



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
DIETISTICA

**L'approccio multidisciplinare alla fibrosi
polmonare idiopatica: ruolo della dieta personalizzata**

Relatore: Chiar.ma

Dr.ssa Martina Bonifazi

Tesi di Laurea di:

Angelica Arteconi

Correlatore: Chiar.ma

Dr.ssa Marina Taus

Anno Accademico 2018-2019

INDICE

CAPITOLO 1. Fibrosi Polmonare Idiopatica.....	2
1.1 Definizione	
1.2 Epidemiologia	
1.3 Fattori di rischio	
1.4 Patogenesi	
1.5 Clinica	
1.6 Percorso diagnostico	
1.7 Stadiazione e prognosi	
1.8 Terapia	
1.8.1 Terapia farmacologica	
1.8.2 Terapia non farmacologica	
CAPITOLO 2. Problematiche nutrizionali nella IPF.....	21
2.1 Stato nutrizionale: impatto clinico e valutazione	
2.2 Malnutrizione	
2.2.1 Definizione	
2.2.2 Conseguenze	
2.2.3 Malnutrizione	
2.3.4 Terapia	
CAPITOLO 3. Studio sperimentale.....	31
3.1 Scopo dello studio	
3.2 Materiali e metodi	
3.2.1 Disegno dello studio	
3.2.2 Selezione dei pazienti	
3.2.3 Procedure	
3.3 Risultati	
3.3.1 Caratteristiche del campione	
3.3.2 Valutazione degli outcome	
3.4 Discussione e conclusioni	
3.4.1 Sintesi dei risultati	
3.4.2 Discussione	
BIBLIOGRAFIA.....	42
RINGRAZIAMENTI.....	46

CAPITOLO 1.

Fibrosi polmonare idiopatica

1.1 Definizione

Le Pneumopatie Infiltrative Diffuse (PID) sono un gruppo eterogeneo di malattie polmonari ad eziologia conosciuta e sconosciuta che interessano il lobulo polmonare secondario. Quest'ultimo rappresenta la più piccola unità funzionale del polmone e comprende un cluster di 3-5 bronchioli respiratori con i rispettivi acini ed è delimitato da setti di tessuto connettivo.

Questo gruppo di patologie comprende più di 200 diverse pneumopatie che condividono caratteristiche, clinico-funzionali, radiologiche e anatomico-patologiche.

PID da cause note	PID granulomatose	PID idiopatiche	Altre PID
<ul style="list-style-type: none">• Scompenso cardiaco• Farmaci e Tossici• Collagenopatie• Infezioni• Neoplasie• Disordini linfoproliferativi• Radiazioni• Pneumoconiosi• Embolia settica	<ul style="list-style-type: none">• Sarcoidosi• Polmonite da ipersensibilità• Granulomatosi con poliangioite (Wegener)• Berilliosi	<ul style="list-style-type: none">• IIP Maggiori<ul style="list-style-type: none">Fibrosanti croniche-IPF-NSIPFumo-correlate-DIP-RB-ILDAcute-Subacute-COP-AIP• IIP Rare<ul style="list-style-type: none">-LIP-PPFE• IIP Non classificabili	<ul style="list-style-type: none">• Linfangioleiomiomatosi• Istiocitosi a cellule di Langerhans• Polmonite eosinofila• Proteinosi alveolare

Tabella 1. Classificazione delle pneumopatie infiltrative diffuse secondo ATS/ERS (2002)^[3] e aggiornamento della sezione idiopatica secondo ATS/ERS (2013)^[4].

IIP: pneumopatie infiltrative idiopatiche, IPF: fibrosi polmonare idiopatica, NSIP: non specific interstitial pneumonia, DIP: desquamative interstitial pneumonia, RB-ILD:

respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, COP: cryptogenic organizing pneumonia, AIP: acute interstitial pneumonia, LIP: lymphoid interstitial pneumonia, PPF: pleuroparenchymal fibroelastosis.

Tra queste, la Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) rappresenta una forma di pneumopatia infiltrativa cronica fibrosante ad eziologia sconosciuta con andamento cronico e progressivo. La patologia è limitata al parenchima polmonare, senza altre localizzazioni d'organo. Il coinvolgimento polmonare si manifesta con l'aspetto radiologico e con il pattern istopatologico della Polmonite Interstiziale Usuale (UIP). La definizione di IPF richiede di escludere le altre forme di polmonite interstiziale idiopatica: la Polmonite Interstiziale Non Specifica (NSIP) e le pneumopatie infiltrative diffuse a causa nota, secondarie all'assunzione di farmaci, a malattie sistemiche e ad esposizione ambientale-professionale [1].

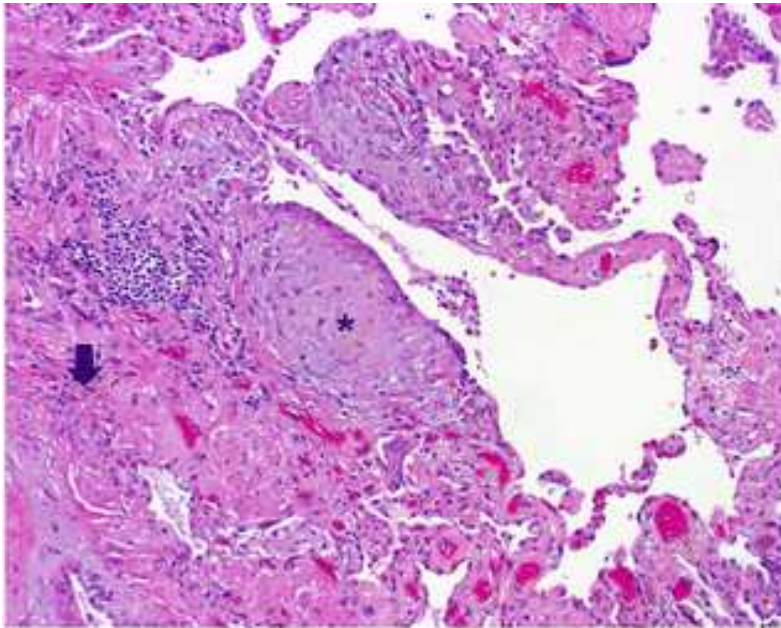


Figura 1. *Campione chirurgico di biopsia polmonare che dimostra pattern UIP. Regioni di fibrosi cronica (freccia spessa) e focus fibroblasto (asterisco). Ganesh Raghu, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement 2011 [1].*

1.2 Epidemiologia

I dati di prevalenza permettono di classificare l'IPF come malattia rara, riferendosi sia ai criteri americani (patologia che colpisce meno di 200.000 abitanti) che a quelli europei (patologia che colpisce non più di 5 persone su 10.000 abitanti). Negli USA, applicando criteri restrittivi, la prevalenza stimata oscilla tra 14 e 28 casi ogni 100.000 abitanti, usando criteri più ampi, si stima una prevalenza tra 47,2 e 63 casi ogni 100.000 abitanti. Per quanto riguarda l'Europa, si stima una prevalenza compresa tra 2 e 23 casi ogni 100.000 abitanti ed un'incidenza annuale compresa tra 0,22 e 7,4 nuovi casi ogni 100.000 abitanti. L'incidenza annua in Italia varia tra 7,5 e 9,3 nuovi casi per 100.000 abitanti e la prevalenza tra 26 e 31 casi ogni 1000.000 abitanti. [2]

La prevalenza di questa patologia aumenta con l'avanzare dell'età, è più comune fra la V e la VII decade di vita, i due terzi dei casi insorgono dopo i 60 anni e l'età media di presentazione è di 66 anni. Il genere condiziona la prevalenza della malattia, infatti si manifesta più frequentemente negli uomini rispetto alle donne [3].

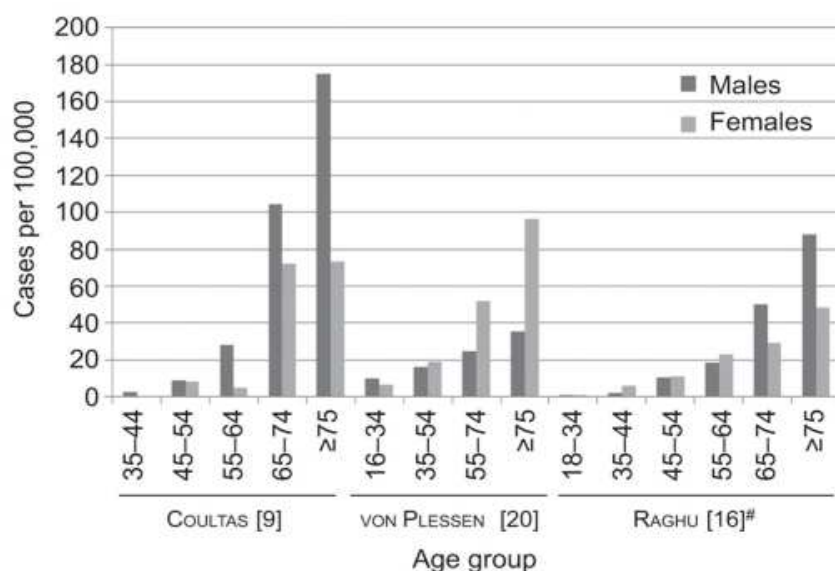


Figura 2. Incidenza e prevalenza della fibrosi polmonare idiopatica stratificate per genere e per età. *European Respiratory Review* 2012 21:355-361[2].

1.3 Fattori di rischio

Nonostante la fibrosi polmonare idiopatica sia per definizione una patologia ad eziologia sconosciuta, sono stati identificati diversi potenziali fattori di rischio: esposizioni ambientali e microbiologiche possono giocare un potenziale ruolo nella patogenesi della malattia [4].

Per quanto riguarda il genere, l'incidenza e prevalenza di IPF sono maggiori in quello maschile, con un rapporto tra maschi e femmine da 1,6:1 a 2:1 [10]. Alcuni studi hanno mostrato che il genere femminile sia associato anche a più lenta progressione di malattia e miglior sopravvivenza [11].

L'IPF è una patologia dell'età media ed avanzata, la maggior parte dei pazienti al momento della diagnosi ha più di 60 anni e dati epidemiologici americani mostrano che nella fascia di età superiore a 75 anni ci sia un'incidenza di 76,4 casi per 100.000 abitanti per anni [12]. Uno studio ha ipotizzato che i fibroblasti polmonari di vecchi topi esprimano un fenotipo fibrogenico che porti alla resistenza all'apoptosi e ad una maggiore suscettibilità alla risposta a danni con fibrosi. Questi risultati sono stati parzialmente associati all'aumentata espressione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1), che è un effettore TGF- β 1, un fattore chiave nello sviluppo della senescenza attraverso l'induzione di p21 [13].

Per quanto riguarda i fattori di rischio ambientali, una meta-analisi di studi osservazionali ha individuato l'esposizione al fumo di sigaretta come fattore di rischio più significativo, soprattutto per i soggetti con storia di tabagismo di 20 pacchetti-anno. [6]. Un'anamnesi positiva per abitudine tabagica è presente dal 41% all'83% per pazienti affetti da IPF [7]. Anche dopo la cessazione dell'abitudine tabagica, il fumo rimane un fattore di rischio poiché induce una lesione al parenchima polmonare che può automantenersi nel tempo. In aggiunta, i pazienti con IPF con una storia di fumo di sigaretta hanno una sopravvivenza ridotta rispetto ai non fumatori.

Sebbene sia stata osservata un'associazione tra reflusso gastroesofageo e IPF, non è ancora stata dimostrata una relazione causale. Uno studio di coorte retrospettivo riguardante pazienti con fibrosi polmonare idiopatica e con malattia polmonare ostruttiva cronica ha dimostrato che i pazienti con IPF, rispetto ai pazienti con malattia polmonare cronica

ostruttiva, avevano episodi totali di reflusso più numerosi (65.9 contro 46.1), più episodi di reflusso prossimale (30,3 contro 20,3), e una maggiore prevalenza di episodi totali di reflusso anomalo (38,9% contro 16,7%). Il reflusso gastroesofageo e la microaspirazione giocano probabilmente un ruolo nella fibrosi polmonare idiopatica. [5]

Un aumentato rischio di IPF è stato associato anche ad ulteriori esposizioni ambientali quali metalli, polveri animali e vegetali, fibre, fumi da combustibili fossili, lavorazioni nell'ambito dell'allevamento, professioni come parrucchieri, tagliatori e limatori di pietre. Un eccesso di silice e di metalli, come ferro e nichel, sono stati riscontrati nei polmoni di pazienti con IPF. [8].

Gli agenti microbiologici (virali, fungini e batterici) svolgono un ruolo nella patogenesi dell'IPF. Si è osservato che nei pazienti con pneumopatie infiltrative è presente uno squilibrio nella composizione della flora batterica se comparata a quella riscontrata nei polmoni di soggetti sani. Alcuni studi suggeriscono che la composizione del microbioma nel polmone con IPF possa fornire una spiegazione patogenetica della malattia e possa rappresentare un biomarcatore prognostico [4]. Diversi studi hanno ipotizzato che infezioni pregresse da virus di Epstein-Barr, Citomegalovirus, Epatite C e Herpes virus siano possibili fattori di rischio [9] ma al riguardo sono state pubblicate anche associazioni negative.

La suscettibilità all'IPF è probabilmente correlata a diversi determinanti genetici caratterizzati da una combinazione di varianti geniche e cambiamenti trascrizionali, che provocano la perdita di integrità epiteliale. Si definiscono pneumopatie infiltrative diffuse familiari, forme di IPF ereditate come tratto autosomico dominante con penetranza variabile e rappresentano dal 2% al 20% dei casi complessivi di pneumopatie infiltrative idiopatiche [13]. L'età media di diagnosi dei casi familiari è di circa 55 anni, dunque inferiore rispetto all'età media alla diagnosi dei casi sporadici. Alcuni studi condotti su un campione di pazienti con forme familiari hanno rilevato delle varianti genetiche rare implicate nel mantenimento della lunghezza dei telomeri che sono state riconosciute anche nei pazienti con malattia sporadica. Le varianti geniche della telomerasi trascrittasi inversa umana (hTERT) o componenti della telomerasi RNA umana (hTR) sono associate all'IPF familiare (nel 15% dei casi) e sono presenti nel 3% dei casi di IPF sporadiche, queste mutazioni conducono ad un accorciamento dei telomeri che causano infine apoptosi cellulare, anche degli pneumociti. In pazienti con IPF sporadica è stata riscontrata una

maggior frequenza di polimorfismi dei geni che codificano per enzimi (α 1-antitripsina e ACE), citochine infiammatorie, molecole pro-fibrotiche (TGF- β), proteine della cascata coagulativa (PAI-1 e -2), proteine A e B del surfactante, metalloproteasi (MMP-1); molti di questi sono stati associati anche alla progressione di malattia [13].

1.4 Patogenesi

Si ritiene che la genesi dell'IPF sia riconducibile a tentativi difettosi di rigenerazione in risposta a persistenti e ripetuti stimoli lesivi per l'epitelio alveolare, e a cross-talk epiteliale-mesenchimale aberrante, così da creare uno squilibrio tra mediatori profibrotici e antifibrotici, mantenendo un ambiente favorevole all'aberrante attività dei fibroblasti e indirizzando i normali meccanismi riparativi verso la fibro-proliferazione cronica. Si ipotizza che il processo inizi nel momento in cui ripetuti stimoli lesivi, come infezioni, fumo di sigaretta, inalanti tossici e reflusso gastroesofageo agiscono sulle cellule epiteliali alveolari (Alveolar Epithelial Cells, AECs), in possibile associazione con un background genetico favorevole (quale, ad esempio, la disfunzione dei telomeri), fino a causare una senescenza parenchimale accelerata, danneggiando e compromettendo il loro potenziale rigenerativo, così da innescare processi quali abnorme proliferazione dell'epitelio bronchiale, deposizione di matrice extracellulare con formazione di fibrosi densa e proliferazione fibroblastica in accumuli cellulari noti come foci fibroblastici, transizione epitelio-mesenchimale e rimodellamento irreversibile del polmone[14].

Le medesime mutazioni e varianti genetiche sono state riscontrate sia nelle forme familiari che sporadiche di IPF e riguardano i geni che codificano per la proteina del surfactante C, A2, ABCA3, telomerasi e MUC5B. Ciò ha portato ad ipotizzare che le AECs di tipo II siano il target dei meccanismi di apoptosi e di accelerati processi di senescenza in quanto portatrici di difetti genetici nell'attività telomerasica o nella processazione di proteine del surfactante [15].

È stato ipotizzato che l'IPF sia una patologia scatenata dalla continua azione dello stress meccanico in alcune zone del polmone senescente, preferibilmente alla periferia dei lobuli polmonari basali [16]. In questa teoria lo stress meccanico gioca un ruolo come cofattore di

induzione del danno alveolare, in particolare è in grado di attivare alcune vie molecolari coinvolte nella patogenesi dell'IPF, come la via di segnalazione Wnt- β catenina.

Alcune evidenze riportano che le cellule senescenti siano delle attive secrete in nella senescenza indotta da oncogeni, tali meccanismi conosciuti come fenotipo secretorio associato alla senescenza cellulare (SASP) interferiscono con i normali processi di riparazione tissutale [17]. La β -catenina quando iper-espressa può agire da oncogene ed indurre le cellule epiteliali a produrre in modo aberrante il fattore di crescita trasformante (TGF- β) e favorire la transizione epiteliale-mesenchimale per regolare la riparazione dei tessuti mediante deposizione di matrice extracellulare [18].

1.5 Clinica

La malattia generalmente esordisce con sintomi aspecifici quali dispnea ingravescente, prima da sforzo poi a riposo, associata a tosse secca e stizzosa e non produttiva, raramente si hanno astenia, calo ponderale e febbre. L'esame obiettivo del torace, nella quasi totalità dei casi, rivela la presenza di crepitii basali teleinspiratori "velcro-like", ritenuti conseguenza dell'improvvisa apertura degli alveoli irrigiditi dai fenomeni fibrotici [19]. Questi rumori sono presenti già dalle prime fasi della malattia, localizzandosi ad entrambe le basi polmonari. I crepitii "velcro-like" dovrebbero far nascere il sospetto di IPF se riscontrati in soggetti con età superiore a 60 anni e persistenti in numerosi atti respiratori. Si ha ippocratismo digitale nel 20-50 % dei pazienti, sia a livello delle dita delle mani che dei piedi, caratterizzato da dita a bacchetta di tamburo con unghie a vetrino di orologio. Tardivamente diventano evidenti cianosi e segni di ipertensione arteriosa polmonare con sdoppiamento del II tono cardiaco per ritardata chiusura della valvola polmonare [20]. Con il peggioramento della funzione ventricolare destra compaiono i segni di cuore polmonare cronico, quali turgore delle giugulari, epatomegalia, riflesso epato-giugulare ed edemi declivi.

È stata riscontrata la presenza di sintomi tipici del reflusso gastro-esofageo nel 90% dei pazienti, ciò potrebbe avere un ruolo sia nella genesi che nella progressione dell'IPF, a causa delle micro-aspirazioni continue del contenuto gastrico [21]. Alle prove di funzionalità respiratoria si riscontra compromissione ventilatoria di tipo restrittivo, con

FVC e TLC ridotti, con un FEV1 conservato o ridotto, che si traduce in un indice di Tiffenau conservato o aumentato e riduzione della DLCO. Si rileva inoltre ipossiemia, inizialmente da sforzo, poi a riposo [22]. Le prove di funzionalità respiratoria sono utili per caratterizzare la patologia, per differenziare le malattie interstiziali con compromissione ventilatoria ostruttiva e per rilevare la presenza di comorbidità quali enfisema, ipertensione polmonare o carcinoma polmonare, che possono influenzare il decorso della malattia [23].

L'andamento della patologia è progressivo. La sua storia naturale prevede il declino della funzionalità polmonare che condiziona la prognosi ed i pazienti mostrano una sopravvivenza media di 2-3 anni dall'esordio.

La progressione dell'IPF da asintomatica a sintomatica può verificarsi nell'arco di decenni. Segni di IPF precoce in soggetti asintomatici è stata sempre riconosciuta e riscontrata nei membri della famiglia di soggetti affetti da IPF familiare, specialmente in quelli con abitudine tabagica. È stato dimostrato che l'IPF subclinico può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di esacerbazioni acute, soprattutto dopo interventi chirurgici o procedure invasive. Esistono differenti fenotipi clinici della IPF con diversi patterns di comorbidità correlati alla sopravvivenza; il classico fenotipo clinico della malattia è rappresentato dall'IPF lentamente progressiva, con lento e progressivo declino della funzione polmonare e del peggioramento della dispnea che porta alla morte entro alcuni anni dalla diagnosi. In pazienti con questo fenotipo, in assenza di trattamento, l'FVC diminuisce ogni anno in media di 0,13 L a 0,21 L [24].

I pazienti con fenotipo rapidamente progressivo hanno un decorso variabile: alcuni presentano una lenta progressione mentre altri un declino accelerato. I pazienti con un decorso accelerato, soprattutto fumatori, hanno un profilo di espressione genica differente rispetto ai pazienti con progressione lenta, infatti mostrano una sovraregolazione del gene codificante per il recettore dell'adenosina A2b e di geni coinvolti nella motilità cellulare, differenziamento dei miofibroblasti, coagulazione e stress ossidativo [25]; è stato dimostrato che esistono marker molecolari polmonariche già alla diagnosi potrebbero differenziare i pazienti con IPF stabile da quelli con malattia rapidamente progressiva [26]. In una ridotta percentuale di pazienti, dal 5 al 10%, si verifica un peggioramento acuto della funzionalità polmonare, non è noto se essa sia la manifestazione di una complicanza respiratoria non identificata che contribuisce a far precipitare le condizioni cliniche nel paziente o se rappresenti invece un'accelerazione del processo fisiopatologico alla base

della malattia [27]. I pazienti con IPF possono soffrire di periodi di declino respiratorio acuto a causa di complicanze note o sconosciute. L'esacerbazione acuta della IPF è definita come un rapido deterioramento della funzione respiratoria in assenza di infezione, insufficienza cardiaca, embolia polmonare o altre cause identificabili, dunque ad eziologia ignota; è un evento che si associa a prognosi infausta [24]. Le possibili storie naturali nella IPF sono rappresentate nella figura 3.

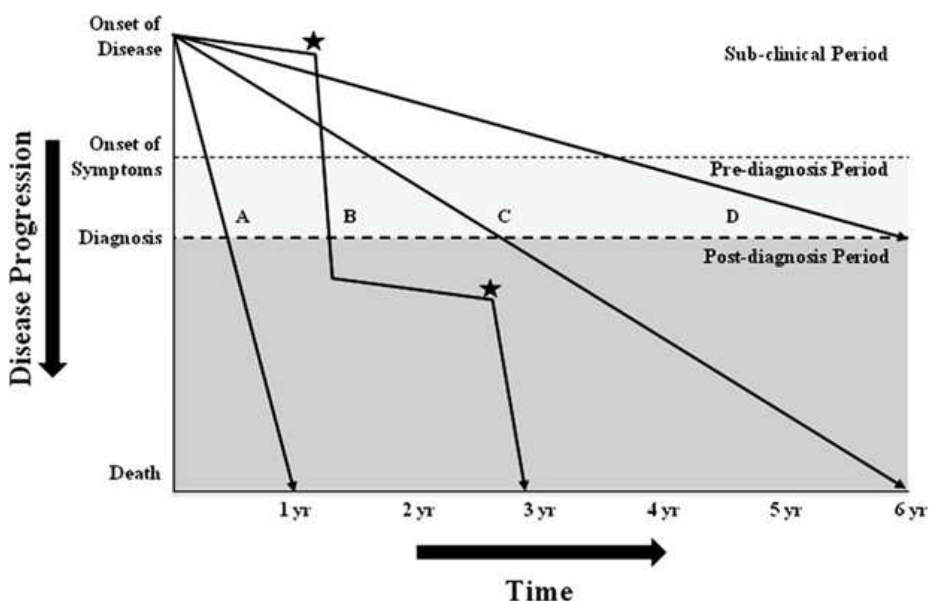


Figura 3. Storie naturali di IPF

Nel 30-45% dei pazienti si rileva la presenza enfisema. Questi pazienti hanno caratteristici aspetti radiologici, quali enfisema centrolobulare e parasettale ai lobi superiori e fibrosi prevalente ai lobi inferiori. Questa condizione è definita come fibrosi polmonare combinata con enfisema (CPFE). Questi pazienti presentano frequentemente ipertensione polmonare e sembrano avere una prognosi peggiore rispetto a quelli che hanno solo IPF [28]. In essi il monitoraggio della capacità vitale non è attendibile come in quelli con sola IPF, in quanto i volumi polmonari possono essere conservati.

La prevalenza di ipertensione polmonare (PH) precapillare in corso di IPF varia dal 30 % all'85%. Questi dati derivano da studi condotti su popolazioni di pazienti in fase avanzata in attesa di trapianto, dunque si ipotizza che tale prevalenza possa essere inferiore nella popolazione generale con IPF [28]. Lo sviluppo di PH nei soggetti affetti da IPF comporta una prognosi peggiore, soprattutto se associata ad enfisema polmonare. La PH si sviluppa generalmente nei pazienti con IPF avanzata ma in un sottogruppo di pazienti può presentarsi già nelle fasi iniziali.

I tassi di mortalità sono età-correlati, risultano più alti negli uomini rispetto alle donne e mostrano variazioni stagionali, con un incremento in inverno. Negli studi condotti prima dell'introduzione della terapia specifica per l'IPF, solo il 20-30% dei soggetti era in vita 5 anni dopo la diagnosi. La maggior parte dei decessi si verifica a seguito della progressione della fibrosi polmonare piuttosto che per le comorbidità che si verificano frequentemente. I ricoveri frequenti per problemi respiratori sono eventi comuni e sono spesso associati ad exitus. La maggior parte dei pazienti con decessi correlati a IPF ha un deterioramento subacuto, in un periodo di tempo compreso tra 4 settimane ed alcuni mesi, prima della morte. Tuttavia, una minoranza di pazienti ha un deterioramento acuto, della durata inferiore a 4 settimane, che porta alla morte. Altre rilevanti cause di mortalità nell'IPF sono la cardiopatia ischemica, l'insufficienza cardiaca, il carcinoma broncogeno, l'infezione e l'embolia polmonare [24].

1.6 Percorso diagnostico

La discussione multidisciplinare dei casi, fortemente raccomandata dalle linee guida, è il miglior metodo per garantire qualità e coerenza nel processo diagnostico e per identificare il trattamento terapeutico più opportuno. Il team dovrebbe essere composto da specialisti con specifica esperienza in pneumopatie infiltrative diffuse: pneumologi, radiologi, anatomo-patologi, reumatologi, medici del lavoro. Uno dei vantaggi di questa organizzazione è la possibilità di ottimizzare il flusso dei pazienti, riducendo i ritardi nell'accesso alle cure e agli interventi, e allo stesso tempo di fornire un riferimento ai pazienti [29].

L'IPF può essere sospettata sulla base dei sintomi, dei segni e dei reperti radiologici. Il consensus statement dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association ha fornito un algoritmo per valutare i soggetti potenzialmente affetti da IPF (tabella II) secondo il quale i pazienti con sospetta IPF devono essere valutati per le cause identificabili di ILD. In assenza di una causa identificabile per ILD, un HRCT che dimostra il pattern UIP è diagnostico dell'IPF. In assenza di pattern UIP su HRCT, IPF può essere diagnosticata dalla combinazione di HRCT specifici e pattern istopatologici. L'accuratezza della diagnosi di IPF aumenta con la discussione multidisciplinare tra gli esperti di ILD [1].

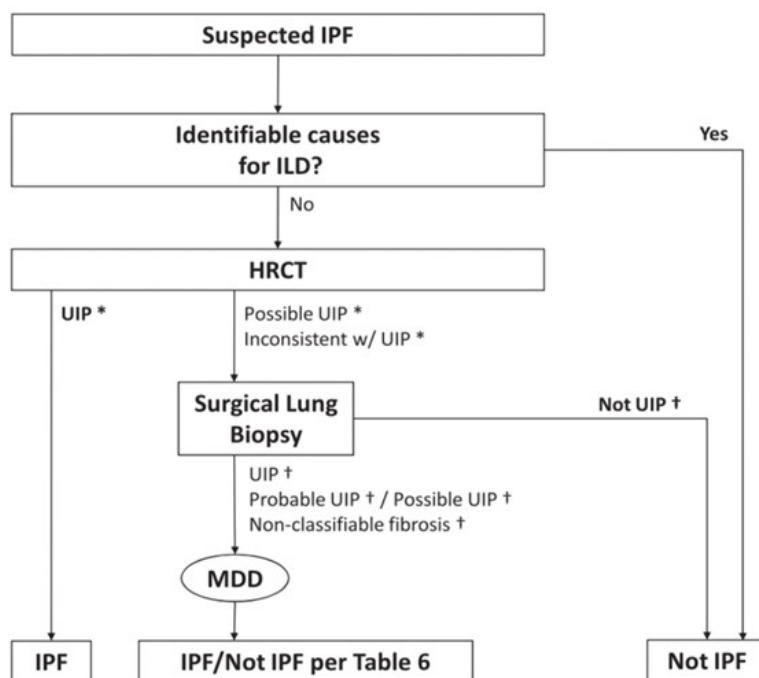


Tabella 2. Algoritmo diagnostico per la Fibrosi Polmonare Idiopatica, secondo le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT per la diagnosi e gestione della IPF del 2011 [1].

Il sospetto di IPF deve essere posto per ogni paziente che si presenti con le seguenti caratteristiche: età superiore a 60 anni, dispnea da sforzo, tosse e/o affaticamento, rantoli crepitanti basali all'auscultazione del torace, ippocratismo digitale, ma è possibile diagnosticare casi asintomatici o paucisintomatici in uno stadio precoce della patologia mediante il riscontro occasionale di anomalie interstiziali agli esami di imaging del torace effettuati per altri motivi. Prima di porre diagnosi di IPF bisogna escludere tutte le possibili cause di fibrosi polmonare, come ad esempio la polmonite da ipersensibilità, la NSIP, la sarcoidosi e le malattie interstiziali polmonari secondarie a connettivopatie, all'utilizzo di farmaci ed a cause occupazionali o ambientali (es. asbestosi) [30].

La TC del torace ad alta risoluzione rappresenta un esame diagnostico fondamentale. Se dalle immagini HRCT risulta un pattern radiologico UIP definite, si può fare diagnosi di IPF qualora il quadro clinico non sia suggestivo di una pneumopatia alternativa alla fibrosi polmonare idiopatica. Un'età avanzata (≥ 70 anni), in associazione con una fibrosi a pattern UIP alla HRCT, è altamente indicativa di IPF, sebbene anche altre diagnosi siano frequenti nella popolazione di questa età. La ricerca di marker sierologici di connettivopatia (es. anticorpi anti-nucleo, fattore reumatoide, anticorpi anti-CCP, anticorpi anti-sintetasi) è utile per individuare eventuali CTD (Connective Tissue Disease) che si possono manifestare radiologicamente con pattern UIP (artrite reumatoide, sclerodermia e sindrome di Sjogren, principalmente); il reperto di un'autoimmunità positiva isolata non è

diagnostico per una patologia del tessuto connettivo, quindi se non sono presenti altri criteri diagnostici per CTD, non è possibile escludere una diagnosi di IPF.

Se non si può porre diagnosi di IPF basandosi solamente sulla presentazione clinica e sulle immagini HRCT, occorre procedere con esami più invasivi per poter arrivare ad una diagnosi. La broncoscopia e il lavaggio bronco-alveolare (BAL) possono fornire delle informazioni utili nella valutazione di un soggetto con una sospetta pneumopatia infiltrativa. Nella IPF il BAL può contenere un eccesso di neutrofili, in proporzione direttamente correlata all'estensione della fibrosi alla TC del torace ad alta risoluzione. Si può avere anche un incremento di eosinofili da lieve a moderato, mentre se esso supera il 20% della conta cellulare, si può porre il sospetto di polmonite eosinofila. Nella valutazione dei pazienti con sospetta IPF, l'applicazione più importante del lavaggio bronco-alveolare è quella di escludere, in caso di linfocitosi (>30%) condizioni come sarcoidosi, NSIP, o polmonite da ipersensibilità [30]. La biopsia polmonare transbronchiale (TBLB) può essere utile nel processo diagnostico di una pneumopatia interstiziale, tuttavia con una sensibilità del 30 % ed in relazione al rischio di pneumotorace (8%) la sua utilità è limitata all'esclusione o all'identificazione di altre forme di PID piuttosto che alla diagnosi di IPF [31]. Altre tecniche biotipiche utili alla diagnosi di IPF sono la criobiopsia transbronchiale e la biopsia chirurgica.

La diagnosi di IPF dovrebbe essere formulata sulla base delle caratteristiche cliniche, dei dati di funzionalità polmonare, dei segni radiologici e se necessario istologici (tabella III).

Pattern alla HRCT	Pattern istologici			
	UIP	<i>Probabile</i> UIP	<i>Possibile</i> UIP	<i>Non</i> UIP
UIP	IPF	IPF	IPF	Non IPF
<i>Possibile</i> UIP	IPF	IPF	Possibile IPF	Non IPF
<i>Non</i> UIP	Possibile IPF	Non IPF	Non IPF	Non IPF

Tabella 3. Algoritmo diagnostico della IPF basato su criteri radiologici e anatomicopatologici che vanno integrati con il profilo clinico ed evolutivo della patologia. (richiedono discussione multidisciplinare) [1].

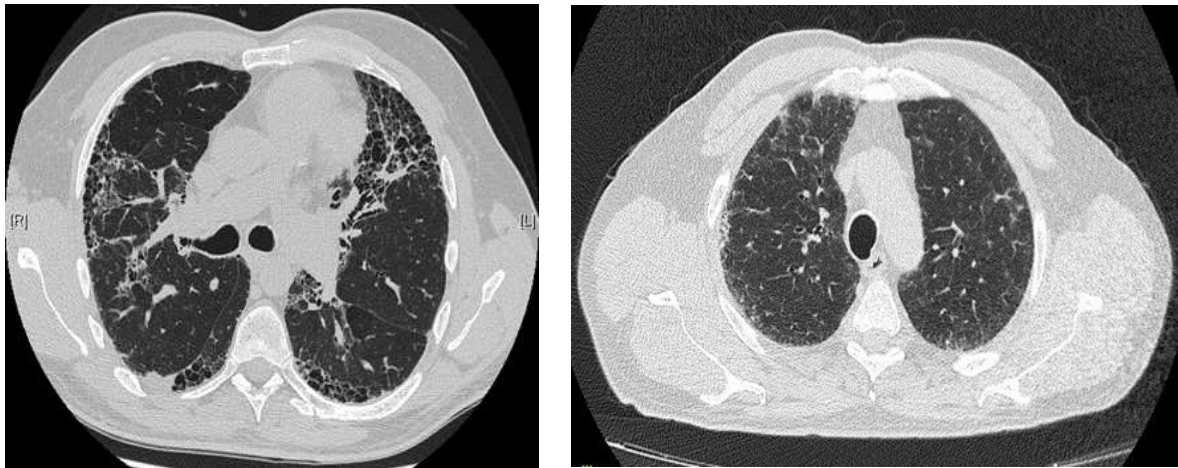


Figura 10. A sinistra: pattern "definite UIP". A destra: pattern "probable UIP".

La diagnosi di IPF richiede un'integrazione degli elementi clinici, radiologici e, se necessari, anatomo-patologici nell'ambito di una discussione multidisciplinare. Il gruppo multidisciplinare per la diagnosi di IPF include pneumologi, radiologi e patologi esperti nelle PID [32]. La valutazione multidisciplinare è utile nel fare diagnosi differenziale tra le patologie che mimano l'IPF, come la CTD-ILD con caratteristiche UIP e la polmonite da ipersensibilità cronica. Le patologie interstiziali polmonari sono oltre 200, tuttavia quelle a carattere fibrosante che pongono maggiori criticità di diagnosi differenziale con l'IPF sono 4 (NSIP, sarcoidosi stadio IV, polmonite da ipersensibilità, CTD-ILD). Nonostante questo, la diagnosi di IPF può essere molto complessa e richiede pertanto un approccio multidisciplinare per arrivare ad una diagnosi certa, tanto che esso è inserito nelle nuove linee guida nella fase del work up diagnostico dell'IPF.

1.7 Stadiazione e prognosi

La stadiazione della patologia permette di fare una valutazione della malattia e di predirne la prognosi, fattori che permettono di prendere decisioni cliniche in merito al trattamento non farmacologico, farmacologico e all'inserimento in liste di trapianto. L'entità della malattia e la gravità della compromissione funzionale dei pazienti con IPF al momento della diagnosi sono variabili. Termini come "lieve", "moderato", "grave", "precoce" e "avanzato" per la stadiazione della malattia si basano su test di funzionalità polmonare a

riposo e/o sull' entità delle anomalie radiologiche. Non è noto se questi approcci di stadiazione siano rilevanti nei processi di decisione clinica. Tuttavia, risulta importante identificare i pazienti con un aumentato rischio di mortalità entro i due anni per inviare, quando ritenuto clinicamente indicato, a valutazione per il trapianto polmonare [1]. Dati limitati suggeriscono che variabili cliniche individuali siano associate ad un aumento della mortalità.

Tali variabili possono essere suddivise in predittori clinici, radiologici, fisiologici e patologici:

- I predittori clinici ottenuti dalla storia e dall'esame fisico sono l'età avanzata, il genere maschile, l'etnia, la dispnea (al basale e la variazione dopo 6 e 12 mesi), i reperti all'esame obiettivo (soprattutto il clubbing digitale e il BMI) e la presenza di comorbidità (enfisema, ipertensione arteriosa polmonare, malattia coronarica e carcinoma broncogeno).
- Per i predittori radiologici è stato dimostrato che il pattern UIP all'HRCT è correlato ad una prognosi peggiore nei pazienti con IPF.
- I predittori fisiologici sono variabili ricavate dai test di funzionalità polmonare, tra cui spirometria, pletismografia e diffusione alveolo-capillare del CO. Quelli più associati alla prognosi sono FVC, TLC e DLCO. Sebbene i valori al basale siano utili per prevedere le prognosi, i cambiamenti nel tempo possono migliorare il valore predittivo; le variazioni da 6 a 12 mesi di FVC e DLCO sono altamente predittive dell'esito e diventano più predittive della prognosi nel tempo rispetto alle caratteristiche basali. Le variazioni di FVC e DLCO ritenute clinicamente significative sono considerate maggiori del 10% e del 15% del valore assoluto rispettivamente, tuttavia anche riduzioni di FVC a 6 mesi sono associate a più alto rischio di mortalità, mentre per la DLCO solo variazioni superiori al 15 % sono predittive di mortalità. Un altro metodo per valutare la gravità fisiologica della malattia polmonare è il test da sforzo, in effetti, gli scambi gassosi durante l'esercizio si sono dimostrati un parametro sensibile per seguire il decorso clinico dell'IPF. Il 6MWT è diventato il test da sforzo più utilizzato, data la sua facilità di somministrazione e riproducibilità. Sia la distanza percorsa che la desaturazione durante il 6MWT sono state associate al rischio di mortalità. Inoltre, anche il recupero anomalo della frequenza cardiaca dopo 1 minuto di riposo dopo 6MWT può essere un predittore di mortalità. Un declino maggiore di 50 m su 24 settimane

determina un quadruplo aumento del rischio di morte ad 1 anno, inoltre, è stato suggerito di utilizzare il cut-off di 30 metri quale distanza minima rilevante [24].

L'UIP è il pattern istopatologico che identifica l'IPF e porta la peggiore prognosi tra le polmoniti interstiziali idiopatiche. Biopsie eseguite su lobi separati dello stesso paziente possono mostrare una discordanza istologica, ad esempio pattern UIP in un'area e polmonite interstiziale non specifica (NSIP) in un'altra [24].

Secondo l'ATS/ERS 2011[1] alcuni fattori prognostici associati a maggior rischio di mortalità per IPF sono:

- al momento della diagnosi: la gravità della dispnea, una DLCO $\leq 40\%$ del teorico, una desaturazione $\leq 88\%$ durante il Six Minutes Walking Test (6MWT), l'estensione della fibrosi alla HRCT e la presenza di ipertensione polmonare;
- nel controllo longitudinale: l'aggravamento della dispnea, una riduzione della FVC maggiore o uguale del 10% del valore assoluto, una riduzione della DLCO $\geq 15\%$ e l'aumento dell'estensione della fibrosi alla HRCT.

1.8 Terapia

1.8.1 Terapia farmacologica

Attualmente sono due i farmaci antifibrotici approvati per il trattamento dell'IPF, pirfenidone e nintedanib.

Il pirfenidone, una piridina somministrata per via orale, ha dimostrato azione antinfiammatoria, antiossidante e antifibrotica sia in vitro che in modelli animali di fibrosi polmonare, tramite la regolazione dell'espressione del TGF- β e l'inibizione della sintesi di fibroblasti e collagene [13]. L'utilizzo del pirfenidone è stato approvato dall'European Medicine Agency sulla base dei risultati di tre studi clinici randomizzati e controllati con placebo. Dal 2014 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha approvato la prescrivibilità e la distribuzione del pirfenidone, alla dose di 2403 mg/die, per i pazienti con diagnosi di IPF lieve-moderata, definendo tale condizione sulla base dei criteri funzionali di arruolamento dei due più numerosi studi registrati. I parametri di funzionalità respiratoria che definiscono l'IPF come lieve-moderata e che ne consentono la prescrivibilità sono FVC \geq

50% del predetto e DLCO \geq 35% del predetto. Il fumo aumenta l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo del farmaco, ciò è un ulteriore motivo di cessazione dell'abitudine tabagica. È necessario un attento monitoraggio della tolleranza al farmaco e degli effetti collaterali, soprattutto di quelli gastrointestinali (dispepsia, nausea, diarrea, perdita di appetito, calo ponderale), cutanei (eruzione cutanea e reazioni cutanee da fotosensibilità indotte dall'esposizione ai raggi ultravioletti) ed epatici (aumento delle transaminasi fino all'epatite acuta) [3].

Nintedanib è un inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) con dimostrata attività anti-fibrotica, anti-infiammatoria e anti-angiogenica nei pazienti con IPF in fase lieve-moderata. L'efficacia e la sicurezza di nintedanib per il trattamento dell'IPF sono state valutate in 3 studi clinici, lo studio TOMORROW di fase II e gli studi INPULSIS I e II di fase III. Tutti e 3 gli studi hanno dimostrato l'efficacia del nintedanib nel ridurre il declino funzionale della malattia. Il profilo di sicurezza e tollerabilità di nintedanib si è dimostrato accettabile in tutti e 3 gli studi e gli eventi avversi più comuni sono risultati di natura gastrointestinale e di gravità lieve-moderata. [33]. In INPULSIS, la diarrea (62%) e la nausea (24,5%) sono stati gli eventi avversi più comuni ma ne sono stati registrati altri come nasofaringite e tosse (tabella III).

<i>Eventi avversi</i>	<i>Nintedanib (n = 638), n (%)</i>	<i>Placebo (n = 423), n (%)</i>
<i>Diarrea</i>	398 (62.4)	78 (18.4)
<i>Nausea</i>	156 (24.5)	28 (6.6)
<i>Nasofaringite</i>	87 (13.6)	68 (16.1)
<i>Tosse</i>	85 (13.3)	57 (13.5)
<i>Progressione dell'IPF</i>	64 (10.0)	61 (14.4)
<i>Bronchite</i>	67 (10.5)	45 (10.6)
<i>Dispnea</i>	49 (7.7)	48 (11.3)
<i>Decremento dell'appetito</i>	68 (10.7)	24 (5.7)
<i>Vomito</i>	74 (11.6)	11 (2.6)

Tabella 4. Eventi avversi più comuni che si sono verificati nel gruppo trattato (nintedanib 150 mg) e in quello di controllo (placebo). Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. [33].

La diarrea si è manifestata nelle prime fasi del trattamento; in INPULSIS, il 44.0 % dei casi si è verificato entro un mese e il 67.1% entro i primi 3 mesi di trattamento. Attualmente, la scelta più indicata nella la gestione degli effetti collaterali di tipo gastrointestinale è l'idratazione, l'assunzione della loperamide prima dei pasti, a causa della ipermotilità intestinale postprandiale, e l'assunzione di probiotici efficaci nella regolarizzazione dell'alvo e nel miglioramento dello stato di disbiosi intestinale. Nella maggior parte dei pazienti la diarrea può essere efficacemente trattata con farmaci antidiarroici senza la necessità di ridurre o sospendere il trattamento con nintedanib. Per la gestione della nausea si può considerare il trattamento con un procinetico come un antagonista della dopamina, un antagonista del recettore 5-HT_{2c} o un antagonista del recettore 5-HT₃. Se queste opzioni terapeutiche non sono efficaci si può ricorrere alla riduzione temporanea o definitiva del dosaggio del nintedanib alla dose di 100 mg; il dosaggio da 100 mg è considerato subottimale [33].

Sebbene sia stato osservato un danno epatico indotto da nintedanib, questa è una evenienza rara. Nello studio INPULSIS, la percentuale di pazienti che presentavano aumentati valori di transaminasi e di bilirubina durante il trattamento era più elevata nel gruppo trattato con nintedanib rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti questi aumentati valori sono reversibili con riduzione della dose o temporanea interruzione del trattamento [34]. Le linee guida raccomandano di eseguire test di laboratorio prima di iniziare il trattamento e periodicamente durante l'assunzione del farmaco.

Le comorbidità polmonari ed extrapolmonari, comuni nei pazienti più anziani, complicano il decorso dell'IPF e possono influenzare le decisioni terapeutiche; quelle più frequenti sono di natura cardiovascolare quali cardiopatia ischemica e ipertensione arteriosa ma condizioni comuni sono anche diabete mellito, ipertensione polmonare, osteoporosi e depressione. Il Nintedanib ha come meccanismo d'azione del quello di inibire l'angiogenesi e le chinasi correlate alla fibrosi, a tal proposito, sono sorte preoccupazioni sulla somministrazione di nintedanib in pazienti con patologie cardiovascolari, in quelli che richiedono un trattamento antitrombotico concomitante e in pazienti sottoposti a procedure chirurgiche che comportano un rischio di emorragia. In generale, non è raccomandabile sospendere il trattamento con il farmaco in un paziente con IPF e cardiopatia stabile che non richiede anticoagulanti concomitanti. Tuttavia, prima di iniziare il trattamento con nintedanib si consiglia di misurare la pressione arteriosa sistemica e di ricercare patologie cardiovascolari. In caso di sospetta complicanza cardiovascolare in

corso e di recente insorgenza si consiglia una valutazione cardiaca completa prima di iniziare il trattamento con il farmaco [33].

Nei pazienti con IPF l'utilizzo di warfarin sodico o altri farmaci anti-vitamina K (VKA) comportano un aumentato rischio di sanguinamento. Ci sono evidenze che suggeriscono che, indipendentemente dal trattamento antifibrotico, si dovrebbe porre particolare attenzione alla terapia anticoagulante con VKA nei pazienti con IPF [35].

Un altro sintomo che interferisce con la qualità della vita è il reflusso gastroesofageo, frequentemente presente nei soggetti affetti da IPF, anche se asintomatico nella metà dei pazienti. Se esso diventa clinicamente sintomatico c'è indicazione alla terapia con inibitori di pompa protonica.

1.8.2 Terapia non farmacologica

Con l'espressione "terapia di supporto" si definisce l'insieme di tutti gli interventi e degli approcci multidisciplinari volti a migliorare la qualità della vita del paziente con IPF. Un sintomo che comporta un marcato impatto sulla vita quotidiana nei pazienti con IPF è la tosse, di solito secca e refrattaria, considerata un predittore indipendente della progressione della malattia. I corticosteroidi orali hanno dimostrato di essere efficaci nel migliorare la tosse in alcuni pazienti con IPF. La dispnea è uno dei principali sintomi che colpiscono la Quality of Life (QoL) nei pazienti con IPF, presentandosi più spesso come dispnea da sforzo al momento della diagnosi, peggiorando durante la storia naturale della malattia, fino a manifestarsi a riposo nelle fasi terminali. Interventi comuni utilizzati nella pratica clinica per ridurre la dispnea includono il trattamento di comorbidità, la riabilitazione fisica e l'ossigenoterapia [29]. Quest'ultima dovrebbe essere considerata quando la PaO₂ a riposo è inferiore a 55 mmHg (o 60 mmHg in pazienti con cardiopatia ischemica) e se la SpO₂ sotto sforzo scende sotto 88%.

L'IPF, come altre malattie croniche, è frequentemente associata ad ansia e depressione che si correlano alla mancanza di respiro e alla gravità della malattia. La presenza di questi alterati stati psicologici influenza profondamente la qualità della vita di questi pazienti. La stretta relazione tra depressione e ansia e gravità dell'IPF suggerisce che questi sintomi possano migliorare con il trattamento dell'IPF stesso, ad esempio con trattamenti

antifibrotici, ossigenoterapia e riabilitazione polmonare. Esistono pochi dati sui risultati del trattamento della depressione clinicamente significativa nei pazienti con IPF ma la persistenza dei sintomi suggerisce che gli antidepressivi e la terapia cognitivo-comportamentale non dovrebbero essere ritardati al fine di migliorare la qualità della vita. La riabilitazione polmonare può essere un trattamento utile per migliorare la percezione dei sintomi e la qualità di vita nell'IPF attraverso miglioramenti della dispnea, dell'affaticamento e della tolleranza all'esercizio fisico. Questo è probabilmente il trattamento più sicuro ed efficace della dispnea ed è ampiamente raccomandato per tutti i pazienti con IPF [29].

In considerazione alla prognosi infausta dell'IPF, il trapianto polmonare rappresenta l'unica terapia realmente curativa. Il trapianto ha dimostrato di conferire un guadagno nell'aspettativa di vita nei pazienti con IPF, riducendo il rischio di morte del 75%. I pazienti con età inferiore ai 65 anni vengono valutati per indicazione al trapianto ed inviati ad un centro Trapianti per valutare il potenziale inserimento in lista d'attesa. La complicanza che rappresenta il principale fattore limitante del successo a lungo termine del trapianto polmonare rimane lo sviluppo di rigetto cronico [36].

Capitolo 2.

Problematiche nutrizionali nella fibrosi polmonare idiopatica

2.1 Stato nutrizionale: impatto clinico e valutazione

Lo stato nutrizionale è definito come l'equilibrio che si instaura tra bisogni di nutrienti ed energie ed il loro apporto. Esso definisce gli effetti dei nutrienti sulle funzioni di cellule, tessuti, organi e apparati. Soddisfare le necessità dell'organismo significa garantire una crescita ottimale, contribuire allo stato di benessere, promuovere normali attività lavorative e di relazione, concorrere a ridurre il rischio per patologie cronico-degenerative. Al contrario, eccessi o carenze nutrizionali duraturi nel tempo possono avere conseguenze negative: l'aumento della massa adiposa si correla all'insorgenza di numerose patologie croniche, mentre la malnutrizione proteico-energetica è una rilevante problematica clinica per le sue relazioni con morbilità e mortalità.

Le alterazioni dello stato nutrizionale si sviluppano in presenza di una disponibilità di nutrienti e/o energia non adeguata. Una carenza nutrizionale protratta ha conseguenze che primariamente si limitano alle modifiche delle riserve nutrizionali nell'organismo, successivamente si verificano alterazioni biochimiche e fisiologiche ed infine si manifesta la sintomatologia clinica, prima aspecifica e poi più caratteristica.

Lo screening nutrizionale è un sistema semplificato di primo orientamento per la rapida valutazione di fattori di rischio per malnutrizione e/o problemi nutrizionali in singoli o gruppo di individui la cui esecuzione non richiede l'impiego di personale specializzato in nutrizione. I risultati dello screening nutrizionale devono guidare verso una richiesta appropriata di intervento dietetico ma non sono sufficienti per una ottimale impostazione dell'intervento nutrizionale. Infatti, il suo obiettivo è quello di identificare precocemente gli individui a rischio di malnutrizione, così da permettere di escludere da valutazioni più approfondite i pazienti normonutriti e di programmare controlli ravvicinati per coloro maggiormente a rischio di malnutrizione.

Esistono sistemi di screening applicabili a tutti i pazienti ricoverati e sistemi specifici per particolari condizioni o patologie. La raccolta delle informazioni da ottenere è condizionata dalla situazione ambientale in cui lo screening viene effettuato (ospedale, RSA,

ambulatorio, domicilio), dalla fattibilità della raccolta dei dati e dalla collaborazione diretta del paziente. Questi sistemi considerano contemporaneamente diversi parametri, come ad esempio valori antropometrici, valutazione dietetica e stato di salute, che vengono utilizzati per ottenere un punteggio totale, esso se superiore a determinati valori soglia indica uno stato di rischio di malnutrizione o presenza di malnutrizione grave. Tra i test di screening più utilizzati si ricordano il Nutritional Risk Screening (NRS), applicato nei soggetti ospedalizzati, il Mini Nutritional Assessment (MNA) eseguito sulla popolazione anziana e il Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) raccomandato nelle comunità e in ambito ospedaliero [37].

La valutazione dello stato nutrizionale è la fase iniziale di in un processo standardizzato applicato per la gestione di problemi nutrizionali nel paziente. Essa è parte integrante della gestione multidisciplinare del paziente e va ripetuta con periodicità che varia a seconda delle necessità del soggetto e va valutata nella formulazione di protocolli terapeutici. È una procedura strutturata che utilizza dati provenienti da:

- Anamnesi: storia clinica, patologica prossima e remota, ricerca di fattori che espongono l'individuo a rischio di malnutrizione, intolleranze o allergie alimentari, sintomatologia gastrointestinale, variazioni ponderali, abitudine tabagica, capacità psichiche, stato socio-economico, terapia farmacologica ecc.
- Apporti di energia e nutrienti: storia dietetica, abitudini alimentari, valutazione e quantificazione dei consumi alimentari.
- Composizione corporea e antropometrica: peso, altezza, indice di massa corporea, plicometria, circonferenze corporee (braccio, polso, vita, polpaccio), bioimpedenziometria.
- Test di laboratorio: albumina, transferrina, prealbumina, proteina legante il retinolo, creatinina urinaria, colesterolo totale, conta linfocitaria. (tabella)
- Test funzionali: dinamometria della mano.

2.2 Malnutrizione

2.2.1 Definizione

Con il termine malnutrizione si indica uno stato di alterazione funzionale e di sviluppo dell'organismo, conseguente alla discrepanza tra fabbisogni nutrizionali specifici ed introito o utilizzo dei nutrienti. Si definisce malnutrizione primaria quella di derivazione alimentare, che si manifesta in assenza di malattia, mentre la malnutrizione secondaria è conseguenza di una condizione patologica che può influenzare l'ingestione, la digestione, l'assorbimento, l'utilizzazione e il trasporto dei nutrienti, aumentandone il fabbisogno o l'escrezione. Un'altra classificazione si basa sul fattore nutritivo il cui deficit o eccesso è responsabile della malnutrizione. Si parla quindi di malnutrizione per difetto di tipo globale, da ridotto apporto nutrizionale, da aumento del dispendio energetico o da perdite di nutrienti, o di malnutrizione selettiva da deficit di vitamine, sali minerali o oligoelementi. La malnutrizione non è solo sinonimo di iponutrizione o stato carenziale, infatti essa è causata anche da un eccessivo apporto nutrizionale [37].

Malnutrizione per difetto

La malnutrizione proteico energetica (PEM) è la forma di malnutrizione per difetto più frequente ed è caratterizzata da una progressiva riduzione della massa corporea magra e del tessuto adiposo. Si distinguono tre forme di PEM:

- Kwashiorkor: forma di malnutrizione caratterizzata da una carenza prevalentemente proteica, in presenza di sufficiente introito energetico. Le riserve del tessuto adiposo e le proteine somatiche sono inizialmente conservate, mentre le proteine viscerali e la risposta immunitaria sono entrambe ridotte. Le alterazioni biochimiche più evidenti sono l'ipoalbuminemia e la riduzione della concentrazione plasmatica di prealbumina e transferrina. Alcuni segni di questa malnutrizione sono edema, catabolismo del tessuto muscolare, astenia, modificazioni neurologiche, infezioni ricorrenti, ritardo della crescita in età pediatrica, caduta dei capelli e depigmentazione cutanea.
- Marasma: malnutrizione causata da deficit cronico e prolungato nel tempo di substrati energetici. Si verificano deplezione delle riserve adipose e della massa

muscolare, mentre le proteine viscerali sono minimamente alterate. È caratterizzata da catabolismo del tessuto adiposo e muscolare, letargia, debolezza generalizzata e calo ponderale; frequentemente è la fase terminale di malattie severe.

- Tipo misto Marasma-Kwashiorkor: si instaura una coesistenza dei quadri di malnutrizione precedentemente descritti.

Malnutrizione per eccesso

Si distinguono due forme di malnutrizione per eccesso, quella globale, definita anche obesità, e quella di tipo selettivo.

Per obesità si intende un eccessivo accumulo di grasso corporeo che si verifica quando l'introito energetico supera il dispendio; questa è la patologia da malnutrizione che più frequentemente si verifica nei paesi industrializzati e in quelli in via di sviluppo. Per l'inquadramento del paziente obeso il quadro di obesità viene definito dall'indice di massa corporea (IMC) individuato dal rapporto tra il peso corporeo (Kg) e l'altezza elevata al quadrato (m²).

L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce le diverse classi di BMI in rapporto al rischio di complicità (tabella 5). Importante è anche la distribuzione dell'adipe che viene definita prevalentemente dalla misura della circonferenza addominale, essa comporta un elevato rischio di sviluppare complicanze se >102 cm nei maschi e >88 cm nelle femmine.

<i>Classificazione</i>	<i>IMC (Kg/m²)</i>	<i>Rischio di complicità</i>
<i>Sottopeso</i>	<18,5	Aumentato
<i>Normopeso</i>	18,5-24,9	Medio
<i>Sovrappeso</i>	25-29,9	Aumentato
<i>Obesità di classe I</i>	30-34,9	Elevato
<i>Obesità classe II</i>	35-39,9	Molto elevato
<i>Obesità classe III</i>	>40	Estremamente elevato

Tabella 5. Classificazioni delle classi di IMC secondo la OMS [37].

2.2.2 Conseguenze della malnutrizione

Durante la malnutrizione tutti gli organi e i diversi sistemi dell'organismo possono andare incontro a variazioni morfo-funzionali. Il sintomo classico e clinicamente più rilevante è la perdita di peso, i valori diagnostici di riferimento per il decremento ponderali involontario sono: 1-2 % in una settimana, 5% in un mese, >5% in 3 mesi e >10% in 6 mesi. Nella malnutrizione proteico-energetica diminuiscono sia il tessuto adiposo che la massa muscolare, ma la perdita di tessuto adiposo è più marcata. Si alterano in modo variabile le funzioni cardiache, polmonare, renale, mentre l'apparato gastrointestinale mostra segni di atrofia muscolare. Il sistema immunitario è gravemente compromesso, verificandosi spesso un'atrofia del tessuto linfatico e un'alterata immunità cellulo-mediata [37].

Le conseguenze della malnutrizione possono essere suddivise in primarie e secondarie.

Primarie:

- Stato di ipercatabolismo
- Squilibrio idro-elettrolitico
- Scarsa guarigione delle ferite
- Ridotta risposta immunitaria
- Aumentato rischio di infezioni
- Ipotrofia con ridotta funzionalità muscolare
- Aumentato deficit cognitivo

Secondarie:

- Aumento della durata della degenza
- Aumento di morbilità e mortalità
- Aumento del numero di farmaci
- Aumento della durata della riabilitazione
- Riduzione della qualità della vita

2.2.2 Malnutrizione nell'IPF

La fibrosi polmonare idiopatica si è rivelata una patologia con ripercussioni sullo stato nutrizionale dei pazienti, inoltre recenti evidenze sottolineano che la malnutrizione sia comune nei pazienti con IPF [39].

Innanzitutto, si può verificare un decremento ponderale: l'aumento del consumo energetico è dovuto all'aumento del lavoro respiratorio; la dispnea pre-prandiale può ridurre l'apporto dei nutrienti; l'inappetenza è un sintomo comune della depressione che si presenta con frequenza nei pazienti affetti di IPF; la terapia con antifibrotici, che tra gli eventi avversi riportano nausea e riduzione dell'appetito (pirfenidone) e diarrea (ninedanib), contribuiscono in modo sostanziale non solo ad un bilancio energetico negativo, ma anche al peggioramento della QoL.

Inoltre, specificatamente alla questione del trapianto polmonare, lo stato nutrizionale ha un'importanza notevole, ovvero mostra valore prognostico nei pazienti con trapianto di polmone. Il sottopeso, definito dall'indice di massa corporea (IMC) inferiore a 18,5 Kg/m² aumenta la mortalità nella lista d'attesa. La malnutrizione è anche associata a una maggiore necessità di ventilazione meccanica e permanenza protratta nel reparto di terapia intensiva dopo il trapianto. Il sovrappeso (IMC>25) aumenta il rischio cardiovascolare e le complicanze perioperatorie. L'obesità (IMC≥ 30) è un fattore di rischio indipendente per la mortalità precoce [36].

Nonostante numerose evidenze dimostrino quindi come nei pazienti con IPF l'ottimizzazione dello stato nutrizionale sia fondamentale a ridurre complicanze e mortalità, nonché a mantenere una più elevata QoL, , tuttavia, attualmente le linee guida sulla gestione di questa patologia non comprendono la valutazione dello stato nutrizionale né l'approccio nutrizionale da tenere nei confronti del paziente con IPF, nonostante recenti evidenze sottolineano che la malnutrizione sia comune in questi pazienti.

2.2.3 Trattamento nutrizionale nella malnutrizione

Malnutrizione per difetto

Gli obiettivi nel trattamento nutrizionale della PEM sono la riduzione del rischio di complicanze e il graduale ripristino di un adeguato stato di nutrizione, esso deve mirare a:

- assicurare un adeguato apporto di energia,
- prevenire un bilancio negativo dell'azoto,
- assicurare la copertura dei fabbisogni in vitamine e sali minerali,
- mantenere il bilancio idro-elettrolitico.

L'intervento nutrizionale in caso di PEM richiede la presenza di un team multidisciplinare che collabori in tutte le fasi che lo costituiscono, quali l'impostazione del programma nutrizionale, il monitoraggio dello stato nutrizionale ed infine la valutazione dell'intervento.

L'impostazione della dietoterapia prevede la valutazione del fabbisogno individuale stimato mediante metodo fattoriale. Il metabolismo basale può essere calcolato con metodi calorimetrici, oppure predetto con l'equazione di Schofield (tabella 6). Il valore ottenuto va successivamente moltiplicato per un fattore di correzione per patologia o livello di attività fisica (Tabella 7).

Età	Maschi	Femmine
30-59 anni	$(11,47 \times \text{Peso} + 873,1)$ Kcal	$(8,13 \times \text{Peso} + 845,6)$ Kcal
≥ 60 anni	$(11,71 \times \text{Peso} + 587,1)$ Kcal	$(9,08 \times \text{Peso} + 658,5)$ Kcal

Tabella 6. Equazione di Schofield per il calcolo del metabolismo basale [37].

Fattori di stress	Fattori di attività
Malnutrito 1.00	Riposo assoluto 1.00
Chirurgia selettiva 1.10	Allettato sveglio 1.10
Chirurgia complicata 1.25	Deambulante 1.25-1.50
Trauma o infezione severa 1.25-1.50	
Sepsi 1.75-1.85	

Ustione (% superficie corporea coinvolta)	
0-20% 1-1.50	
20-40% 1.50-1.85	
40-100% 1.85-2.05	

Tabella 7. Fattori di correzione per patologia e attività [37].

L'apporto proteico indicativo deve essere compreso tra 1-1.5 gr/Kg/die, da somministrare privilegiando proteine ad elevato valore biologico, gli apporti dei carboidrati oscillano tra il 50-65% dell'energia totale e la quota dei lipidi è compresa tra 20 e 30% dell'energia totale, ma la proporzione dei nutrienti può variare in relazione alla presente. L'obiettivo di questo intervento è quello di aumentare gradualmente l'apporto energetico e dei nutrienti fino ad arrivare alla copertura dei fabbisogni stimati.

Una delle strategie principali per aumentare l'introito dietetico orale è l'uso di supplementi nutrizionali orali. La supplementazione orale può essere utilizzata, in aggiunta alla dieta, per aumentare l'assunzione di energia e di nutrienti. Sono disponibili numerosi prodotti, generali o specifici, sotto forma di latti fortificati, polveri, budini o yogurt.

Nel 46% dei casi l'aumento ponderale risulta significativo (1-5% del peso corporeo), nel 71% dei casi di malnutrizione severa si verificano miglioramenti delle capacità funzionali (forza muscolare, performance fisica e mentale). Mentre nel 50% de casi la supplementazione è in grado di migliorare la prognosi: la mortalità diminuisce nei soggetti con IMC<20 Kg/m² ed il rischio di complicanze e la durata del tempo di degenza si riducono significativamente [37].

Nel caso in cui il supporto nutrizionale orale non sia in grado di garantire un'effettiva copertura dei bisogni, la nutrizione artificiale enterale e parenterale sono le strategie più indicate nel trattamento della malnutrizione. Qualora le condizioni lo consentano, è da preferire la nutrizione enterale (NE) che può essere utilizzata come modalità esclusiva di nutrizione, in aggiunta all'alimentazione per os o in combinazione alla nutrizione parenterale. Nel 53% dei casi tale trattamento è in grado di rallentare il calo ponderale e la perdita di massa magra. La via di somministrazione, così come le modalità ed i tempi devono essere programmate sulla base delle condizioni del paziente, delle patologie presenti e della durata prevista del trattamento.

Infine, per alcuni pazienti la nutrizione enterale costituisce l'unica ed efficace terapia per aumentare i fabbisogni energetici per prevenire o trattare la malnutrizione.

Malnutrizione per eccesso

L'obiettivo della prescrizione dietetica nell'obesità è la riduzione ponderale ad un livello in cui vi sia un miglioramento dello stato di salute e soprattutto una diminuzione delle comorbidità ad essa associate. La pianificazione di un programma dietetico adeguato deve scaturire da un esame clinico necessario per valutare il grado di obesità e l'eventuale presenza di patologie concomitanti (diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemie, cardiopatie ecc.) [37].

La restrizione energetica è fondamentale per la riduzione del peso e le diete bilanciate ipocaloriche sono un approccio terapeutico razionale nell'obesità. Il trattamento dell'obesità non può prevedere solamente la restrizione calorica o quella di specifici macronutrienti, infatti, il programma dovrà comprendere una variazione della scelta dei cibi, del comportamento alimentare e dello stile di vita. Il primo traguardo della diminuzione di peso è dell'ordine del 10% del peso iniziale in sei mesi di trattamento.

Il quantitativo calorico che deve essere fornito al soggetto va calcolato utilizzando le calorie utili per far fronte alle necessità energetiche giornaliere in base al peso ideale ed al livello di attività fisica (LaF) e sottraendo non meno di 500 Kcal. La restrizione calorica induce in linea generale una perdita di peso media pari a 250-750g/settimana, anche se tale perdita può variare in relazione all'attività fisica. Una restrizione calorica moderata di 500 kcal/die comporterà una perdita di circa 500 g/settimana e quindi di circa 25 Kg in 12 mesi. Diete fortemente ipocaloriche (800-1000 Kcal) non sono da consigliare ed il loro utilizzo deve essere ristretto a particolari circostanze in cui sia necessario un rapido decremento del peso. Programmi dietetici marcatamente ipocalorici possono indurre disidratazione, carenze di sodio, potassio, calcio, vitamine ed altri elementi essenziali; sono possibili fenomeni di ipotensione ortostatica correlati soprattutto alla deplezione dei volumi circolanti. Le diete a ristretto regime calorico che ambiscono ad ottenere perdite di peso dell'ordine di circa 10-15 Kg in 15 giorni sono irrazionali, sbilanciate e dannose per la salute del paziente.

Una corretta distribuzione dei pasti è essenziale per il controllo dell'apporto calorico del paziente: la terapia dietetica dovrà prevedere una ripartizione in 3 pasti principali al giorno. Praticare attività fisica regolarmente induce un aumento della spesa energetica, minimizza la perdita di massa magra, riduce il rischio cardiovascolare e consente di mantenere a lungo termine il calo ponderale.

CAPITOLO 3.

STUDIO SPERIMENTALE

3.1 Scopo dello studio

Come descritto, la malnutrizione è una condizione frequentemente associata alla fibrosi polmonare idiopatica. È dimostrato che l'ottimizzazione dello stato nutrizionale possa essere considerata, alla pari di un trattamento non farmacologico, nel migliorare la prognosi e la QoL dei pazienti. Nonostante ciò, nelle Linee Guida internazionali non viene fatta menzione ad un approccio standardizzato di gestione degli aspetti nutrizionali di questi pazienti.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di evidenziare e caratterizzare la presenza di alterazioni dello stato nutrizionale in una coorte di pazienti affetti da IPF in trattamento antifibrotico con nintedanib e di valutare se un programma nutrizionale personalizzato potesse essere di beneficio nel ridurre gli effetti collaterali associati alla terapia, nell'aumentare la compliance farmacologica e nel prevenire e/o correggere un eventuale stato di malnutrizione per eccesso o per difetto.

3.2 Materiali e metodi

3.2.1. Disegno dello studio

Il nostro studio è interventistico prospettico e monocentrico.

3.2.2. Selezione dei pazienti

Abbiamo selezionato i pazienti afferenti all'ambulatorio delle "pneumopatie infiltrative diffuse" della SOD di Pneumologia" affetti da fibrosi polmonare idiopatica diagnosticata sulla base di criteri clinico-radiologici-istologici, in terapia farmacologica con nintedanib, che lamentavano intolleranza gastrointestinale al farmaco e/o che mostrassero segni di malnutrizione per eccesso o per difetto.

Criteri di inclusione:

1. Paziente affetto da fibrosi polmonare idiopatica;
2. Paziente in trattamento con nintedanib;
3. Paziente con effetti collaterali gastrointestinali o malnutrito;
4. Paziente che ha dato il consenso dell'utilizzo dei dati a fine di ricerca.

Criteri esclusione:

1. Paziente con IPF in trattamento con nintedanib ben tollerato e non malnutrito
2. Paziente che ha negato il consenso al trattamento dei dati.

3.2.3. Procedure

I pazienti sono stati chiamati in “SOD di Dietetica e Nutrizione Clinica” in cui sono stati sottoposti a valutazione dello stato nutrizionale. Per ognuno dei 12 pazienti è stata creata una cartella clinica contenente i seguenti dati:

- Informazioni anagrafiche: data di nascita, età, sesso;
- Informazione antropometriche: peso, altezza, IMC (Kg/m^2), circonferenza addominale, circonferenza del braccio;
- Informazioni relative all'alimentazione: anamnesi alimentare, frequenza di assunzione degli alimenti, presenza di allergie o intolleranze alimentari;
- Informazioni cliniche:
 - età alla diagnosi
 - fumo (soggetto non fumatore/fumatore attualmente o in passato)
 - anamnesi familiare
 - anamnesi fisiologica: alterazione dell'alvo (si/no), calo ponderale, pressione arteriosa
 - sintomatologia riferita
 - anamnesi patologica prossima e remota
 - attività lavorativa
 - attività fisica (mai, 2-3 volte la settimana, tutti i giorni)
 - trattamento farmacologico in atto.

Compilata la cartella clinica, i dati sono stati utilizzati per elaborare una dieta personalizzata.

Per stimare il fabbisogno energetico, per sesso e classi di età, è stata utilizzata l'equazione di Schofield per la stima del metabolismo basale corretta per livelli di attività fisica (LaF) che comprendono un intervallo compreso tra un profilo sedentario e un profilo a marcato impegno motorio.

Età	Maschi	Femmine
30-59 anni	$(11,47 \times \text{Peso} + 873,1)$ Kcal	$(8,13 \times \text{Peso} + 845,6)$ Kcal
≥ 60 anni	$(11,71 \times \text{Peso} + 587,1)$ Kcal	$(9,08 \times \text{Peso} + 658,5)$ Kcal

Tabella 8. Equazione di Schofield per il calcolo del metabolismo basale.

Livello di attività fisica		
Leggero: 1.45	Moderato: 1.60	Pesante: 1.75

Tabella 9. LaF per il calcolo del fabbisogno energetico giornaliero, questo coefficiente viene moltiplicato per il metabolismo basale.

Caratteristiche delle diete:

A partire dal fabbisogno energetico, è stata elaborata una dieta personalizzata per la problematica nutrizionale in atto in ogni singolo paziente:

- a ridotto contenuto di scorie e priva di lattosio per il trattamento della diarrea in quanto effetto collaterale più frequente indotto dalla terapia
- ipercalorica per i pazienti sottopeso;
- normocalorica per il paziente normopeso;
- ipocalorica per i pazienti sovrappeso ed obesi;
- iposodica per i pazienti con ipertensione;
- dieta a scarso contenuto di alimenti controindicati nel reflusso gastroesofageo.

È da notare che in un singolo paziente possono essere state adottate più strategie dietetiche in base ai problemi manifestati, perciò le singole tipologie di dieta non sono fra loro mutuamente esclusive.

Al piano dietetico sono stati affiancati schemi semplificativi riportanti:

- lista degli alimenti da evitare e da assumere al fine di contrastare la diarrea;

- azioni comportamentali da poter eseguire nei confronti dei sintomi da RGE e per la disgeusia;
- consigli per agevolare i pazienti nelle scelte alimentari;
- metodi di cottura più idonei da eseguire;
- frequenza di assunzione settimanale degli alimenti;
- frequenza dei pasti

Consegnata la dieta, per ogni paziente sono stati fissati 2 appuntamenti di controllo a distanza di 4/6 settimane l'uno dall'altro. Nei controlli sono stati valutati i seguenti parametri:

- stato di salute;
- peso, IMC, circonferenza addominale e del braccio;
- alvo, sintomatologia;
- compliance al trattamento dietetico.

Nelle visite di controllo abbiamo analizzato i pazienti sulla base delle loro caratteristiche nutrizionali e abbiamo condotto le analisi per singoli sottogruppi piuttosto che per il campione totale poiché gli obiettivi nutrizionali risultavano differenti.

Tutti i pazienti durante il periodo dello studio hanno assunto probiotici privi di glutine ogni giorno, preferibilmente al mattino a stomaco vuoto o la sera prima di coricarsi al fine di correggere la disbiosi indotta dai farmaci e dalla patologia.

In tutti gli incontri di controllo è stato chiesto ai pazienti di esprimere un giudizio (negativo, neutro, positivo) in merito al piano nutrizionale seguito.

3.3. Risultati

3.3.1. Caratteristiche del campione

Sono stati selezionati e contattati 15 pazienti candidabili affetti da IPF in terapia con nintedanib, 3 non hanno dato disponibilità al follow-up per motivi personali, pertanto 12 sono stati arruolati e sottoposti a valutazione nutrizionale.

L'età media del campione in studio è risultata essere di 71.1 anni. 7/12 (58,3%) non sono mai stati fumatori, 4/12 (33%) fumatori in passato e 1/12 (8,3%) attualmente fumatori.

6/12 (50%) non praticavano attività fisica, mentre 4/12 (33%) solamente 2-3 volte la settimana e 2/12 (17%) quotidianamente. 6/12 (50%) ha riferito un calo ponderale dall'inizio del trattamento con nintedanib che è stato in media di 11 Kg-anno.

Nel nostro campione, 10/12 (83%) erano maschi, 2/12 (17%) femmine. 6/12 (50%) ha riferito di avere un alvo diarroico, 3/12 (25%) disgeusia, 5/12 (41%) iposmia, 4/12 (33%) disgeusia e iposmia, 3/12 (25%) ipertensione, 2/12 (17%) reflusso gastro esofageo. Le caratteristiche del campione totale sono sintetizzate nella tabella 10a.

Caratteristiche del campione totale (N=12, 100%)	
Sesso	
• maschile	10 (83%)
• femminile	2 (17%)
Età media	71,1 anni
Diarrea	6 (50%)
Disgeusia	3 (25%)
Iposmia	5 (41%)
Disgeusia e iposmia	4 (33%)
Ipertensione arteriosa	3 (25%)
Reflusso gastroesofageo	2 (17%)
BMI (Kg/m ²):	
• <18.5	3(25%)
• 18.5-24.99	1 (8,3%)
• 25-29.99	7(58,3%)
• ≥ 30	1 (8,3%)

Tabella 10a. Caratteristiche del campione totale.

Il campione è stato suddiviso in classi di BMI: 3/12 (25%) erano sottopeso, 1/12 (8,3%) normopeso, 7/12 (58,3%) sovrappeso, 1/12 (8,3%) obeso.

Nel sottogruppo con IMC<18.5 1/1 (100%) erano maschi, con età media di 71 anni. 1/3 (33%) ha riferito diarrea, 1/3 (33%) disgeusia, 1/3 (33%) iposmia, 1/3 (33%) disgeusia e iposmia.

Nel sottogruppo con IMC 18.5-24.99 1/1 (100%) erano femmine con età media di 77 anni, 1/1 (100%) ha riferito diarrea, 1/1 (100%) reflusso gastroesofageo.

Nel sottogruppo con IMC 25-29,99 6/7 (85%) erano maschi, 1/7 (15%) femmine, età media 69,3 anni. 3/7 (43%) hanno riferito diarrea, 3/7 (43%) disgeusia, 3/7 (43%) iposmia,

1/7 (25%) disgeusia e iposmia, 2/7 (28,5) ipertensione arteriosa, 1/7 (15%) reflusso gastroesofageo

Nel sottogruppo con IMC ≥ 30 1/1 (100%) erano maschi con età media di 79 anni. 1/1 (100%) ha riferito diarrea e 1/1 (100%) ipertensione arteriosa.

Le caratteristiche dei singoli sottogruppi suddivisi per IMC sono sintetizzate nella tabella 10b.

Caratteristiche del sottogruppo sottopeso (IMC<18.5)	
Sesso	
• maschile	3(100%)
• femminile	0
Età media	71 anni
Diarrea	1 (33%)
Disgeusia	1 (33%)
Iposmia	1 (33%)
Disgeusia e iposmia	1 (33%)
Caratteristiche del sottogruppo normopeso (IMC18.5-24.99)	
Sesso	
• maschile	0
• femminile	1 (100%)
Età	77 anni
Diarrea	1 (100%)
Disgeusia	0
Iposmia	0
Reflusso gastroesofageo	1 (100%)
Caratteristiche del sottogruppo sovrappeso (IMC 25-29,99)	
Sesso	
• maschile	6 (85%)
• femminile	1 (15%)
Età	69,3 anni
Diarrea	3 (43%)
Disgeusia	3 (43%)
Iposmia	3 (43%)
Disgeusia e iposmia	1 (25%)
Ipertensione arteriosa	2 (28,5%)
Reflusso gastroesofageo	1 (15%)
Caratteristiche del sottogruppo obeso (IMC ≥ 30)	

Sesso	
• maschile	1 (100%)
• femminile	0
Età	79 anni
Diarrea	1 (100%)
Iperensione arteriosa	1 (100%)

Tabella 10b. caratteristiche dei sottogruppi.

3.3.2 Caratteristiche delle diete:

Le caratteristiche delle diete che abbiamo impostato sono risultate come descritte di seguito e sintetizzate nelle tabelle 11, 12, 13, 14, 15, 16:

- modicamente iperlipidiche 12/12 (100%);
- scarso residuo prive di lattosio 6/12 (50%);
- ipercaloriche 3/12 (25%);
- normocaloriche 1/12 (8,3%);
- ipocaloriche 8/12 (66%);
- iposodiche 3/12 (25%);
- per reflusso gastroesofageo 2/12 (17%).

Dal momento che i lipidi hanno un quoziente respiratorio inferiore ai carboidrati che possono produrre sovraccarico respiratorio e anche in relazione alla problematica diarroica associata alla terapia con nintedanib, abbiamo strutturato programmi nutrizionali personalizzati tutti modicamente iperlipidici (29% delle calorie totali).

Dieta modicamente iperlipidica		
Protidi	Lipidi	Glucidi
70,6 g (18,4%)	49,6 g (29%)	207 g (51,6%)

Tabella 16. Composizione bromatologica media di tutte le diete.

Dieta a scarso residuo				
Protidi	Lipidi	Glucidi	Fibra insolubile	Fibra solubile
68g (18,5%)	49,5g (28,5%)	202g (53%)	12g	4 g

Tabella 11. Composizione bromatologica media della dieta a scarso residuo seguita da 6 pazienti.

Dieta ipercalorica				
Protidi	Lipidi	Glucidi	Fibra insolubile	Fibra solubile
79g (18,3%)	86g (30,3%)	232g (51%)	13,3g	5 g

Tabella 12. Composizione bromatologica media della dieta ipercalorica seguita da 3 pazienti.

Dieta normocalorica				
Protidi	Lipidi	Glucidi	Fibra insolubile	Fibra solubile
76 g (19%)	50 g (30%)	192 g (49%)	7 g	3g

Tabella 13. Composizione bromatologica media della dieta normocalorica a scarso residuo seguita da 1 paziente.

Dieta ipocalorica			
Protidi	Lipidi	Glucidi	Kcal
64g (18,3%)	47g (29,5%)	202g (52%)	1450

Tabella 14. Composizione bromatologica media della dieta ipocalorica seguita da 8 pazienti.

Dieta iposodica	
Sodio 840 mg	Sale (NaCl) 2,1 g

Tabella 15. Quantitativo medio di sodio e di cloruro di sodio nella dieta iposodica seguita da 3 pazienti.

3.3.2. Valutazione degli outcome

Dei 12 pazienti inizialmente valutati, 4 pazienti non hanno seguito il piano dietetico proposto quindi non vi è stata la possibilità di valutarli longitudinalmente in quanto ai risultati ma solamente come dati di prevalenza al basale in termini di malnutrizione ed effetti collaterali nei pazienti con IPF in trattamento con nintedanib.

Tutti i pazienti con diarrea (100%) hanno riferito una riduzione delle scariche giornaliere; nei pazienti sottopeso si è verificato un incremento ponderale medio mensile di 0,75 Kg, nei pazienti in sovrappeso si è registrata una perdita media mensile di 2,1 Kg mentre per il paziente obeso di 4 Kg. Inoltre, i pazienti con disgeusia hanno dichiarato di aver avuto benefici nel seguire i consigli forniti per contrastare questo sintomo, anche i pazienti con sintomi da reflusso gastroesofageo hanno riportato miglioramenti (tabella 17).

Nelle 16 visite di controllo abbiamo ottenuto 2 volte la valutazione negativa, 2 volte neutra e 12 volte positiva nell'essersi attenuti alla dieta. Pertanto, nell'75% dei casi il paziente ha ritenuto positivo il proprio approccio nei confronti del piano dietetico personalizzato seguito.

Sintomo	t 0	t 2
Diarrea	12/12 100%	0/12 (0%)
IMC sottopeso 2/12	18,25 ± 0,21	19,05 ± 0,07 *
IMC sovrappeso 4/12	26,47 ± 1,86 2	25,54 ± 1,74 **
IMC obeso 1/12	30,82 ± 0	28,06 ± 0 ***
Disgeusia	3/12 (25%)	0/12 (0%)
Reflusso gastroesofageo	2/12 (17%)	0/12 (0%)

Tabella 17. Tabella riassuntiva degli outcome registrati in tutti i pazienti.

*statisticamente significativo ($P < 0.05$)

**non statisticamente significativo (4 pz)

*** non statisticamente significativo (1 pz)

3.4. Discussione e conclusioni

4.4.1 Sintesi dei risultati

Tutti i pazienti hanno beneficiato del trattamento dietetico personalizzato: il 100% di chi all'inizio dello studio riferiva alvo diarroico ha avuto una riduzione delle scariche giornaliere limitando la necessita di sospendere e/o correggere il dosaggio del nintedanib; i pazienti malnutriti hanno implementato il loro stato nutrizionale registrando un aumento medio dell'IMC, i pazienti sovrappeso ed obesi hanno ridotto l'IMC medio; il 60% dei pazienti ha riferito di essersi attenuto alla terapia farmacologica senza dover ridurre il dosaggio del farmaco per contrastare gli effetti collaterali durante lo studio.

Tutti pazienti hanno tratto beneficio del piano dietetico intrapreso.

3.4.2. Discussione

La fibrosi polmonare idiopatica è una patologia per la quale la complessità delle problematiche in ciascun paziente richiede un approccio multidisciplinare. Lo scopo di questo studio è stato quello di dimostrare se la valutazione dello stato nutrizionale unita ad un programma nutrizionale personalizzato, in pazienti con IPF in trattamento con nintedanib, fosse efficace al fine di prevenire e/o correggere eventuali stati di malnutrizione. La nostra coorte di pazienti era in trattamento con nintedanib, che ha fra gli effetti collaterali principali la diarrea che oltre ad influenzare negativamente la QoL del paziente può richiedere la riduzione temporanea del dosaggio o la sospensione del farmaco. Il nostro studio dimostra che, in linea con la letteratura, le problematiche nutrizionali sono frequenti nei pazienti con IPF, soprattutto qualora in terapia con nintedanib e che il trattamento nutrizionale personalizzato è efficace nel prevenire e/o correggere uno stato di malnutrizione e per garantire il prosieguo della terapia farmacologica antifibrotica che altrimenti non sarebbe stata rispettata a causa degli effetti collaterali che induce.

Questo studio ha la rilevanza di sottolineare che l'approccio integrato e multidisciplinare è essenziale nel trattamento di questi pazienti. Infatti, come si è visto, una dieta personalizzata sulle esigenze nutrizionali del singolo paziente rappresenta un'efficace terapia non farmacologica a supporto di quella farmacologica. Al fine di valutare l'impatto del trattamento nutrizionale personalizzato sulla patologia polmonare nei pazienti in trattamento con antifibrotico, stiamo programmando uno studio caso-controllo in cui il

campione dei casi seguirà anche una terapia dietetica personalizzata rispetto a quello dei controlli che seguirà solamente la terapia antifibrotica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
2. Luba Nalysnyk, Javier Cid-Ruzafa, Philip Rotella, Dirk Esser. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *European Respiratory Review* 2012 21: 355-361.
3. Documento AIPO-SIMeR sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica. Documento congiunto dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR) 2015; 30: s.
4. Han, MeiLan K, et al. "Lung Microbiome and Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Analysis of the COMET Study." *The Lancet Respiratory Medicine*, 2, no. 7, 2014, 548–556.
5. Fuggetta, Francesco. "La Fibrosi Polmonare Idiopatica e Il Ruolo Del Reflusso Gastroesofageo." *Osservatorio Malattie Rare*, 15 Sept. 2015.
6. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thor Soc* 2006;3:293-8.
7. Chad K. Oh,¹ Lynne A. Murray,² and Nestor A. Molfino. Smoking and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulmonary Medicine* 2012, 808260.
8. Monso E, Tura JM, Marsal M, et al. Mineralogical microanalysis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Environ Health* 1990;301:1015-7.
9. M Yonemaru, I Kasuga, H Kusumoto, A Kunisawa, H Kiyokawa, S Kuwabara, Y Ichinose, K Toyama. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 1997 10: 2040-2045.
10. Gribbin JI, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006 Nov;61:980-5.
11. M. K. Han, S. Murray, C. D. Fell, K. R. Flaherty, G. B. Toews, J. Myers, T. V. Colby, W. D. Travis, E. A. Kazerooni, B. H. Gross, F. J. Martinez. Sex differences in

physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 2008 31: 1183-1188.

12. Raghu G1, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:810-6.

13.Sgalla G, Iovene B, Calvello M et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory Research* 2018; 19 :32.

14.Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V.Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema.*Transl Res.* 2013;162:156-73.

15.Garcia CK. Idiopathic pulmonary fibrosis: update on genetic discoveries.*Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:158-62.

16.Leslie KO.Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *ArchPathol Lab Med.* 2012; 136:591-600.

17. Chilosi M1, Poletti V, Zamò A, Lestani M, Montagna L, Piccoli P, Pedron S, Bertaso M, Scarpa A, Murer B, Cancellieri A, Maestro R, Semenzato G, Doglioni C. AberrantWnt/beta-catenin pathway activation in idiopathicpulmonaryfibrosis. *Am J Pathol.* 2003; 162:1495-502.

18.Juan Shi, Feng Li, Meihui Luo,Jun Weiland Xiaoming Liu. Distinct Roles of Wnt/ β -Catenin Signaling in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 3520581.

19.Vyshedskiy A, Alhashem RM, Paciej R, Ebril M, Rudman I, Fredberg JJ, Murphy R. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles.*Chest.* 2009;135:156-164.

20.Schulze K. Management of idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease.* 2013;30S:33-6.

21.Karthik Gnanapandithan,a,Joel H. Popkin, RamprakashDevadoss and Kevin Martind. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: A long term relationship. *Respir Med Case Rep.* 2016; 17: 40–43.

22. Agustí AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:219-25.
23. Chilosi M, Poletti V, Rossi A. The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? *Respir Res.* 2012; 13:3.
24. Brett Ley, Harold R. Collard, and Talmadge E. King Jr. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–440.
25. Moisés Selman, Carrillo, Andrea Estrada, et al. Accelerated Variant of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical Behavior and Gene Expression Pattern. *PLoS One* 2007; 2:e482.
26. Boon K, Bailey NW, Yang J et al. Molecular phenotypes distinguish patients with relatively stable from progressive idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *PLoS ONE* 2009; 4: e5134.
27. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, Poletti V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J.* 2003;22:821-6.
28. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009;136:10-15.
29. Giovanni Ferrara, Fabrizio Luppi, Surinder S. Biring, et al. Best supportive care for idiopathic pulmonary fibrosis: current gaps and future directions. *European Respiratory Review* 2018 27:170076.
30. Raghu G, Collard HR, Egan JJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
31. Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern. *Respir Res.* 2012;13:96.

32. U Costabel, Albera C, Behr J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in 2011: key updates on guidelines and therapeutics. *Respir Res.* 2013; 14(Suppl 1): S1.
33. Bendstrup E, Wuyts W, Alfaro T, Chaudhuri N, Cornelissen R, Kreuter M, Melgaard Nielsen K, Münster AB, Myllärniemi M1, Ravaglia C, Vanuytsel T, Wijsenbeek M. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events. *Respiration.* 2019;97:173-184.
34. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, Pelling K, Quaresima M, Lasky JA. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2015;16:116.
35. Tomassetti S1, Ruy JH, Gurioli C, et al. The effect of anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in real life practice. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30:121-7.
36. Rosalía Laporta Hernandez, Myriam Aguilar Perez, María Teresa Lázaro Carrasco, and Piedad Ussetti Gil. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Med Sci.* 2018; 6: 68.
37. Binetti, Paola, et al. *Manuale Di Nutrizione Clinica e Scienze Dietetiche Applicate.* Roma, Seu, 2006.
38. Giancarlo Vannozzi. *Lineamenti Di Dietoterapia e Nutrizione Clinica.* Roma, Il Pensiero Scientifico, 1998.
39. Stephane Jouneau, Mallorie Kerjouan, Chloe' Rousseau, et al. What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients? A cross-sectional study in a referral centre. *Nutrition* (2018), doi:<https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.12.008>.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio anzitutto la Dr.ssa Bonifazi, Relatrice di questa tesi, e la Dr.ssa Taus, Co-relatrice: senza il loro questa tesi non esisterebbe.

Desidero ringraziare Laura, Michela e Roberta che mi hanno aiutata, incoraggiata e supportata durante questi mesi