ferritina** nel siero. La sua quantità cala di molto già nelle fasi precoci di carenza nell'apporto di ferro, prima ancora che compaiano cambiamenti nella concentrazione di emoglobina, nella dimensione degli eritrociti e nella concentrazione di ferro sierico. Generalmente solo l'1% del ferro plasmatico è legato alla ferritina, però i livelli di ferritina riflettono accuratamente le variazioni della quantità di ferro nel corpo.

I metodi più usati per la determinazione della **ferritina** nel siero sono:

- Analisi immunoradiometrica (IRMA) con anticorpi radiomarcanti
- Analisi radio immunologica (RIA) con antigeni radiomarcanti
- Analisi immunoenzimatiche quali l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay).

Valori di ferritina circolante normali sono 15-120 $\mu\text{g/L}$ nella donna e 20-200 $\mu\text{g/L}$ nell'uomo; valori al di sotto di 10-20 $\mu\text{g/L}$ indicano un virtuale esaurimento dei depositi di ferro.

Accertamento dell'adeguatezza dei rifornimenti di ferro al midollo.

Viene effettuato dosando il Fe sierico, intendendo per Fe sierico il ferro legato alla **transferrina**.

La transferrina può essere dosata con metodi immunologici.

Oppure un'altra determinazione per valutare dell'adeguatezza dei rifornimenti di ferro al midollo è quella della protoporfirina eritrocitaria, effettuata mediante tecniche fluorimetriche, che è il complesso che si combina con il Fe per formare l'emoglobina.

Una carenza nel rifornimento di Fe ai globuli rossi in via di sviluppo danneggia la sintesi di emoglobina e determina l'accumulo di protoporfirina IX nelle cellule circolanti.

Valori più alti di 700 $\mu\text{g/L}$ di sangue intero o di 3 $\mu\text{g/L}$ di emoglobina indicano che il rifornimento di Fe al midollo è inferiore all'ottimale.

Accertamento del grado di anemia.

Uno stato di carenza di ferro è associato ad una significativa riduzione dell'emoglobina circolante.

Un soggetto è considerato anemico quando l'emoglobina è inferiore ai seguenti livelli normali di emoglobina:

bambini dai 6 mesi ai 6 anni	11 g/100 ml
bambini dai 6 ai 14 anni	12 g/100 ml
adulti: uomini	13 g/100 ml
adulti: donne	12 g/100 ml
donne in gravidanza	11 g/100 ml

Altri indicatori dello stato di carenza di ferro e del grado di anemia sono:

- **l'ematocrito** (PCV), che è una misura del rapporto del volume occupato dai globuli rossi rispetto al volume del sangue intero in un campione di sangue capillare o venoso. Il rapporto viene determinato dopo centrifugazione, viene espresso come frazione decimale ed è una sicura e rapida misura del grado di anemia.
- **Caratteristiche morfologiche degli eritrociti:**
 - ❖ Volume corpuscolare medio (MCV)
 - ❖ Emoglobina corpuscolare media (MCH)
- ❖ Bassi valori di MCV associati a bassi valori di MCH sono indice di una ridotta sintesi di emoglobina dovuta ad un ridotto apporto di ferro al midollo osseo.