

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA  
Presidente Prof. Valerie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

**INSUFFICIENZA INTESTINALE CRONICA, DANNO OSSEO E  
DIETA: VALUTAZIONE DI UNA CASISTICA DI PAZIENTI  
ADULTI**

Relatore: Dott. Francesco Francini Pesenti  
Correlatrice: Dott.ssa Giulia Romanelli

Laureanda: Chiara Mattiello

Anno accademico 2021-2022



## INDICE

ABSTRACT.....	1
<b>CAPITOLO 1: INSUFFICIENZA INTESTINALE CRONICA .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Definizione .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Cause .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Epidemiologia .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4 Classificazione fisiopatologica.....</b>	<b>5</b>
1.4.1 La Sindrome dell'intestino corto.....	6
<b>1.5 Conseguenze e complicanze.....</b>	<b>8</b>
1.5.1 Malassorbimento, disidratazione e diarrea.....	8
1.5.2 Infezioni .....	10
1.5.3 Malattia epatica associata a insufficienza intestinale (IFALD).....	10
1.5.4 Insufficienza renale e calcoli renali di ossalato di calcio .....	11
1.5.5 Sovracrescita batterica intestinale (SIBO) e acidosi D-lattica .....	12
1.5.6 Malattia metabolica dell'osso (MBD).....	13
<b>1.6 Trattamento .....</b>	<b>13</b>
1.6.1 Gestione dietetica e integratori alimentari.....	14
1.6.2 Terapia medica .....	19
1.6.3 Terapia chirurgica .....	20
<b>CAPITOLO 2: ALTERAZIONI DELL'OMEOSTASI SCHELETRICA NELL'INSUFFICIENZA INTESTINALE CRONICA.....</b>	<b>23</b>
<b>2.1 Il turnover osseo .....</b>	<b>23</b>
2.1.1 Marcatori biochimici del turnover osseo.....	24
<b>2.2 Danno osseo.....</b>	<b>25</b>
<b>2.3 Fattori di rischio .....</b>	<b>26</b>
2.3.1 Osteoporosi primaria.....	27
2.3.2 Osteoporosi secondaria .....	28
<b>2.4 Ruolo dei micronutrienti nella salute dell'osso.....</b>	<b>28</b>
<b>2.5 Danno osseo e insufficienza intestinale cronica .....</b>	<b>32</b>
<b>2.6 Diagnosi.....</b>	<b>34</b>

<b>2.7 Prevenzione</b> .....	35
2.7.1 Abitudini alimentari e integrazioni.....	36
2.7.2 Attività fisica.....	41
2.7.3 Gestione della nutrizione parenterale.....	42
<b>2.8 Trattamento farmacologico</b> .....	42
<b>CAPITOLO 3: LO STUDIO</b> .....	47
<b>3.1 Obiettivo dello studio</b> .....	47
<b>3.2 Materiali e metodi</b> .....	47
<b>3.4 Risultati</b> .....	53
3.4.1 Stato nutrizionale.....	53
3.4.2 Danno osseo.....	54
3.4.3 Apporto di nutrienti tramite l'alimentazione orale.....	56
3.4.4 Apporto totale di nutrienti.....	60
3.4.5 Esami ematochimici.....	63
3.4.6 Attività fisica.....	65
3.4.7 Terapia anti-riassorbimento.....	66
DISCUSSIONE.....	67
CONCLUSIONI.....	71
APPENDICE.....	73
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	75
RINGRAZIAMENTI.....	79

## ABSTRACT

L'insufficienza intestinale è un'insufficienza d'organo, causata da malattie congenite o acquisite, caratterizzata dalla riduzione della funzione intestinale al di sotto del minimo necessario per garantire un adeguato assorbimento di macronutrienti e/o acqua ed elettroliti. Una possibile complicanza dell'insufficienza intestinale è l'alterazione dell'omeostasi scheletrica, condizione che predispone il soggetto allo sviluppo di rachitismo, osteomalacia e osteoporosi.

La patogenesi delle complicanze ossee nell'insufficienza intestinale è multifattoriale e comprende il malassorbimento di micronutrienti che giocano un ruolo chiave nella mineralizzazione ossea (calcio, fosforo, magnesio, vitamine liposolubili), la perdita di bicarbonati, la sovracrescita batterica intestinale e una ridotta attività fisica.

**OBIETTIVO:** Tramite questo studio ci si pone l'obiettivo di indagare la presenza di alterazioni dell'omeostasi scheletrica in un campione di pazienti adulti con insufficienza intestinale cronica e analizzare la possibile correlazione tra la loro insorgenza e gli introiti alimentari individuali.

**MATERIALI E METODI:** Il campione oggetto di studio è composto da n.17 soggetti adulti con insufficienza intestinale cronica afferenti all'ambulatorio multidisciplinare dedicato dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. I pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione dello stato nutrizionale, all'esecuzione degli esami ematochimici utili per la valutazione dell'assetto osseo e ad una densitometria ossea.

Inoltre, è stata loro richiesta la compilazione di un diario alimentare al fine di analizzare gli effettivi apporti giornalieri di nutrienti, inclusi quelli assunti sia tramite l'utilizzo di integratori alimentari, supplementi nutrizionali orali e/o nutrizione parenterale di supporto.

**RISULTATI:** Sulla base dello stato nutrizionale (criteri GLIM 2018) i pazienti sono risultati per il 40% (n.7) in buono stato nutrizionale e il restante 60% (n.10) in una condizione di malnutrizione (moderato o grave).

La riduzione della densità minerale ossea (osteopenia/osteoporosi) è stata riscontrata nell'85% dei pazienti ed è stata rilevata più frequente in coloro che presentavano un basso BMI ( $<20 \text{ kg/m}^2$ ), uno scarso apporto alimentare di vitamina D (rispetto all'assunzione raccomandata da RDA) e un'alterazione dei livelli sierici di fosfato, magnesio, vitamina D e paratormone.

CONCLUSIONE: L'alterazione dell'omeostasi scheletrica è una complicanza che deve essere considerata in tutti i soggetti con insufficienza intestinale cronica, specialmente in coloro che presentano un grave malassorbimento, in quanto correlata ad elevati costi sanitari e sociali.

Nel nostro campione, a causa della patologia di base, le integrazioni alimentari atte al soddisfacimento dei fabbisogni nutrizionali sono risultate parzialmente efficaci nel contrastare le perdite dei micronutrienti malassorbiti, i quali giocano un ruolo chiave nella patogenesi del danno osseo.

Per questo motivo, non solo la patologia ossea va prevenuta tramite un adeguato supporto nutrizionale, ma va anche trattata grazie all'intervento di uno specialista dedicato.

## CAPITOLO 1: INSUFFICIENZA INTESTINALE CRONICA

### 1.1 Definizione

L'insufficienza intestinale (*Intestinal Failure, IF*) è definita come "la riduzione della funzione intestinale al di sotto del minimo necessario per l'assorbimento di macronutrienti e/o acqua ed elettroliti, tale che è necessaria un'integrazione endovenosa per mantenere la salute e/o la crescita".(Pironi et al. 2015)

Questa rara insufficienza d'organo è classificabile, sulla base funzionale, nelle seguenti tipologie:

IF di tipo I: rappresenta la forma acuta della patologia che generalmente si manifesta in ambito perioperatorio, in seguito ad interventi di chirurgia addominale e/o in associazione a patologie critiche.

In queste occasioni, una nutrizione parenterale di supporto di breve durata può essere utile al fine di sostenere il paziente dal punto di vista nutrizionale fino a quando la funzionalità intestinale non viene completamente recuperata.

Essa è dunque una condizione transitoria, che necessita di un supporto nutrizionale fino a quando non si ha la completa remissione della patologia che l'ha scatenata.

L'IF di tipo II: riguarda una condizione acuta più prolungata che spesso si verifica in pazienti metabolicamente instabili, che richiedono cure multidisciplinari complesse e supplementazione endovenosa per alcune settimane o mesi.

L'IF di tipo III: rappresenta la condizione cronica dell'insufficienza intestinale.

Si manifesta in pazienti metabolicamente stabili, come risultato di patologie benigne o maligne che richiedono resezioni intestinali multiple.

Questa tipologia di pazienti possono necessitare di un supporto nutrizionale endovenoso per mesi, oppure anni, a causa delle problematiche relative all'assorbimento dei nutrienti che derivano dalla fase post-chirurgica. (Pironi et al. 2015).

L'IF è una condizione che può impattare in maniera importante sulla qualità di vita dell'individuo soprattutto nei casi di irreversibilità della patologia, la cui gravità può essere valutata in base al livello di dipendenza dalla nutrizione parenterale (volume infuso e apporto energetico giornaliero).

La reversibilità della patologia è legata sia all'anatomia del paziente (intesa come lunghezza intestinale residua e presenza di continuità o meno con il colon), sia all'adattamento intestinale spontaneo che segue la fase chirurgica.

Quest'ultimo processo è caratterizzato da un adattamento strutturale, finalizzato ad aumentare l'area di assorbimento dei nutrienti a livello intestinale, ed un adattamento funzionale che ha lo scopo di rallentare lo svuotamento gastrico al fine di favorire così i processi assorbitivi.

Queste modifiche a livello della mucosa possono avere una durata variabile, solitamente di 1-2 anni e, sebbene siano un processo spontaneo, possono essere favorite dall'alimentazione, infatti, la presenza di nutrienti nel lume intestinale, la secrezione dei succhi pancreatici e biliari e degli ormoni intestinali stimolano questo processo. (Massironi et al. 2020)

A supporto dell'adattamento intestinale, esistono anche alcuni farmaci, utilizzati secondo criteri specifici, che hanno lo scopo di favorire la crescita della mucosa attraverso un incremento dell'altezza dei villi e della profondità delle cripte.

## **1.2 Cause**

Le principali cause responsabili della patogenesi dell'insufficienza intestinale risiedono in tutte quelle condizioni patologiche che, per essere risolte, necessitano di una resezione intestinale, come: disturbi della motilità intestinale, ischemia intestinale, neoplasie (spesso correlate a ostruzioni intestinali, fistole, perforazioni), morbo di Crohn e complicanze chirurgiche.

Nella popolazione adulta, è stato riportato un alto rischio di sviluppare IF quando vi è un intestino tenue inferiore a 35 cm con anastomosi digiuno-ileale e colon intatto, intestino tenue inferiore a 60 cm con anastomosi digiunocolica o intestino tenue inferiore a 115 cm con digiunostomia terminale.

Esistono però anche cause patologiche che non sono correlate ad una resezione intestinale, come nel caso della linfangectasia: raro disturbo caratterizzato da una malformazione del sistema linfatico che ostacola il drenaggio della linfa, con conseguente malassorbimento di chilomicroni e lipoproteine. («Linfangectasia intestinale - Disturbi gastrointestinali» s.d.)



### 1.3 Epidemiologia

La prevalenza dell'insufficienza intestinale cronica non è nota e i dati a disposizione sono frutto di analisi che si basano sul numero di pazienti in nutrizione parenterale domiciliare grazie ai quali, in Europa, si stima una prevalenza compresa tra le 5 e le 80 persone per milione di abitanti l'anno e un'incidenza tra le 7,7 e le 15 persone per milione di abitanti l'anno (il 10% in età pediatrica). (Pironi et al. 2018)

### 1.4 Classificazione fisiopatologica

Le principali condizioni fisiopatologiche che possono favorire lo sviluppo di insufficienza intestinale sono le seguenti:

1. Intestino corto: è la maggiore causa di insufficienza intestinale cronica.  
Può insorgere a seguito di estese resezioni chirurgiche o malattie congenite che interessano l'intestino tenue.
2. Fistola intestinale: comunicazione anomala che interessa il tratto gastrointestinale. Nella maggior parte dei casi si forma a causa di lesioni intestinali correlate a complicanze chirurgiche oppure in maniera spontanea, soprattutto in caso di morbo di Crohn. (Pironi et al. 2015)
3. Dismotilità intestinale: disturbi della propulsione del contenuto intestinale in assenza di lesioni ocludenti che determinano intolleranza all'alimentazione orale o enterale e un inappropriato apporto nutrizionale.  
Il disturbo può coinvolgere una o più zone del tratto gastrointestinale, in particolare a livello dell'intestino tenue.  
La forma permanente del disturbo è chiamata pseudo-ostruzione intestinale cronica (CIPO) e, nella maggior parte dei casi, viene definita come un processo neuropatico caratterizzato dalla compromissione della peristalsi, con conseguente disfagia, reflusso gastroesofageo, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea e perdita di peso involontaria. (Gabbard e Lacy 2013)

4. Ostruzione meccanica: anomalia fisica dell'intestino di origine benigna o maligna che impedisce la nutrizione orale o per via enterale.
5. Malattia estesa della mucosa del tenue: malattia caratterizzata dalla presenza di mucosa intestinale intatta ma inefficiente, che determina una riduzione dell'assorbimento dei nutrienti e/o la perdita di nutrienti attraverso la mucosa intestinale e, conseguentemente, un mancato soddisfacimento dei fabbisogni nutrizionali dell'individuo. (Pironi et al. 2015)

#### 1.4.1 La Sindrome dell'intestino corto

La causa più frequente di insufficienza intestinale nella popolazione adulta è la Sindrome dell'Intestino Corto (Short Bowel Syndrome, SBS), patologia rara che può insorgere come conseguenza di una resezione intestinale estensiva, difetti congeniti gastrointestinali o altre patologie caratterizzate da una riduzione della superficie assorbente intestinale.

È definito intestino corto un intestino residuo < 150-200 cm di lunghezza, condizione che impedisce il corretto assorbimento di macronutrienti, micronutrienti ed acqua.

L'esatta epidemiologia della patologia non è nota, ma si stima un'incidenza di circa due persone per milione l'anno ed una prevalenza di 20 persone per milione l'anno. (Pironi et al. 2018)

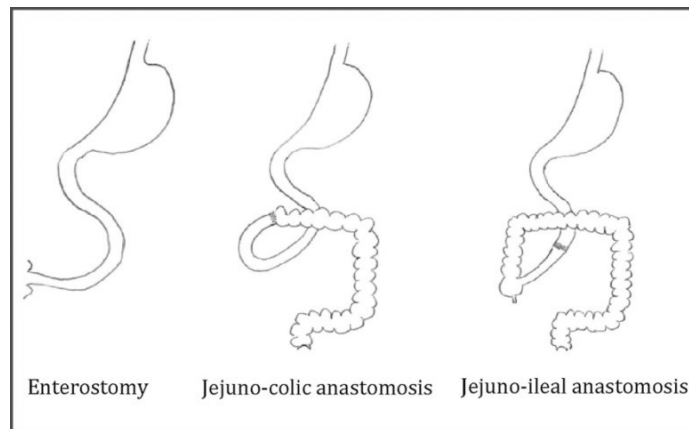
La Sindrome dell'Intestino Corto è classificabile in tre sottotipi anatomici:

Tipo1: digiunostomia finale (SBS-J) con resezione di gran parte dell'intestino (dal tenue al colon) e confezionamento di digiunostomia.

Tipo 2: anastomosi digiunocolica (SBS-JC) caratterizzata dalla rimozione dell'ileo, della valvola ileocecale e parte del colon, con successiva anastomosi che interessa più frequentemente il colon sinistro;

Tipo 3: anastomosi digiuno-ileale con valvola ileo-cecale e colon intatto in continuità (SBS-JIC)

Figura 1 Tipi di sindrome dell'intestino corto secondo il montaggio anatomico (Billiauws et al. 2018)



Le cause più comuni di SBS negli adulti in ordine decrescente sono correlate a: infarto mesenterico secondario a ischemia arteriosa o venosa (35,8% dei casi), morbo di Crohn (nel 29% dei casi), enterite da radiazioni (9,7% dei casi), complicanze chirurgiche (7,8%), poliposi adenomatosa familiare (4,1% dei casi) e volvolo. (de Dreuille et al. 2021)

La principale conseguenza della patologia è una marcata riduzione della superficie di assorbimento intestinale, aspetto che si correla con un accelerato svuotamento gastrico, soprattutto nel caso dei liquidi, un'ipersecrezione di acido a livello dello stomaco ed una riduzione del tempo di transito intestinale.

Queste condizioni predispongono a molteplici rischi nutrizionali come squilibri idro-elettrolitici, malnutrizione e deficit di micronutrienti specifici come calcio, magnesio, potassio, zinco e di vitamina B12. (Billiauws et al. 2018)

Oltre all'insufficienza intestinale, i pazienti con SBS sono esposti ad un aumentato rischio di ulcera peptica, colelitiasi, litiasi renale ed encefalopatia D-lattica.

La gravità e la prognosi della sindrome dell'intestino corto dipendono dalla sua causa, dalla lunghezza dell'intestino residuo, dal tipo di montaggio anatomico e, in modo particolare, dalla continuità del colon con il restante intestino tenue.

La conservazione della valvola ileo-ciecale ha un ruolo fondamentale nel frenare lo svuotamento gastrico, così da favorire i processi assorbitivi e aumentare le probabilità di svezzamento del paziente dalla Nutrizione Parenterale (NP).

## 1.5 Conseguenze e complicanze

### 1.5.1 Malassorbimento, disidratazione e diarrea

La principale conseguenza associata ad un'ampia resezione intestinale risiede nella sindrome da malassorbimento, la cui gravità è correlata al sito di resezione, all'integrità dell'intestino rimanente, alla continuità o meno con il colon e alla presenza della valvola ileocecale. (Billiauws et al. 2018)

La perdita di un'area estesa dell'ileo è responsabile del malassorbimento di lipidi e vitamine liposolubili (A, D, E, K), con conseguente steatorrea e carenza di vitamina B12.

La perdita della valvola ileocecale è invece responsabile dell'aumentato della velocità del transito gastrointestinale, ipersecrezione gastrica e dumping syndrome a causa della perdita dei segnali ormonali di feedback negativo.

Ciò fa sì che il passaggio dei nutrienti nel tratto intestinale sia più veloce, con conseguente ridotta miscelazione dei nutrienti con la bile ed i succhi pancreatici ed un contatto con la mucosa intestinale insufficiente per permettere un adeguato assorbimento.

L'alterata motilità intestinale e la perdita della valvola ileocecale si correlano anche con un aumentato rischio di reflusso di batteri dalla zona colica ed una crescita eccessiva di batteri a livello intestinale, i quali contribuiscono al peggioramento del malassorbimento, tramite il consumo di nutrienti come la vitamina B12, e della steatorrea. (Bielawska e Allard 2017; de Dreuille et al. 2021)

Inoltre, la resezione del colon, sede in cui avviene il principale assorbimento di sodio e acqua, favorisce la comparsa di disidratazione grave che può associarsi alla comparsa di insufficienza renale acuta o cronica. (Pironi 2016)

I soggetti con sindrome da intestino corto sono dunque esposti ad un importante rischio di alterazioni idro-elettrolitiche, denutrizione e carenza di micronutrienti.

La malnutrizione è definita come un'alterazione funzionale e strutturale dell'organismo dovuta allo squilibrio tra i fabbisogni nutrizionali, gli introiti e l'utilizzazione dei nutrienti.

La malnutrizione è strettamente correlata alla riduzione della capacità assorbitiva intestinale secondaria alla rimozione chirurgica dell'intestino tenue o della sua perdita di funzione.

A causa delle problematiche relative al malassorbimento dei nutrienti, acqua ed elettroliti, questi pazienti possono subire un grave calo ponderale che si associa anche a disidratazione e diarrea.

Quest'ultimo sintomo risulta essere il più fastidioso per il paziente, non solo ha un impatto negativo sulla sua qualità di vita, ma, se molto importante, può anche essere pericoloso per la vita stessa.

Per evitare un declino dello stato nutrizionale, questi pazienti dovrebbero essere seguiti dal punto di vista clinico da un team multidisciplinare che comprenda anche figure specializzate nell'ambito nutrizionale.

Il team multidisciplinare è definito dall'European Partnership for Action Against Cancer-EPAAC "un'alleanza tra tutte le professioni mediche e sanitarie che si occupano di una specifica malattia, il cui approccio terapeutico è guidato dalla volontà di giungere a decisioni cliniche condivise basate sull'evidenza, e di coordinare la somministrazione delle cure in ogni momento del processo terapeutico, incoraggiando i pazienti a essere parte attiva in questo percorso di cura".

L'obiettivo terapeutico è quello di garantire al paziente un adeguato supporto sia energetico che idroelettrolitico, favorendo così il mantenimento dell'equilibrio emodinamico, fondamentale nella prevenzione dell'ipovolemia e del danno ad altri organi a causa dell'ipoperfusione.

Un'ulteriore serie di complicanze sono invece attribuibili alla nutrizione parenterale che, seppur sia fondamentale per tutti quei pazienti che attraverso l'assunzione orale non riescono a soddisfare le loro esigenze nutrizionali, a lungo termine può essere associata a diverse problematiche quali lo sviluppo di infezioni, problemi legati al catetere o all'accesso venoso, malattie di fegato o altre complicanze metaboliche.

### 1.5.2 Infezioni

Le infezioni del flusso sanguigno, le più comuni da parte di batteri Gram-positivi, sono una complicanza potenzialmente grave della terapia nutrizionale per via venosa, in quanto responsabili del 70% dei ricoveri ospedalieri per i pazienti con NP.

I fattori di rischio sono correlati alla scelta del tipo di dispositivo e del sito di inserimento, ma anche alla mancanza di una corretta formazione del paziente e dei suoi caregivers sulla gestione del catetere, l'inadeguata igiene delle mani nel momento della sua manipolazione e la mancata disinfezione del sito d'uscita. (Massironi et al. 2020; Bielawska e Allard 2017)

Altre complicanze, meno comuni, relative al catetere sono l'occlusione, a causa di depositi di fibrina o di lipidi contenuti nella sacca, oppure lo spostamento o la rottura del catetere stesso, entrambe situazioni che ne richiedono la sostituzione.

### 1.5.3 Malattia epatica associata a insufficienza intestinale (IFALD)

Altra complicanza che possono presentare i pazienti con nutrizione parenterale di lunga durata risiede nella malattia epatica associata a insufficienza intestinale (IFALD), condizione caratterizzata dalla presenza di steatosi epatica, steatoepatite o colestasi intraepatica che si presentano in assenza di una patologia epatica parenchimale primitiva, fattori epatotossici o ostruzione biliare.

Il rischio della sua insorgenza è maggiore tanto più è la durata della nutrizione parenterale, nonostante L'ESPEN sottolinei che il danno epatico non è attribuibile esclusivamente alla NP, ma anche ad altri fattori associati alla patologia.

La patogenesi dell'IFALD è multifattoriale e si correla ad un aumento della permeabilità intestinale conseguente all'atrofia della mucosa per mancanza di alimentazione per via orale o enterale, all'alterazione della circolazione enteropatica degli acidi biliari e al cambiamento del microbiota intestinale causato da una eccessiva crescita batterica. (Massironi et al. 2020)

In particolare il danno epatico è favorito da una nutrizione parenterale iperlipidica (acidi grassi omega-6 superiori a 1 g/kg/die), iperglicemia cronica, carenza di acidi

grassi essenziali e aminoacidi (colina, taurina, carnitina), digiuno prolungato o grave malnutrizione.

La mancanza della stimolazione della cistifellea indotta dall'assunzione orale può favorire anche la comparsa di calcoli biliari a livello della colecisti e delle complicanze ad essi associati ossia colecistite, ostruzione della via biliare, colangite da infezione batterica e pancreatite acuta.

In tutti i pazienti che presentano l'IFALD è necessario un continuo monitoraggio dell'evoluzione della patologia, la quale può progredire verso un'insufficienza epatica terminale con necessità di trapianto di fegato.

Indicazioni ESPEN per la prevenzione dell'IFALD:

1. Prevenire qualsiasi focolaio infettivo/infiammatorio (in particolare l'infezione del flusso sanguigno correlata al catetere e la crescita eccessiva di batteri nell'intestino tenue);
2. Conservare il più possibile la lunghezza dell'intestino tenue e mantenere il colon in continuità durante le procedure chirurgiche;
3. Mantenere l'alimentazione orale/enterale;
4. Evitare l'infusione continua e preferire la somministrazione ciclica della NP;
5. Evitare la sovralimentazione in NP;
6. Limitare la dose di emulsioni di grassi per via endovenosa a base di soia a meno di 1 g/kg/giorno negli adulti.

#### 1.5.4 Insufficienza renale e calcoli renali di ossalato di calcio

I soggetti con insufficienza intestinale sono anche a rischio di sviluppare ossaluria e nefrolitiasi, condizioni associate al malassorbimento lipidico.

L'ossalato, la forma ionizzata dell'acido ossalico, in parte viene prodotto dal metabolismo epatico e in parte introdotto nell'organismo grazie a fonti alimentari quali verdure a foglia, noci, tè e frutta ricca in vitamina C.

In condizioni di normalità, solamente il 5-15% dell'ossalato alimentare viene assorbito in quanto tende a legarsi con il calcio a livello intestinale per poi essere eliminato tramite le feci.

Nei soggetti con insufficienza intestinale, gli acidi grassi non assorbiti tendono a legarsi con il calcio, riducendo la sua disponibilità a livello del lume intestinale.

L'ossalato, non riuscendo a coniugarsi con il calcio, rimane così nella sua forma libera e passa attraverso il colon per essere assorbito e filtrato dal rene.

A livello renale l'ossalato in eccesso si lega al calcio e determina una sovrasaturazione urinaria di ossalato di calcio, condizione che favorisce la formazione di cristalli che possono depositarsi sul parenchima renale causando nefrolitiasi da ossalato e nefropatia ostruttiva progressiva. (Demoulin et al. 2022)

La gestione dei pazienti con iperossaluria avviene tramite regime dietetico a ridotto contenuto di ossalati, elevata assunzione di liquidi, citrato di potassio per correggere l'acidosi metabolica, se presente, e carbonato di calcio per via orale, utile per legare l'ossalato nel lume intestinale. (Massironi et al. 2020)

#### 1.5.5 Sovracrescita batterica intestinale (SIBO) e acidosi D-lattica

La crescita eccessiva di batteri ( $>10^5$  CFU/mL) nell'intestino tenue è un fenomeno patologico che si instaura a causa di una compromissione dei sistemi protettivi come la secrezione gastrica acida, la corretta motilità del piccolo intestino, la funzionalità della valvola ileocecale, la secrezione pancreatica e biliare e l'immunità della mucosa.

I sintomi che può manifestare sono aspecifici e comprendono diarrea, vomito, dolore addominale, gonfiore, crampi, perdita di peso e intolleranza all'alimentazione.

Il test non invasivo più comunemente utilizzato per la diagnosi di SIBO è il test del respiro (Breath Test) che si effettua dopo assunzione di una soluzione di lattulosio o glucosio. (McGrath, Pitt, e Bines 2019)

Nel contesto della sovracrescita batterica può avere origine la produzione, a livello del microbiota intestinale, di acido D-lattico, enantiomero dannoso dell'acido lattico con effetto neurotossico per l'organismo.

Questo composto ha origine dalla fermentazione, da parte di batteri gram-positivi, dei carboidrati non digeriti, soprattutto zuccheri semplici, che arrivano a livello del colon. Questa fermentazione dà origine ad elevate quantità di acidi organici che vanno ad abbassare il pH sanguigno, con possibile insorgenza di acidosi metabolica.



L'acidosi D-lattica può manifestarsi con confusione episodica, iperpernea, vertigini, mal di testa, comportamento aggressivo e perdita di memoria. (Pohanka 2020)

La terapia si basa sull'utilizzo di sostanze che hanno un effetto nel ridurre l'acidosi come l'assunzione di bicarbonato di sodio, oppure, nei casi più gravi, può essere necessario il ricorso al trattamento dialitico.

Il trattamento dietetico in caso di acidosi consiste nella restrizione dei carboidrati alimentari, in particolare degli zuccheri semplici, e nel loro frazionamento nella giornata in modo tale da limitare il picco post-prandiale dei livelli sierici di D-lattato. (Massironi et al. 2020)

#### 1.5.6 Malattia metabolica dell'osso (MBD)

Con malattia metabolica dell'osso si intende un'alterazione dell'omeostasi scheletrica, con conseguente riduzione della densità minerale ossea, che può favorire l'insorgenza di rachitismo, osteomalacia o osteoporosi.

La riduzione della densità minerale ossea può verificarsi in assenza di una manifestazione clinica o presentarsi con dolore osseo (generalmente dolore all'anca e alla schiena), compressione vertebrale o fratture a livello delle ossa lunghe o vertebrali, assieme ad altre deformità. (Allan e Lal 2020b)

Nei soggetti con insufficienza intestinale cronica il danno osseo può essere correlato all'utilizzo di NPT di lunga durata, al ridotto assorbimento di nutrienti, in particolare dei grassi e delle vitamine liposolubili (come la vitamina D), e ad una esposizione inadeguata alla luce solare. (Massironi et al. 2020)

### 1.6 Trattamento

Il trattamento di prima scelta nell'insufficienza intestinale cronica consiste in delle modifiche dietetiche e nell'utilizzo di farmaci e/o integratori alimentari che puntano a migliorare e favorire l'assorbimento intestinale dei nutrienti e, di conseguenza, ridurre le perdite idriche.

Lo scopo è quello di rendere il paziente indipendente dalla nutrizione parenterale, riducendo così il rischio di complicanze e migliorando la sua qualità di vita.

La presenza di un team multidisciplinare formato da una serie di specialisti tra cui medici, infermieri, dietisti, psicologi/psichiatri, farmacisti e radiologi interventisti, che accompagni il soggetto nel suo percorso di cura, è fondamentale per una gestione di successo della patologia al fine di ridurre il rischio di complicanze associate e, più in generale, la mortalità del soggetto. (Pironi et al. 2018)

#### 1.6.1 Gestione dietetica e integratori alimentari

La prima fase, di tipo acuto, che segue l'intervento chirurgico di asportazione di parte dell'intestino tenue, ha una durata di circa 3-4 settimane durante le quali si assiste a importanti perdite idroelettrolitiche associate a diarrea, disidratazione e malassorbimento. (Massironi et al. 2020)

In questa fase è molto importante supportare il paziente dal punto di vista nutrizionale fornendo un'adeguata supplementazione idroelettrolitica e calorica.

Il supporto nutrizionale, nella maggior parte dei casi, avviene tramite accesso venoso centrale con somministrazione prevalentemente notturna al fine di favorire una buona qualità di vita ai pazienti.

Questo tipo di nutrizione ha lo scopo di garantire la completa copertura dei fabbisogni nutrizionali che risultano molto elevati a causa del malassorbimento e spesso non riescono ad essere soddisfatti tramite la sola alimentazione orale.

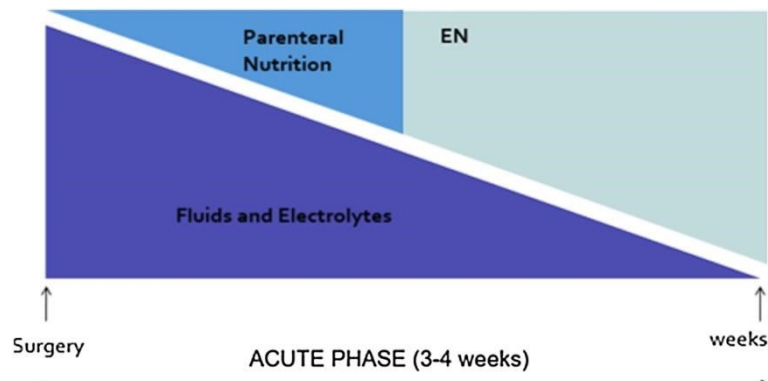
Il volume e le calorie fornite tramite NPT dipenderanno dal fabbisogno energetico stimato del paziente, dalla severità del malassorbimento in correlazione con gli apporti orali e dal fabbisogno di liquidi ed elettroliti.

Con la riduzione delle perdite fecali, dovrebbe essere tenuta in considerazione il passaggio ad una nutrizione enterale, la quale ha effetti positivi nel promuovere l'adattamento intestinale principalmente mediante tre meccanismi:

1. Stimolazione dell'iperplasia della mucosa attraverso il contatto diretto con le cellule epiteliali;
2. Stimolazione della secrezione dell'ormone trofico gastrointestinale;
3. Stimolazione della produzione di secrezioni trofiche pancreato-biliari.

I nutrienti assunti per via enterale/orale non solo prevengono l'atrofia della mucosa, ma anche la perdita della funzione di barriera e aiutano a preservare la sua l'immunità. (Olieman e Kastelijn 2020)

Figura 2 Gestione schematica della fase di adattamento della sindrome da intestino corto (Massironi et al. 2020)



Nei due/tre successivi all'intervento si assiste ad un adattamento intestinale fisiologico caratterizzato da cambiamenti morfologici e funzionali dell'epitelio intestinale tra cui ispessimento della parete intestinale, iperplasia della mucosa del piccolo intestino e aumento della profondità delle cripte, con lo scopo di migliorare la capacità assorbente intestinale e minimizzare le perdite.

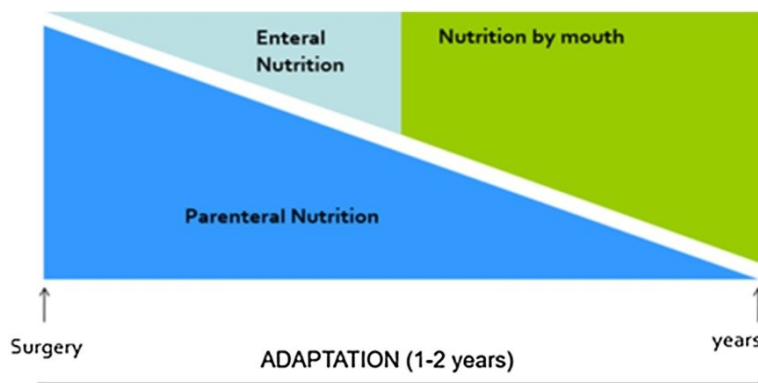
Questi cambiamenti sono stimolati dai nutrienti intraluminali e dalle secrezioni pancreatico-biliari e sono altamente variabili e unici per ciascun paziente.

Grazie a questo processo fisiologico, anche la Nutrizione Parenterale nell'arco del tempo subisce delle modifiche in linea con le aumentate capacità assorbitive intestinali che, in alcuni pazienti, permettono la completa sospensione dalla nutrizione artificiale.

In alcuni casi il malassorbimento è però così importante che rende impossibile svezzare completamente il paziente dalla NPT, per questo può essere utilizzata come terapia di supporto all'alimentazione orale, modulata secondo le necessità individuali, al fine di evitare il declino dello stato nutrizionale del soggetto.

La probabilità di svezzare un paziente dalla NPT con la combinazione di un adattamento intestinale spontaneo, consulenza dietetica e terapia convenzionale dipende dalla lunghezza, integrità e anatomia dell'intestino residuo in continuità.

Figura 3 Gestione schematica della fase di adattamento della sindrome da intestino corto (Massironi et al. 2020)



Al fine di favorire il processo di adattamento intestinale è dunque essenziale che i pazienti siano incoraggiati ad assumere alimenti per via orale.

Dal punto di vista dietetico è consigliabile il ricorso ad una dieta ipercalorica e ricca in proteine, preferendo il consumo di alimenti in forma solida.

Pasti dovrebbero essere preferibilmente di piccolo volume e frazionati nell'arco della giornata, limitando il consumo di zuccheri semplici e di grassi alimentari, soprattutto in chi presenta un'importante steatorrea, in modo da ridurre il carico iperosmolare, ottimizzare l'assorbimento dei nutrienti e fornire volume per la produzione fecale.

Nei soggetti con resezione dell'intestino tenue e gran parte dell'ileo possono esserci gravi problemi di malassorbimento lipidico con presenza di steatorrea.

Questo è dovuto al mancato assorbimento dei sali biliari, la cui funzione principale è quella di solubilizzare i grassi ingeriti e le vitamine liposolubili, facilitandone l'assorbimento.

In questo caso i pazienti possono trarre beneficio da una dieta a ridotto contenuto di grassi basata su una limitazione nel consumo di condimenti, latticini da latte intero, prodotti caseari, tagli più grassi di carne, prodotti da forno conditi, salse, alcolici e dolci in generale.

I prodotti più ricchi in grassi sono però anche i più calorici, per questo la loro limitazione può instaurare nel soggetto un deficit calorico di tipo involontario.

Per ovviare ciò è utile il ricorso agli MCT, trigliceridi a media catena che si differenziano da quelli a catena lunga perché più piccoli, sia in termini di dimensioni che di peso molecolare, e in grado di sciogliersi nei liquidi.

Gli MCT non necessitano dei sali biliari per la loro emulsione e sono fonti di energia prontamente disponibili perché non hanno bisogno del legame con la carnitina per entrare nel mitocondrio.

È comunque da considerare che sono grassi saturi, dunque il loro utilizzo non deve essere abusato, ma se parte di un'alimentazione varia possono dare un beneficio nella riduzione della steatorrea.

I pazienti portatori di ileo o colostomia dovrebbero seguire una dieta povera di scorie al fine di contrastare la diarrea e evitare l'ostruzione della stomia stessa, con un consumo limitato di lattosio perché di norma scarsamente tollerato.

Va privilegiato il consumo di prodotti naturalmente privi di scorie come carne, pesce, cereali e prodotti da forno raffinati ed il consumo latticini delattosati.

La frutta fresca e oleosa, la verdura, i cereali integrali e i legumi vanno invece limitati.

È bene evitare anche alimenti che stimolano o irritano il tratto gastrointestinale come preparazioni speziate e piccanti, caffè, tè, cioccolato, bevande alcoliche, cibi e snack fritti, alimenti e bevande troppo caldi o troppo freddi, che possono accelerare il transito intestinale peggiorando la diarrea, e l'utilizzo di dolcificanti artificiali in quanto possono avere proprietà lassative.

I pazienti predisposti alla formazione di calcoli renali di ossalato di calcio dovrebbero garantire un'adeguata idratazione giornaliera in quanto la diluizione dell'urina riduce la probabilità di precipitazione delle sostanze in essa presenti.

Inoltre, dovrebbero seguire una dieta a basso contenuto di ossalati, in modo da ridurre la loro biodisponibilità a livello intestinale, povera in grassi, in modo tale da ridurre l'assorbimento intestinale dell'ossalato, e con un adeguato introito di calcio che, legando l'ossalato, ne riduce la quota libera. (Demoulin et al. 2022)

È di fondamentale importanza evidenziare che tutti i consigli dietetici vanno personalizzati sulla base delle necessità e della tolleranza del paziente.

Devono essere sempre evitate restrizioni dietetiche non giustificate che possono favorire la malnutrizione.

## Apporto idrico

Al fine di evitare squilibri idro-elettrolitici è fondamentale assicurare una corretta idratazione tramite il consumo di acqua o bevande reidratanti a piccoli sorsi nell'arco della giornata, preferibilmente lontano dai pasti per non velocizzare il transito intestinale e peggiorare così le scariche fecali.

Questa raccomandazione è molto importante soprattutto per i portatori di ileostomia o digiunostomia dove la mancanza del colon, sede in cui avviene il principale assorbimento di acqua e minerali, predispone ad un elevato numero di perdite idriche.

Le soluzioni reidratanti possono anche essere preparate in maniera casalinga tramite l'aggiunta in 1 L di acqua di 3,5 g cloruro di sodio, 2,5 g bicarbonato di sodio, 1,5 g di cloruro di potassio e 20 g di glucosio, come suggerito dall'OMS.

## Integratori alimentari

A causa delle problematiche riguardanti l'assorbimento dei nutrienti, che si riflettono in abbondanti perdite fecali o tramite stomia, i soggetti con insufficienza intestinale sono esposti a carenze vitaminiche (soprattutto delle vitamine liposolubili per il mancato assorbimento dei sali biliari e della vitamina B12) e di sali minerali (come deficit di zinco, calcio, potassio e magnesio).

Al fine di prevenire stati carenziali, è necessario un monitoraggio periodico dei livelli sierici di questi micronutrienti, soprattutto degli ioni, il cui deficit può essere associato a sintomi neuro-muscolari, aritmie cardiache, confusione mentale e, nelle forme gravi, a convulsioni che possono portare anche alla morte del soggetto.

La carenza della vitamina B12 è comune in coloro che non possiedono un ileo intatto, luogo dove avviene l'assorbimento del complesso tra vitamina B12 e fattore intrinseco. Questa vitamina è necessaria per la formazione e la maturazione dei globuli rossi e per la sintesi del DNA.

La sua carenza è associata a un'anemia caratterizzata da globuli rossi più grandi del normale (macrocitici) e globuli bianchi anomali.

I sintomi caratteristici dell'anemia sono pallore, debolezza, affaticamento e, nelle forme più gravi, respiro affannoso, vertigini e frequenza cardiaca accelerata. («Carenza di vitamina B12 - Disturbi alimentari» s.d.).

La carenza viene trattata con integratori di vitamina B12, per via orale o tramite iniezione intramuscolare, fino a quando il suo livello non rientra nei valori di normalità.

Anche la carenza di magnesio è comune nei soggetti con intestino corto.

Il meccanismo patogenetico primario riguarda il suo malassorbimento, sia a causa di perdite a livello dell'ileo distale e del colon destro, sia a causa della sua chelazione con gli acidi grassi non assorbiti nel lume intestinale, che ne determinano una ridotta disponibilità.

I bassi livelli sierici di questo minerale compromettono la secrezione e la funzione del PTH, ormone secreto dalle ghiandole paratiroidi che gioca un ruolo chiave nel rimodellamento osseo. (Massironi et al. 2020)

### 1.6.2 Terapia medica

Nei soggetti con insufficienza intestinale cronica, per contrastare l'ipersecrezione gastrica acida, che risulta correlata ad un aumento delle perdite sia fecali che tramite stomia, è raccomandato l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica.

Ipersecrezione acida gastrica non solo ha un effetto positivo nell'aumentare la velocità di svuotamento gastrico, ma può anche denaturare gli enzimi pancreatici e compromettere la funzione dei sali biliari, peggiorando ulteriormente il malassorbimento. (Pironi et al. 2016a)

Gli antagonisti del recettore H2 e gli inibitori di pompa protonica giocano dunque un ruolo importante nel favorire i processi assorbitivi.

La riduzione delle perdite di acqua ed elettroliti può anche essere favorita dall'utilizzo di farmaci antidiarroici, tenendo però in considerazione i loro possibili effetti collaterali a livello del SNC e la dipendenza che può essere associata.

Per il trattamento della crescita eccessiva di batteri a livello intestinale (SIBO), che a sua volta può peggiorare la diarrea, è utile il ricorso alla terapia antibiotica orale.

Al fine di ridurre la dipendenza della nutrizione parenterale, ai pazienti con intestino corto possono essere proposta l'assunzione di fattori trofici tra cui: GLP-1, GLP-2, ormone della crescita e ocreotide (analogo della somatostatina).

Attualmente, il trattamento farmacologico con effetto trofico più utilizzato nell'insufficienza intestinale cronica riguarda l'utilizzo di Teduglutide, un analogo

ricombinante del peptide glucagone-simile 2 umano (GLP-2) che viene fisiologicamente secreto dalle cellule L intestinali.

Questo farmaco è noto per incrementare il flusso di sangue intestinale e portale, inibire la secrezione acida gastrica e ridurre la motilità intestinale.

Inoltre, si è visto efficace nel preservare l'integrità della mucosa intestinale promuovendo la riparazione e la normale crescita dell'intestino attraverso l'incremento dell'altezza dei villi e della profondità delle cripte.

Queste modifiche strutturali e funzionali della mucosa si riflettono nel miglioramento dell'assorbimento di macronutrienti ed elettroliti e nella diminuzione della escrezione di fluidi e nutrienti attraverso lo stomaco.

Dato l'effetto trofico del farmaco, non si può escludere la sua associazione con un aumentato rischio di sviluppo di neoplasie dell'intestino tenue e/o del colon, soprattutto in coloro sottoposti ad un trattamento di lunga durata.

Per questo motivo, prima di iniziare il trattamento, ciascun paziente dovrebbe essere sottoposto ad una colonscopia di controllo con eventuale esportazione di polipi, se presenti, e nel tempo dovrebbero essere programmati controlli periodici, tramite colonscopie di controllo, al fine di monitorare il paziente durante il trattamento. (Kocoshis et al., s.d.)

### 1.6.3 Terapia chirurgica

Nei pazienti con enterostomia dovrebbe essere valutata la possibilità di ripristino della continuità digestiva al fine di ottimizzare l'uso del circuito digerente.

Di particolare importanza risulta essere il ripristino della continuità tra intestino tenue e colon, che permetterebbe di ridurre sia le perdite idriche, e quindi il rischio di disidratazione, sia la dipendenza dalla nutrizione parenterale e le complicanze ad essa associate. (Billiauws et al. 2018)

È stato riportato che la lunghezza minima dell'intestino tenue per l'indipendenza dalla NPT risulta essere di 35 cm in SBS-JIC, 60 cm in SBS-JC e 115 cm in SBS-J, a condizione che l'intestino residuo sia sano. (Pironi et al. 2018)

In tutti i pazienti che possiedono una lunghezza intestinale che rende impossibile lo svezzamento dall'NPT sono state proposte due tipologie di manovre chirurgiche.



La prima è finalizzata all'aumento della superficie intestinale tramite un allungamento dell'intestino che viene effettuato a costo di una diminuzione del suo calibro, quindi praticabile solamente in caso di intestino tenue dilatato.

La seconda punta a rallentare il transito intestinale tramite la divisione, inversione e anastomosi antiperistaltica di un segmento dell'intestino tenue.

Per massimizzare la sua efficacia, questo segmento antiperistaltico deve essere costruito il più distalmente possibile.

La lunghezza ideale del segmento dovrebbe essere di circa 10 cm poiché un segmento più corto è associato a una ridotta efficacia mentre un segmento più lungo può causare disturbi funzionali oclusivi.

Il segmento antiperistaltico rallenta il transito intestinale e quindi migliora l'assorbimento dei macronutrienti, riducendo così il grado di dipendenza dal'NPT. (Billiauws et al. 2018)

Nei pazienti in cui la riabilitazione chirurgica non è possibile, il trapianto intestinale rappresenta l'unica opzione terapeutica, soprattutto in caso di sviluppo di complicanze gravi per la vita correlate all'NPT.

Esistono 3 tipi principali di trapianti intestinali:

1. Innesti intestinali isolati;
2. Innesti combinati di fegato e intestino;
3. Innesti multiviscerali (oltre a fegato ed intestino, possono includere innesti di reni e del complesso stomaco/pancreaticoduodenale).

I trapianti combinati di fegato e intestino vengono eseguiti per trattare l'insufficienza intestinale cronica associata a malattia epatica irreversibile indotta dall'NPT.

I trapianti multiviscerali sono invece raccomandati per i pazienti con gravi disturbi della motilità intestinale, tumori localmente aggressivi privi di metastasi e importanti lesioni addominali. (Rhoda et al. 2010)



## **CAPITOLO 2: ALTERAZIONI DELL'OMEOSTASI SCHELETRICA NELL'INSUFFICIENZA INTESTINALE CRONICA**

### **2.1 Il turnover osseo**

Nell'arco della vita si assiste ad un processo continuo di rimodellamento osseo caratterizzato da due attività opposte: il riassorbimento dell'osso vecchio da parte degli osteoclasti e la formazione di nuova matrice ossea da parte degli osteoblasti.

Queste due attività sono svolte in modo accoppiato, infatti, la dissoluzione della matrice ossea determina la formazione di una cavità di riassorbimento che viene poi riempita dagli osteoblasti tramite la sintesi di nuova matrice.

Per una corretta mineralizzazione ossea è necessario che i processi di formazione e di riassorbimento siano in perfetto equilibrio, in caso contrario, si assiste ad una perdita di massa ossea e all'insorgenza di osteoporosi. (Szulc, Bauer, e Eastell 2021)

Le funzioni del rimodellamento osseo comprendono la sostituzione del vecchio osso e dei vecchi osteociti, il mantenimento dell'omeostasi del calcio e dell'equilibrio acido-base, nonché il rilascio di fattori di crescita incorporati nell'osso.

Durante l'infanzia e l'adolescenza l'osso subisce continui processi di rinnovamento e accrescimento, fino a quando non raggiunge l'assetto definitivo in termini di lunghezza e robustezza.

La quantità massima di osso accumulata in un individuo al termine della maturazione scheletrica, che si manifesta entro la fine della seconda o all'inizio della terza decade di vita, viene definito picco di massa ossea.

Nei dieci anni che seguono il picco, la massa ossea rimane stabile poiché i processi di rimodellamento osseo sono in equilibrio tra loro, consentendo così il mantenimento della massima densità raggiunta.

Al termine di questa decade, l'attività osteoclastica di assorbimento osseo inizia ad essere maggiore dell'attività osteoblastica e ciò determina una progressiva perdita della mineralizzazione ossea che si stima essere di - 0,3/-0,5 % l'anno.

Questa percentuale è anche maggiore nelle donne, dove raggiunge valori fino al -3/-5% l'anno nei primi 5-7 anni dall'inizio della menopausa a causa del crollo dell'attività ormonale, per poi decrescere. («Osteoporosi - Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo» s.d.)

### 2.1.1 Marcatori biochimici del turnover osseo

Il turnover osseo può essere valutato tramite l'analisi di alcuni marcatori biochimici specifici, suddivisi in marcatori di formazione ossea e marcatori di riassorbimento osseo. (Szulc, Bauer, e Eastell 2021).

Marcatori di formazione ossea:

1. Fosfatasi alcalina ossea (ALP): ectoenzima situato sulla superficie esterna della membrana cellulare degli osteoblasti.

È coinvolto nella mineralizzazione ossea per mezzo della sua azione sia a favore dell'idrolisi del pirofosfato (inibitore della mineralizzazione), sia a favore del deposito di idrossiapatite, il principale costituente minerale del tessuto osseo e dei denti.

2. Osteocalcina: proteina sintetizzata dagli osteoblasti, dipendente dalla vitamina K.

L'osteocalcina si trova incorporata nella matrice ossea, ma una frazione viene anche rilasciata nel sangue dove può essere misurata.

Alti livelli sierici di osteocalcina sono indicativi di elevato turnover osseo, sia in condizioni fisiologiche (pubertà) che patologiche.

3. Propeptidi di tipo I del procollagene (PICP e PINP):

Il collagene di tipo I è la proteina più abbondante dell'osso anche se non specifica, infatti viene sintetizzata da altri tessuti connettivi come la pelle ma, dato che negli altri distretti il suo metabolismo è più lento, il PICP e il PINP sierici derivano principalmente dall'osso.

Il PICP e il PINP vengono scissi durante la fase di formazione delle molecole di collagene di tipo I prima del loro assemblaggio in fibrille.

Si trovano circolanti nel sangue e la loro quantità è equivalente a quella di collagene depositato sulla matrice ossea.

Marcatori di riassorbimento osseo:

1. Fosfatasi acida plasmatica resistente al tartrato (TRACP5b): marker che riflette il numero di osteoclasti.  
Alti livelli rispecchiano condizioni patologiche caratterizzate da un aumentato riassorbimento osseo.
2. Piridinolina (PYD) e deossipiridinolina (DPD): molecole rilasciate nel sangue durante la fase di rottura del collagene reticolato maturo.  
Non sono riutilizzati durante la sintesi del collagene, infatti, vengono escreti nell'urina e il loro livello urinario è correlato con il turnover osseo.
3. Telopectidi della regione C-terminale (CTX-I) e N-terminale (NTX-I): prodotti peptidici di degradazione del collagene di tipo I.  
Possono essere misurati nelle urine, nel plasma e nel siero.

I marker di riassorbimento osseo mostrano un ritmo circadiano e ciò indica l'importanza di standardizzare il loro tempo di campionamento.

L'escrezione urinaria di PYD, DPD e quella dei telopeptidi reticolati hanno una variabilità diurna simile, raggiungono il picco nella seconda metà della notte e raggiungono il punto più basso nel pomeriggio. (Szulc, Bauer, e Eastell 2021)

## **2.2 Danno osseo**

Come anticipato nel capitolo precedente, una delle complicanze dell'insufficienza intestinale risiede nella malattia metabolica dell'osso, termine che include diverse condizioni di alterazione dell'omeostasi scheletrica, tra cui rachitismo, osteomalacia e osteoporosi. (Gatti et al. 2022).

Il rachitismo è una patologia scheletrica tipica dell'età infantile caratterizzata da un'insufficiente mineralizzazione delle placche epifisarie, condizione che può essere associata a cambiamenti architettonici e possibili deformità scheletriche, come ammorbidimento delle ossa del torace o protuberanza cranica.

Questa è una malattia molto comune nei paesi in via di sviluppo, dove la malnutrizione e le scarse condizioni igieniche, correlate a vomito e diarrea ricorrente, possono favorire la comparsa di deficit nutrizionali.

L'osteomalacia, definita anche "sindrome delle ossa molli", è una patologia che agisce tramite la sottrazione di minerali a livello osseo, rendendo le ossa più suscettibili a dolori, malformazioni e fratture.

Nell'osteomalacia la micro architettura ossea conserva un volume normale, ma ha un contenuto minerale insufficiente ed è caratterizzata dalla presenza al di sopra della norma di tessuto osteoide non calcificato. («Osteomalacia» s.d.)

L'osteoporosi, invece, è una malattia progressiva del metabolismo osseo che determina una riduzione nella densità minerale ossea e il deterioramento della sua struttura.

Lo stato osteoporotico può insorgere sia quando la formazione ossea è inadeguata (mancato raggiungimento del picco di massa ossea), sia quando il riassorbimento osseo è superiore rispetto alla sua formazione.

L'osteoporosi può essere un fenomeno locale o una condizione generalizzata e predispone il soggetto allo sviluppo di ossa fragili e a rischio di fratture per traumi minimi, comuni sono quelle dell'avambraccio, dell'anca e della colonna vertebrale. (Chang et al. 2016).

L'osteoporosi è classificabile in due tipologie: primaria e secondaria.

L'osteoporosi primaria è un processo para-fisiologico che può insorgere in modo spontaneo nell'epoca postmenopausale o in età senile, invece l'osteoporosi secondaria è un disturbo che può insorgere a seguito di patologie croniche o ad un utilizzo prolungato di determinati farmaci.

### **2.3 Fattori di rischio**

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di osteoporosi rientrano sia criteri modificabili, inerenti allo stile di vita del soggetto, sia criteri non modificabili che dipendono dalla genetica personale.

### 2.3.1 Osteoporosi primaria

I fattori di rischio modificabili che caratterizzano l'osteoporosi primaria sono: regime alimentare con scarso apporto di calcio e vitamina D, vita sedentaria, fumo di sigaretta e consumo eccessivo di alcol e caffeina.

Questi fattori possono influenzare dal 20% al 40% il picco di massa ossea dell'età adulta.

Tra i fattori di rischio non modificabili rientrano invece l'età, il sesso, la storia familiare positiva, la razza bianca o asiatica, la costituzione esile e la menopausa precoce. («Osteoporosi - Disturbi di ossa, articolazioni e muscoli» s.d.)

L'osteoporosi primaria di tipo 1 viene definita osteoporosi postmenopausale.

Questo periodo è associato ad una riduzione nella secrezione di estrogeni, ormoni coinvolti nel metabolismo osseo che promuovono la sintesi di calcitonina, favoriscono l'assorbimento intestinale di calcio e promuovono il suo assorbimento a livello renale.

Il danno osseo tende a comparire entro i primi vent'anni dall'inizio della menopausa, si stima essere riscontrabile nel 5-29% delle donne italiane con effetti particolarmente evidenti a livello della colonna vertebrale.

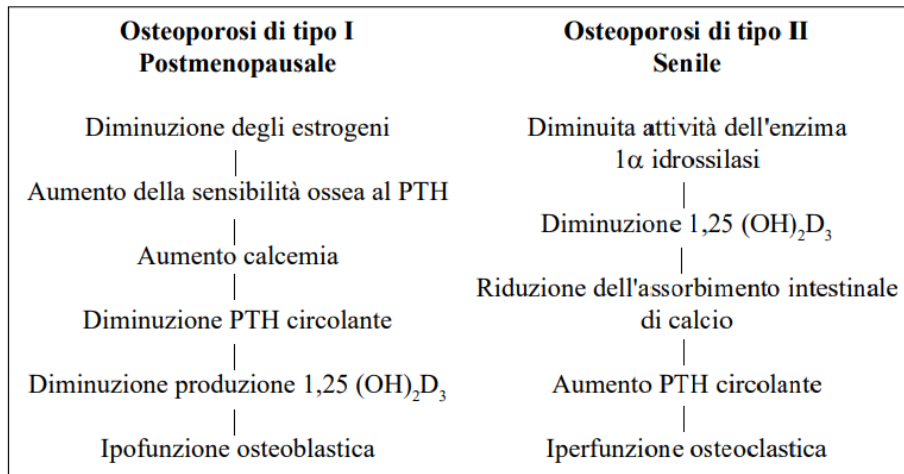
L'osteoporosi primaria di tipo 2 viene invece definita osteoporosi senile.

L'invecchiamento non è semplicemente correlato ad una riduzione della densità minerale ossea, ma anche ad un'alterazione della struttura scheletrica che favorisce il rischio di cadute e di fratture.

In questo caso la perdita di massa ossea interessa sia l'osso trabecolare sia il corticale, con rischio di fratture a livello della colonna vertebrale, delle ossa lunghe o del bacino.

La demineralizzazione ossea caratteristica dell'età senile colpisce entrambi i sessi e si stima interessare il 6% della popolazione ultrasessantenne in Italia. («C\_17\_pagineAree\_1464\_listaFile\_itemName\_0\_file.pdf» s.d.)

Figura 4 Rimodell-osseo.pdf



### 2.3.2 Osteoporosi secondaria

L'osteoporosi secondaria rispecchia l'incidenza delle condizioni cliniche a cui è associata come: ipogonadismo e malattie endocrino-metaboliche (sindrome di cushing, iperparatiroidismo...), malattie croniche anche di tipo infiammatorio (insufficienza renale cronica, artrite reumatoide...), malattie gastrointestinali (morbo di Crohn, celiachia), malattie neoplasiche e sindromi da malassorbimento.

L'entità del cambiamento nei livelli di densità minerale ossea dipende dalla gravità della patologia e dal tipo di trattamento e, normalmente, questa condizione si normalizza con il miglioramento dello stato clinico.

L'osteoporosi secondaria può essere associata anche all'utilizzo cronico di alcuni farmaci come progesterone, corticosteroidi, ormoni tiroidei, farmaci chemioterapici e farmaci anticonvulsivanti. («Osteoporosi - Disturbi di ossa, articolazioni e muscoli» s.d.).

### 2.4 Ruolo dei micronutrienti nella salute dell'osso

Le carenze nutrizionali giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'osteoporosi.

Il metabolismo osseo è strettamente correlato all'esercizio fisico e ai livelli ematici di calcio e vitamina D.



Un ruolo importante nel metabolismo osseo è svolto anche da alcuni elettroliti, come il magnesio, e vitamine, come la vitamina K.

La loro carenza può avere effetti negativi sulla salute dell'osso.

(Scaturro et al. 2022)

1. Calcio: Svolge un ruolo chiave nella contrazione muscolare, nella mineralizzazione ossea, nella trasmissione degli impulsi nervosi, nella regolazione del battito cardiaco e nell'equilibrio dei liquidi all'interno delle cellule.

È il mi minerale più abbondante dell'organismo umano e la maggior parte (99%) è depositato a livello del tessuto osseo sotto forma di idrossiapatite.

I cristalli di idrossiapatite di calcio giocano un ruolo chiave nell'aumentare la forza ossea tramite il loro legame con il collagene di tipo I, la principale proteina che compone la matrice ossea. (Chen, Hou, e Chen 2019).

L'1% rimanente si trova a livello plasmatico, la cui concentrazione è a stretto controllo ormonale da parte del paratormone, ormone secreto dalle ghiandole paratiroidi con funzione ipercalcemizzante, e dalla calcitonina, ormone con funzione ipocalcemizzante secreto dalle cellule parafollicolari della tiroide.

In caso di ipocalcemia il paratormone recluta il calcio aumentando il suo assorbimento a livello intestinale, stimolando l'attività degli osteoclasti per consentire la liberazione del calcio dalle ossa e riducendo la sua escrezione a livello urinario.

Il calcio proveniente da alimenti e integratori alimentari viene assorbito sia per trasporto attivo che per diffusione passiva attraverso la mucosa intestinale.

L'assorbimento netto di calcio alimentare raggiunge il 60% nei neonati e nei bambini, i quali hanno bisogno di quantità sostanziali per la formazione scheletrica.

Con l'aumento dell'età si assiste, invece, ad una diminuzione progressiva del suo assorbimento stimato in età adulta del 25%.

2. Vitamina D: favorisce l'assorbimento intestinale del calcio e interagisce con l'ormone paratiroideo per aiutare a mantenere l'omeostasi del minerale tra il sangue e le ossa.

I livelli sierici di vitamina D dipendono per l'80% dalla sua sintesi cutanea per mezzo dell'esposizione ai raggi UV e, nella percentuale restante, al suo apporto tramite l'alimentazione.

La vitamina sintetizzata a livello cutaneo deve subire due passaggi, uno a livello epatico e l'altro a livello renale, al fine di ottenere la sua attivazione. («Sintesi cutanea di vitamina D» s.d.).

Il livello sierico di 25-idrossivitamina D è considerato il miglior biomarcatore dello stato della vitamina D.

Normalmente valori >75 nmol/L della vitamina sono definiti sufficienti, mentre valori <50 nmol/L sono classificati come carenza.

Tuttavia, in caso di insufficienza intestinale cronica, si tende ad accettare anche livelli sierici inferiori, definendo come deficit un valore <20 nmol/L. (Ellegård, Kurlberg, e Bosaeus 2013).

3. Magnesio: Gli ioni di magnesio interagiscono principalmente con i composti polifosfati (come ATP, DNA, RNA), costituiscono lo scheletro e intervengono sia nella regolazione dell'eccitabilità delle membrane nervose e muscolari, sia nella trasmissione sinaptica.

L'omeostasi del magnesio è strettamente correlata all'interazione tra intestino (responsabile dell'assorbimento del magnesio alimentare), deposito osseo e l'escrezione urinaria.

I fattori di rischio correlati all'insorgenza dell'ipomagnesiemia sono: alcolismo, diabete poco controllato, malattie da malassorbimento (es. morbo di Crohn e celiachia), insufficienza renale cronica e uso di farmaci (es. antibiotici, chemioterapia, diuretici e inibitori della pompa protonica).

In caso di ipomagnesiemia, definita come una concentrazione sierica di magnesio < 1,7 mg/dl, lo ione viene mobilitato dall'osso per ripristinare la sua normale concentrazione plasmatica.

L'ipomagnesiemia determina, infatti, un aumento nel rilascio di paratormone, il quale stimola il riassorbimento del minerale a livello renale ed il suo reclutamento dai depositi ossei.

Ciò si riflette in una stimolazione dell'attività osteoclastica e nel rilascio di citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa e IL-1) le quali, a loro volta, promuovono il riassorbimento osseo. (Debellis e Poli, s.d.; Scaturro et al. 2022)

4. Fosforo: Il fosforo ha un'importante ruolo strutturale come componente delle membrane cellulari e degli acidi nucleici.

Il metabolismo del fosforo è regolato sia dall'ormone paratiroideo (PTH), che dalla vitamina D.

Nell'uomo l'85% del fosforo si trova sotto forma di idrossiapatite nel tessuto osseo.

L'ipofosfatemia si è vista correlata a effetti negativi sullo scheletro come rachitismo e osteomalacia. («Office of Dietary Supplements - Phosphorus» s.d.)

5. Potassio: è il catione prevalente dei liquidi intracellulari e, per le sue proprietà elettriche, è il principale responsabile del potenziale di riposo delle membrane.

Il potassio ha una forte relazione con il sodio, il principale regolatore del volume del fluido extracellulare, compreso il volume plasmatico.

I reni controllano l'escrezione di potassio in risposta ai cambiamenti nell'assunzione dietetica.

Un'assunzione insufficiente dello ione può aumentare la pressione sanguigna, il rischio di calcoli renali, il turnover osseo e l'escrezione urinaria di calcio.

Si ritiene che il potassio sia implicato nel mantenimento della salute ossea grazie alla capacità di neutralizzare l'acido introdotto con la dieta.

La classica dieta occidentale, ricca di carne e cereali e povera in frutta e verdura, può favorire l'instaurarsi di un'acidosi metabolica di basso grado che, nel tempo, può determinare una perdita di massa ossea. (Weaver 2013)

6. Vitamina K: Gioca un ruolo chiave nella sintesi di proteine coinvolte nell'emostasi, infatti, interviene nella sintesi della protrombina, la quale è direttamente coinvolta nella coagulazione del sangue.

In relazione al metabolismo osseo, questa vitamina è coinvolta nella carbosilazione dell'osteocalcina, una delle principali proteine dell'osso, questo spiega perché la carenza di vitamina K potrebbe ridurre la mineralizzazione ossea e contribuire all'osteoporosi.

(«Office of Dietary Supplements - Vitamin K» s.d.)

## **2.5 Danno osseo e insufficienza intestinale cronica**

I soggetti con insufficienza intestinale cronica sono particolarmente a rischio di sviluppare complicanze correlate alla demineralizzazione ossea per molteplici ragioni, infatti, diversi fattori sono stati associati alla demineralizzazione ossea tra cui: età, valori antropometrici, condizioni gastrointestinali sottostanti e fattori dietetici, sia orali che tramite nutrizione parenterale (durata della NP, grado di dipendenza, livelli di assunzione di calcio e vitamina D). (Gatti et al. 2022)

Nell'insufficienza intestinale cronica il malassorbimento gioca un ruolo importante nell'eziopatogenesi del danno osseo, infatti la patologia è caratterizzata da perdite, più o meno importanti, di micronutrienti fondamentali per la mineralizzazione ossea tra cui sali minerali (calcio, fosforo magnesio) e vitamine liposolubili (tra cui vitamina D e vitamina K). (Massironi et al. 2020)

Ulteriore fattore implicato nell'insorgenza del danno osseo è rappresentato dall'acidosi metabolica, condizione che si correla sia con perdita di bicarbonati, coinvolti nella neutralizzazione degli acidi nel sangue, sia con l'eccessiva crescita batterica intestinale (SIBO).

L'acidosi metabolica è una condizione in cui l'equilibrio acido-base dell'organismo è compromesso a causa dalla presenza di un'eccessiva quantità di ioni idrogeno, condizione che determina l'acidificazione del pH sanguigno.

Clinicamente, l'acidosi metabolica può essere definita da una concentrazione sierica di bicarbonato  $<22$  mmol/L. («Approcci nutrizionali per la gestione dell'acidosi metabolica nella malattia renale cronica - PMC» s.d.)

Nella SIBO la produzione di acido D-lattico a livello del microbiota intestinale, a partire dai carboidrati non digeriti, ed il suo accumulo nel sangue è responsabile della caduta del pH sanguigno.

Anche l'insufficienza renale secondaria a calcolosi ossalica può favorire la nascita di acidosi metabolica, infatti, i reni svolgono un ruolo importante nella regolazione e nel mantenimento dell'omeostasi acido-base, tramite la rigenerazione di ioni bicarbonato e l'eliminazione degli ioni idrogeno in eccesso. («Approcci nutrizionali per la gestione dell'acidosi metabolica nella malattia renale cronica - PMC» s.d.)

In presenza di acidosi metabolica, una delle prime linee di difesa messe in atto per bloccare le variazioni del pH sanguigno è rappresentata dalla mobilitazione di sodio, potassio, carbonato e calcio a livello del tessuto osseo.

Ciò porta ad una riduzione del contenuto minerale osseo che provoca un aumento della fragilità ossea e un aumentato rischio di fratture.

L'acidosi metabolica ha anche altri effetti sul metabolismo osseo in quanto:

1. Inibisce la formazione di nuovo tessuto osseo e la differenziazione degli osteoblasti;
2. Induce una riduzione dell'espressione dei geni responsabili della sintesi delle fibrille di collagene di tipo I negli osteoblasti.

(«Approcci nutrizionali per la gestione dell'acidosi metabolica nella malattia renale cronica - PMC» s.d.)

L'alterazione dell'omeostasi scheletrica può essere anche una complicanza legata alla nutrizione parenterale di lunga durata.

I fattori coinvolti nella sua insorgenza nei pazienti con NPT riguardano: carenze di micronutrienti (come calcio, vitamina D e fosfato), tossicità correlata ad alcuni composti presenti nelle sacche nutrizionali (alluminio) e l'utilizzo di infusioni di aminoacidi in quantità superiore ai 2 g/kg.

Le tracce di alluminio, le quali possono derivare dalla contaminazione di soluzioni di aminoacidi preparate da idrolizzati, si è vista correlata alla riduzione della secrezione dell'ormone paratiroideo (PTH) e alla diminuzione dei livelli sierici di 1,25-diidrossivitamina D.

Mentre l'infusione di alte dosi di aminoacidi si è vista favorire l'escrezione urinaria di calcio. (Raman et al. 2006)

Ulteriore fattore coinvolto nella salute dell'osso riguarda l'attività fisica.

L'esercizio fisico può fornire stimoli meccanici che hanno un importante ruolo nella differenziazione e mineralizzazione degli osteoblasti e nel mantenimento di un'adeguata densità e massa ossea.

Spesso i soggetti con insufficienza intestinale cronica, a causa delle morbidità associate alla patologia di base e alle diverse complicanze correlate, sono impossibilitati a praticare un'attività fisica strutturata.

La sedentarietà è correlata anche ad una ridotta esposizione dei raggi UV della luce solare, ulteriore fattore di rischio per l'eziopatogenesi del danno osseo.

## **2.6 Diagnosi**

La diagnosi di osteopenia e osteoporosi avviene per mezzo di procedure diagnostiche come la densitometria ossea (DEXA), la risonanza magnetica o la TAC, metodiche che permettono di visualizzare e misurare le diverse variabili della composizione corporea (tessuto adiposo, tessuto osseo, tessuto muscolare).

L'OMS raccomanda la DEXA come gold standard per la diagnosi di osteoporosi.

Questo metodo radiologico si basa sull'utilizzo di un fascio di raggi X a due livelli di energia (99 KeV e 44.5 KeV) che, sfruttando la differenza di attenuazione subita da ogni raggio, è in grado di quantificare la densità minerale ossea e definire la composizione corporea del soggetto.

L'esame espone il soggetto ad una dose minima di radiazioni e dunque può essere ripetuto nel tempo senza creare alcun danno.

L'esame viene normalmente eseguito a livello della colonna lombare e del femore prossimale.

Le misurazioni della densità minerale ossea sono classificate secondo il T-score come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1994:

1. Normale densità minerale ossea: T-score tra +2,5 e -1 SD;
2. Osteopenia: T-score tra -1 e -2,5 SD;
3. Osteoporosi: T-score < di -2,5 SD;
4. Osteoporosi grave: T-score < di -2,5 SD e presenza di una o più fratture da fragilità.

Il T-score è la deviazione standard (SD) della densità minerale ossea del paziente rispetto ad una popolazione di riferimento giovane e sana, abbinata per sesso ed etnia.

(Alawi et al., s.d.)

La densitometria ossea è il miglior predittivo di rischio di frattura, correla con la forza ossea e può essere utilizzato nel follow-up di malattia per il monitoraggio della risposta al trattamento o in condizioni caratterizzate da un'aumentata perdita ossea. (Cianferotti e Brandi 2012a)

Questa metodica presenta però anche dei limiti, ossia è in grado di fornire solamente una misura bidimensionale tramite la misurazione della densità ossea rispetto all'area totale, è dunque suscettibile alle dimensioni ossee e, per questo, può sovrastimare il rischio di frattura negli individui con una corporatura piccola. (Alawi et al., s.d.)

## **2.7 Prevenzione**

La prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità si basa su fattori di rischio modificabili che caratterizzano lo stile di vita del soggetto.

Fattori dietetici, l'eccessiva magrezza, la sedentarietà, il tabagismo e l'abuso di alcol (strettamente correlato a cadute accidentali e fratture) sono tutti aspetti sui quali intervenire in quanto associati ad una riduzione della densità minerale ossea.

### 2.7.1 Abitudini alimentari e integrazioni

Un'alimentazione equilibrata, in termini di macro e micro nutrienti, e varia è fondamentale al fine di prevenire carenze nutrizionali implicate nell'alterazione dell'omeostasi scheletrica.

Le carenze nutrizionali coinvolte riguardano tutti i micronutrienti citati precedentemente che partecipano nel metabolismo osseo.

A causa del malassorbimento, nei soggetti con insufficienza intestinale cronica un'alimentazione equilibrata, che soddisfi i fabbisogni di micronutrienti giornalieri di riferimento per la popolazione sana, in molti casi non è sufficiente al fine di evitare carenze nutrizionali.

Per questo motivo spesso è necessaria un'assunzione più elevata di tali sostanze, che si può ottenere tramite l'utilizzo di specifici integratori alimentari.

Calcio:

La carenza di calcio alimentare nell'età della crescita può favorire il mancato raggiungimento del picco di massa ossea, condizione che predispone, nell'età futura, ad un rischio maggiore di sviluppo di alterazioni ossee.

In età adulta il deficit di calcio può invece favorire l'instaurarsi di una progressiva demineralizzazione ossea, con conseguente insorgenza di osteomalacia.

L'assunzione media raccomandata (RDA) di calcio in età adulta risulta essere di 1000 mg/die, fino ad arrivare a 1200 mg/die negli ultra settantenni. («Office of Dietary Supplements - Calcium» s.d.)

La principale fonte alimentare di calcio è rappresentata dal latte e derivati, ma è presente in una buona dose anche nei molluschi, nelle sardine e in alcuni vegetali appartenenti alla famiglia delle crucifere (cavolo, broccolo, rucola...).

L'assorbimento di calcio a livello intestinale introdotto con la dieta può essere ridotto da una dieta eccessivamente ricca di ossalati o di magnesio, il quale per l'assorbimento può competere con lo ione calcio. (Debellis e Poli, s.d.).



L'assunzione di calcio tramite gli alimenti naturali è da preferire rispetto all'utilizzo degli integratori in quanto, questi ultimi, sono associati ad un rischio più elevato di nefrolitiasi e calcificazioni vascolari.

Il calcio è disponibile in molti integratori alimentari, inclusi prodotti multivitaminici/multiminerali.

Le due forme più comuni di calcio negli integratori sono il carbonato di calcio e il citrato di calcio, le quali differiscono per solubilità e biodisponibilità.

L'assorbimento del carbonato di calcio è influenzato dall'acidità gastrica, infatti, bassi livelli di acido nello stomaco (soprattutto nelle persone anziane) possono ridurre l'assorbimento, a meno che l'integrazione non sia effettuata durante il pasto.

L'integrazione di calcio può essere associata ad alcuni effetti collaterali a livello gastrointestinale come produzione di gas, gonfiore, stitichezza o una combinazione di questi sintomi.

I sintomi possono essere alleviati modificando la tipologia di integratore, frazionando nell'arco della giornata la sua assunzione e prediligendone il consumo durante i pasti. («Office of Dietary Supplements - Calcium» s.d.).

#### Vitamina D:

La vitamina D (calciferolo) è un pro-ormone steroideo essenziale per l'assorbimento intestinale di calcio e per la sua regolazione.

I due principali precursori della vitamina D sono il colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>), sintetizzato a partire dal colesterolo per via sottocutanea tramite l'esposizione alla luce solare, e l'ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>), assunto tramite gli alimenti.

In caso di adeguata esposizione ai raggi UV l'organismo è in grado di sintetizzare quote sufficienti di vitamina per soddisfare i propri fabbisogni.

Al contrario, quando questo non accade, sono necessarie maggiori assunzioni della vitamina tramite la dieta.

Pochi alimenti, tutti di origine animale, contengono quantità significative di vitamina D, tra cui i pesci grassi, quali il salmone e lo sgombro, e i prodotti caseari.

I livelli medi raccomandati di assunzione giornaliera di vitamina D per gli adulti si aggirano sui 15 µg/die, mentre la concentrazione ematica ottimale è di 30-60 ng/ml. (Debellis e Poli, s.d.)

Le formulazioni orali di vitamina D sono disponibili sia come vitamina D<sub>3</sub> sia D<sub>2</sub>. Integrazione con vitamina D<sub>3</sub> è di solito preferita rispetto la D<sub>2</sub> perché quest'ultima può essere meno bioattiva e avere una minore affinità per il recettore della vitamina D.

L'integrazione può avvenire per via orale, intramuscolare o sublinguale in base all'età, alle comorbidità, alle preferenze del soggetto, all'assorbimento e al livello plasmatico basale.

L'assunzione può essere programmata su base giornaliera, settimanale o mensile.

La dose cumulativa stimata di vitamina D viene generalmente somministrata entro 1-3 mesi, a seguito dei quali si ha il passaggio ad un regime di mantenimento che ha lo scopo di stabilizzarne i livelli sierici.

*Figura 5 Dose di vitamina D utile per correggerne il deficit e dosaggio per mantenere uno stato ottimale nel tempo. (Cianferotti e Brandi 2012b)*

Baseline serum 25OH D	Cumulative dose of vitamin D (IU)	Maintenance regimen (IU)
<10 ng/ml (25 nmol/L)	1.000.000	2000
10-20 ng/ml (25-50 nmol/L)	600.000	1000
20-30 ng/ml (50-75 nmol/L)	300.000	800

L'assunzione insufficiente di calcio e/o lo scarso stato di vitamina D rappresentano la condizione più comune tra coloro che non rispondono alle terapie anti-osteoporotiche convenzionali. (Cianferotti e Brandi 2012b)

**Magnesio:**

Il magnesio è abbondante in molti alimenti, in particolare negli ortaggi a foglia verde (spinaci, bietole...), frutta secca, legumi, semi e cereali integrali.

La dose raccomandata secondo l'RDA nella popolazione adulta è di 300-400 mg/die nei maschi e di 280-300 mg/die nelle femmine. (Debellis e Poli, s.d.).

La carenza di magnesio si è vista molto frequente nei soggetti con insufficienza intestinale cronica.

Il deficit di magnesio non solo può compromettere la funzionalità del PTH, ma può anche interferire con l'attivazione della vitamina D, infatti, il magnesio gioca un ruolo chiave in diverse fasi del metabolismo della vitamina D, in particolare nella conversione enzimatica della 25(OH)D3 nella forma attiva 1,25(OH)D3.

La supplementazione di magnesio può essere accompagnata da dolori addominali e da diarrea indotta da alte dosi di sali di magnesio.

Per ovviare a ciò, l'integrazione dovrebbe essere assunta a piccole dosi frazionate nell'arco della giornata (3-4 volte/die) e preferibilmente durante i pasti.

La supplementazione orale di magnesio si è vista maggiormente efficace se effettuata tramite l'utilizzo di magnesio sucrosomiale, un innovativo preparato orale in cui gli ioni di magnesio si trovano all'interno di una capsula sucrosomiale.

La presenza dell'involucro esterno permette all'integratore di attraversare l'ambiente gastrico e intestinale e raggiungere il flusso sanguigno senza interagire con la mucosa intestinale, consentendo così di aumentare la sua biodisponibilità. (Francini et al. 2021)

Fosforo:

Il fosforo negli alimenti si trova soprattutto nei cibi più ricchi in proteine come il pesce, le uova, la carne, latte e derivati, legumi, ma anche nei cereali e nei semi.

Il fosforo è contenuto anche in alcuni additivi utilizzati dall'industria alimentare con lo scopo di preservare l'umidità e il colore dei prodotti.

Si stima che, nei paesi occidentali, gli additivi a base di fosforo contribuiscano per il 10-50% all'assunzione giornaliera raccomandata di 700 mg/die (fabbisogno secondo RDA).

Questo spiega come la carenza di fosforo non è mai data da una carenza alimentare, ma piuttosto da condizioni cliniche.

Il fosforo negli integratori è solitamente sotto forma di sali di fosfato, con una biodisponibilità di circa il 70%. («Fosforo - Scheda informativa per professionisti della salute» s.d.)

Potassio:

Tra gli alimenti più ricchi in potassio troviamo la frutta fresca (banana, kiwi, albicocca...) e secca (mandorle, nocciole, noci), la verdura (spinaci, broccoli, cavolo, funghi...), carne, pollame, pesce, nonché il cioccolato fondente e la polvere di cacao.

È da considerare che il metodo di cottura degli alimenti può influenzare in modo significativo il contenuto finale del minerale.

Al fine di prevenire la perdita di potassio è da preferire la cottura al vapore, al forno, alla piastra e va invece evitata la bollitura, associata ad elevate perdite.

I livelli giornalieri di assunzione raccomandata per il potassio nella popolazione adulta sono di 3400 mg nel sesso maschile e di 2600 mg in quello femminile e la concentrazione sierica target è stimata di 3 mmol/L. («Office of Dietary Supplements - Potassium» s.d.)

Negli integratori alimentari, il potassio è spesso presente come cloruro di potassio, ma vengono utilizzate anche molte altre forme, tra cui citrato di potassio, fosfato, aspartato, bicarbonato e gluconato.

La supplementazione di potassio può causare gravi effetti collaterali tra cui vomito, diarrea e ulcere gastriche.

Per ridurre al minimo questi effetti collaterali, gli integratori di potassio dovrebbero essere assunti a stomaco pieno, preferibilmente tramite formulazioni a lento rilascio. (Francini et al. 2021)

Vitamina K:

La vitamina K si trova principalmente nelle verdure a foglia verde, negli oli vegetali (olio di semi di soia e di canola) e in alcuni frutti.

Per il suo coinvolgimento nella sintesi di osteocalcina, l'EFSA ha stabilito una relazione di causa ed effetto tra l'assunzione alimentare di vitamina K e il mantenimento di un buono stato di salute ossea.

La vitamina K è presente nella maggior parte degli integratori multivitaminici, sotto diverse forme (vitamina K1 o vitamina K2).

Sanguinamenti e emorragie sono i classici segni di carenza di questa vitamina. («Office of Dietary Supplements - Vitamin K» s.d.)

### 2.7.2 Attività fisica

L'inattività fisica è il quarto più importante fattore di rischio di mortalità a livello mondiale e causa il 6% di tutti i decessi.

Un'attività fisica regolare, di intensità moderata, di almeno 150 minuti a settimana per la popolazione adulta, apporta significativi benefici sulla salute, compresi quelli a livello osseo. («C\_17\_pubblicazioni\_2177\_allegato.pdf» s.d.)

Infatti, l'esercizio fisico è stato raccomandato dall'OMS come terapia non farmacologica per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi.

L'esercizio fisico, tramite la produzione di carichi meccanici multipli, stimola i tessuti articolari e le ossa, promuove la differenziazione degli osteoblasti e inibisce l'attività degli osteoclasti, contribuendo così al mantenimento della forza ossea e della sua densità.

L'esercizio fisico regola, inoltre, alcuni ormoni implicati nel metabolismo osseo, tra cui estrogeni, paratormone e glucocorticoidi, e l'attività delle citochine implicate nel mantenimento dell'omeostasi scheletrica.

Inoltre, il carico meccanico regola la vascolarizzazione nel microambiente osseo attraverso la modulazione dei mediatori angiogenici, che svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento della salute scheletrica. (Tong et al. 2019)

Una combinazione di allenamento di resistenza e esercizio di carico, anche tramite l'utilizzo di pesi, è efficace nel prevenire la perdita ossea.

Infatti, l'impatto ripetuto fornito da un allenamento pliometrico (a base di salti, slanci o balzi) associato al sollevamento pesi ha dimostrato di avere effetti positivi sull'osso in qualsiasi fascia di età.

Le attività a basso impatto come il ciclismo, lo yoga ed il nuoto non sono invece considerate osteogeniche. («Exercise Early and Often: Effects of Physical Activity and Exercise on Women's Bone Health - PMC» s.d.)

Infatti, camminare all'aria aperta per almeno 30 minuti al giorno ha solamente effetti marginali sulla massa ossea, anche se questa abitudine, soprattutto nella popolazione anziana, può dare un beneficio in termini di riduzione delle cadute e miglioramento dei livelli di 25-idrossivitamina D. (Troy et al. 2018)

La prescrizione dell'esercizio fisico nel paziente anziano e osteoporotico va sempre preceduta da un'attenta visita medica, utile per definire l'intensità di esercizio proponibile in base alla forza muscolare, all'equilibrio, alla deambulazione, allo stato di funzionalità cardio-vascolare e ad eventuali comorbidità. («lg\_osteoporosi.pdf» s.d.)

### 2.7.3 Gestione della nutrizione parenterale

I pazienti che ricevono NPT a lungo termine dovrebbero essere sottoposti ad una densitometria ossea sia all'inizio del trattamento nutrizionale, sia a intervalli regolari al fine di valutare la presenza di alterazioni ossee.

Inoltre, dovrebbero essere monitorati in modo costante anche i livelli sierici di paratormone, 25-idrossivitamina D e dell'ormone tireostimolante.

Secondo le linee guida ASPEN Safe Practice, nell'NPT di lunga durata dovrebbero essere forniti adeguati livelli di calcio, magnesio e fosfato.

L'infusione di aminoacidi non dovrebbe essere superiore a 1,5 g/kg/die.

Inoltre, dovrebbe essere sempre somministrato un multivitaminico iniettabile per garantire adeguate quote di vitamina D. (Raman et al. 2006)

## 2.8 Trattamento farmacologico

I trattamenti farmacologici specifici per l'osteoporosi sono destinati ai soggetti con osteoporosi conclamata, con o senza precedenti fratture da fragilità.

La loro prescrizione deve avvenire solo dopo un'accurata valutazione del rischio complessivo, il quale non si basa semplicemente sul valore calcolato relativo alla densità ossea, ma anche sulla storia familiare positiva di frattura o sull'utilizzo di terapie, come quelle a base di corticosteroidi, che predispongono al danno osseo. (Cianferotti e Brandi 2012a)

Da un punto di vista terapeutico, calcio orale o endovenoso, vitamina D, vitamina K e bifosfonati sono stati utilizzati per trattare le alterazioni ossee anche se, in alcuni casi, con bassa efficienza a causa del loro limitato assorbimento. (Massironi et al. 2020)

## 1. Farmaci anticatabolici:

### Bifosfonati:

I bifosfonati sono agenti anti-riassorbimento efficaci nella prevenzione e nel trattamento delle fratture vertebrali e non vertebrali.

Agiscono modificando il metabolismo del calcio in modo tale da ottenerne un bilancio positivo: aumentano il riassorbimento del calcio a livello intestinale e riducono il suo assorbimento a livello osseo.

Questa classe di farmaci è anche in grado di ridurre la differenziazione degli osteoclasti nel midollo osseo, accorciare la loro vita media e indurne l'apoptosi.

Ciò si traduce in un numero ridotto di osteoclasti e, conseguentemente, un minore riassorbimento osseo.

I bifosfonati orali sono efficaci nei pazienti con insufficienza intestinale in cui vi è un sufficiente assorbimento enterico, in caso contrario è possibile optare per preparazioni per via endovenosa.

### Denosumab:

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano che si è visto efficace nell'inibire la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti. (srl s.d.)

Attualmente, in Italia sono disponibili due medicinali a base di denosumab aventi nomi commerciali Xgeva® (indicato in presenza di metastasi ossee e tumore a cellule giganti dell'osso) e Prolia® (indicato nel trattamento dell'osteoporosi).

### Terapia ormonale sostitutiva (TOS):

L'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni, eventualmente combinati con progestinici, si è vista efficace nel ridurre il turnover osseo nelle donne in menopausa.

Nonostante questo effetto positivo sulle fratture è bene ricordare che questi farmaci sono anche associati ad un aumentato rischio di carcinoma alla mammella, ictus e eventi trombo-embolici.

Per questa ragione, la TOS non è più raccomandata come trattamento contro l'osteoporosi. («lg\_osteoporosi.pdf» s.d.)

Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs):

I SERMs sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonisti a livello osseo ed epatico e antagonisti a livello della mammella e dell'apparato genito-urinario.

I SERMs, come la TOS, si associano ad un aumentato rischio di eventi tromboembolici, per cui non sono consigliabili ai pazienti che hanno già avuto o sono a rischio di trombosi venosa. («lg\_osteoporosi.pdf» s.d.)

## 2. Farmaci anabolici:

Ormone paratiroideo:

Teriparatide, la porzione attiva 1-34 del PTH, si è visto stimolare in modo particolare la neoformazione ossea, soprattutto nei primi 12 mesi di trattamento.

Il trattamento è associato ad un aumento della densità minerale ossea vertebrale e ad una riduzione generale del rischio di fratture.

Questa terapia è riservata ai pazienti con forme più gravi di osteoporosi. (Cianferotti e Brandi 2012b)

## 3. Farmaci anabolici e anticatabolici:

Renelato di stronzio:

Questo farmaco si è vista efficace nel determinare un modesto incremento dei marker di neoformazione ossea e la riduzione dei marker di riassorbimento.



L'uso di ranelato di stronzio è attualmente destinato al trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in post menopausa o negli uomini adulti ad alto rischio di fratture, per i quali il trattamento con altri medicinali approvati per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile. («lg\_osteoporosi.pdf» s.d.)

In linea generale, la riduzione del rischio di frattura durante i trattamenti anti-riassorbimento è correlata all'entità del cambiamento nella densità minerale ossea e all'attività di rimodellamento. (Raman et al. 2006)



## **CAPITOLO 3: LO STUDIO**

### **3.1 Obiettivo dello studio**

Lo scopo della nostra ricerca è di indagare la presenza di alterazioni dell'omeostasi scheletrica in un campione di pazienti adulti con insufficienza intestinale cronica e analizzare la possibile correlazione tra la loro insorgenza, le abitudini alimentari e lo stile di vita dei soggetti coinvolti.

### **3.2 Materiali e metodi**

Il campione oggetto di studio è composto da n.17 soggetti adulti con insufficienza intestinale cronica, n.9 di sesso femminile e n.8 di sesso maschile, con un'età compresa tra i 22 e i 72 anni.

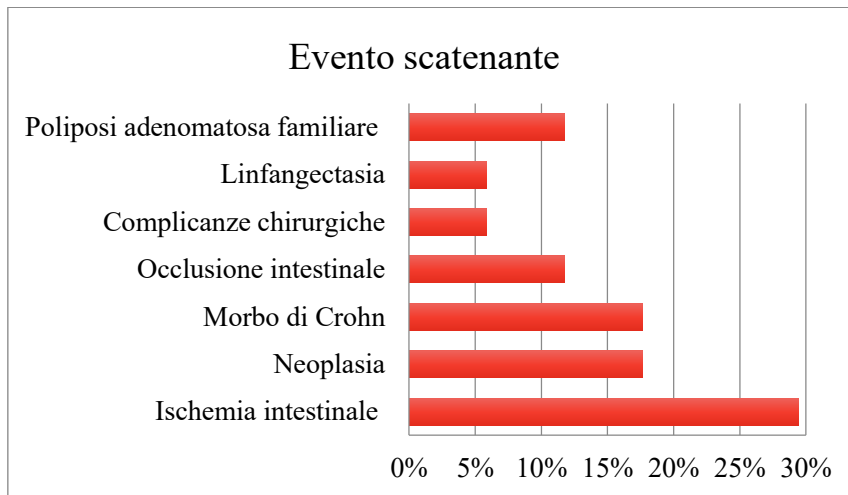
I pazienti arruolati sono seguiti dal punto di vista clinico dall'ambulatorio multidisciplinare dedicato dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, composto da un team multidisciplinare formato da gastroenterologo, dietologo e dietista.

L'organizzazione di questo ambulatorio mira a garantire una gestione completa e condivisa della patologia del paziente, garantendo una risposta alle sue esigenze modulata in base all'andamento della patologia stessa e, quindi, alle necessità individuali.

Un'ottima gestione terapeutica ha lo scopo di rallentare il decorso della patologia e dei fattori di rischio ad essa correlati, rappresentato, in questo caso specifico, dal danno osseo.

L'eziopatogenesi della patologia nel campione è correlata a ischemia intestinale (29%), neoplasie (18%), morbo di Crohn (18%), occlusione intestinale (12%), poliposi adenomatosa familiare (12%), complicanze chirurgiche (6%) e linfangectasia (6%).

Figura 6 Cause di insufficienza intestinale cronica



Per valutare la presenza di alterazioni dell'omeostasi scheletrica, e i fattori di rischio per la loro insorgenza, i pazienti sono stati sottoposti ad almeno due valutazioni da parte del team multidisciplinare.

Nelle visite ambulatoriali è stata valutata l'andamento della malattia, la sintomatologia correlata, la funzionalità dell'alvo, la terapia farmacologica in atto ed eventuali integrazioni di micronutrienti e/o l'utilizzo di supplementi nutrizionali orali.

Sono stati rilevati il peso e l'altezza dei pazienti, parametri utili al fine di calcolare l'indice di massa corporea implicato nella valutazione dello stato nutrizionale.

Per l'analisi dello stato nutrizionale sono stati utilizzati i criteri GLIM 2018, suddivisi in criteri fenotipici (calo di peso involontario, indice di massa corporea e ridotta massa muscolare) e criteri eziologici (riduzione negli introiti alimentari/malassorbimento e presenza di uno stato infiammatorio inteso come patologia acuta o cronica).

Secondo i criteri GLIM per la diagnosi di malnutrizioni devono essere presenti almeno un criterio fenotipico ed uno eziologico.

Sulla base dei criteri fenotipici la malnutrizione può essere classificata di Stadio 1 (moderata) o Stadio 2 (severa).

Figura 7 Criteri GLIM 2018 per la diagnosi di malnutrizione

Phenotypic and etiologic criteria for the diagnosis of malnutrition.

Phenotypic Criteria <sup>a</sup>			Etiologic Criteria <sup>a</sup>	
Weight loss (%)	Low body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Reduced muscle mass <sup>a</sup>	Reduced food intake or assimilation <sup>b,c</sup>	Inflammation <sup>d-f</sup>
>5% within past 6 months, or >10% beyond 6 months	<20 if < 70 years, or <22 if >70 years Asia: <18.5 if < 70 years, or <20 if >70 years	Reduced by validated body composition measuring techniques <sup>a</sup>	≤50% of ER > 1 week, or any reduction for >2 weeks, or any chronic GI condition that adversely impacts food assimilation or absorption <sup>b,c</sup>	Acute disease/injury <sup>d,f</sup> or chronic disease-related

Thresholds for severity grading of malnutrition into Stage 1 (Moderate) and Stage 2 (Severe) malnutrition.

	Phenotypic Criteria <sup>a</sup>		
	Weight loss (%)	Low body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	Reduced muscle mass <sup>c</sup>
<b>Stage 1/Moderate Malnutrition</b> (Requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	5–10% within the past 6 mo, or 10–20% beyond 6 mo	<20 if < 70 yr, <22 if ≥ 70 yr	Mild to moderate deficit (per validated assessment methods – see below)
<b>Stage 2/Severe Malnutrition</b> (Requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	>10% within the past 6 mo, or >20% beyond 6 mo	<18.5 if < 70 yr, <20 if ≥ 70 yr	Severe deficit (per validated assessment methods – see below)

In linea generale, dal punto di vista dietetico ai pazienti erano state fornite le indicazioni per una dieta frazionata, prevalentemente a base di consistenze solide, con un contenuto limitato di lipidi, fibra e il più possibile priva di lattosio, come consigliato dalle linee guida ESPEN. (Pironi et al. 2016b)

Queste indicazioni dietetiche hanno lo scopo di ottimizzare l'assorbimento intestinale, tramite la riduzione del malassorbimento lipidico e della diarrea, condizioni che favoriscono l'insorgenza di alterazioni idro-elettrolitiche, carenza di micronutrienti e denutrizione.

Al fine di valutare l'aderenza a tali indicazioni dietetiche ed avere una stima accurata dagli introiti giornalieri, sia di macro che di micronutrienti, è stata eseguita un'analisi qualitativa degli introiti alimentari orali, della suddivisione dei pasti, degli apporti idrici e della frequenza di consumo dei diversi gruppi alimentari.

Per fare ciò, a ciascun paziente è stata richiesta la compilazione di un diario alimentare (allegato n.1) di almeno tre giorni consecutivi.

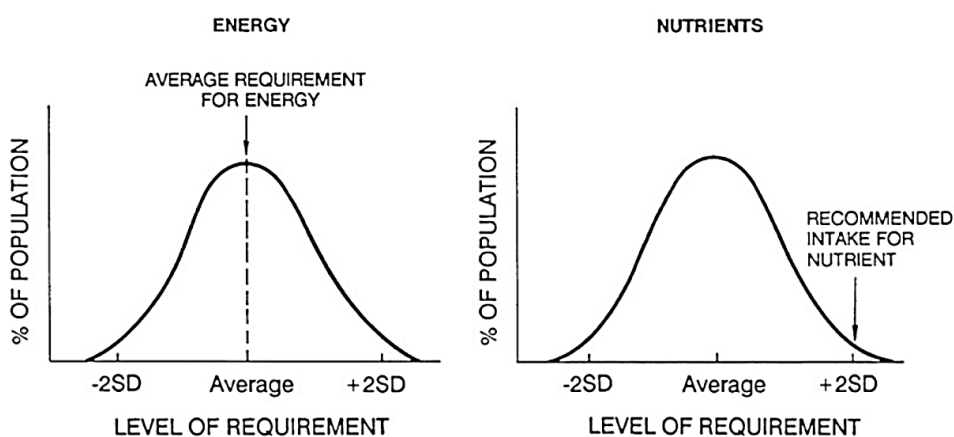
I dati così raccolti, sommati alle assunzioni tramite nutrizione parenterale di supporto, ove presente, e tramite integratori nutrizionali, sono stati in seguito comparati con i livelli di assunzione raccomandata (RDA), in modo particolare quelli relativi ai micronutrienti che giocano un ruolo chiave nel metabolismo osseo come calcio, fosforo, magnesio e vitamina D.

Le indennità dietetiche raccomandate (RDA) sono i livelli di assunzione di nutrienti essenziali che, sulla base delle conoscenze scientifiche, sono giudicati adeguati dal Food and Nutrition Board per soddisfare i bisogni nutrizionali noti della quasi totalità della popolazione sana.

Il fabbisogno stimato può essere considerato la quantità del nutriente che impedisce il fallimento di una specifica funzione metabolica o lo sviluppo di segni di carenza.

Il fabbisogno energetico e di nutrienti della popolazione segue un modello di distribuzione normale e, grazie all'aggiunta di 2 deviazioni standard (DS) al fabbisogno medio osservato, permette di soddisfare i bisogni del 98% degli individui. (Allowances 1989)

Figura 8 Distribuzione del fabbisogno energetico e di nutrienti (Allowances 1989)



I fabbisogni RDA, essendo formulati sulla base di una popolazione sana, non tengono in conto particolari esigenze nutrizionali derivanti da stati di malattia o dall'utilizzo di terapie farmacologiche.

È dunque necessario tenere in considerazione qualsiasi fattore che vada ad influenzare l'assorbimento dei nutrienti o l'efficienza con cui vengono utilizzati, come nel caso di insufficienza intestinale cronica.

Fabbisogni secondo RDA, suddivisi per età, di calcio, vitamina D, magnesio e fosforo:

Figura 9 RDA per il calcio. («Office of Dietary Supplements - Calcium» s.d.)

Age	Male	Female	Pregnant	Lactating
0-6 months*	200 mg	200 mg		
7-12 months*	260 mg	260 mg		
1-3 years	700 mg	700 mg		
4-8 years	1,000 mg	1,000 mg		
9-13 years	1,300 mg	1,300 mg		
14-18 years	1,300 mg	1,300 mg	1,300 mg	1,300 mg
19-50 years	1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg
51-70 years	1,000 mg	1,200 mg		
>70+ years	1,200 mg	1,200 mg		

Figura 10 RDA per il fosforo. («Office of Dietary Supplements - Phosphorus» s.d.)

Age	Male	Female	Pregnancy	Lactation
Birth to 6 months*	100 mg	100 mg		
7-12 months*	275 mg	275 mg		
1-3 years	460 mg	460 mg		
4-8 years	500 mg	500 mg		
9-13 years	1 250 mg	1 250 mg		
14-18 years	1 250 mg	1 250 mg	1 250 mg	1 250 mg
19+ years	700 mg	700 mg	700 mg	700 mg

Figura 11 RDA per il magnesio. («Office of Dietary Supplements - Magnesium» s.d.)

Age	Male	Female	Pregnancy	Lactation
Birth to 6 months	30 mg*	30 mg*		
7–12 months	75 mg*	75 mg*		
1–3 years	80 mg	80 mg		
4–8 years	130 mg	130 mg		
9–13 years	240 mg	240 mg		
14–18 years	410 mg	360 mg	400 mg	360 mg
19–30 years	400 mg	310 mg	350 mg	310 mg
31–50 years	420 mg	320 mg	360 mg	320 mg
51+ years	420 mg	320 mg		

Figura 12 RDA per la vitamina D. («Office of Dietary Supplements - Vitamin D» s.d.)

Age	Male	Female	Pregnancy	Lactation
0-12 months*	10 mcg (400 IU)	10 mcg (400 IU)		
1–13 years	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
14–18 years	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
19–50 years	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
51–70 years	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
>70 years	20 mcg (800 IU)	20 mcg (800 IU)		

\*Adequate Intake (AI)



Con lo scopo di valutare l'assetto osseo individuale, ai pazienti è stata prescritta l'esecuzione di esami specifici, sia sierologici che strumentali.

Dal punto di vista sierologico sono stati loro prescritti sia gli esami utili per ottenere un inquadramento generale sullo stato di salute (emocromo, formula leucocitaria, indici di funzionalità epatica e renale, tempo di protrombina, profilo proteico e profilo urinario), sia l'esecuzione di marcatori sierologici specifici di turnover osseo (osteocalcina, paratormone, telopeptide C terminale del collagene di tipo 1), nonché la misurazione della ionemia (in particolare il calcio, fosforo, magnesio, potassio) e della 25-idrossivitamina D.

Come test strumentale è stata loro indicata l'esecuzione di una densitometria ossea (DEXA), metodica considerata dall'OMS il gold standard per la diagnosi di alterazioni dell'omeostasi scheletrica.

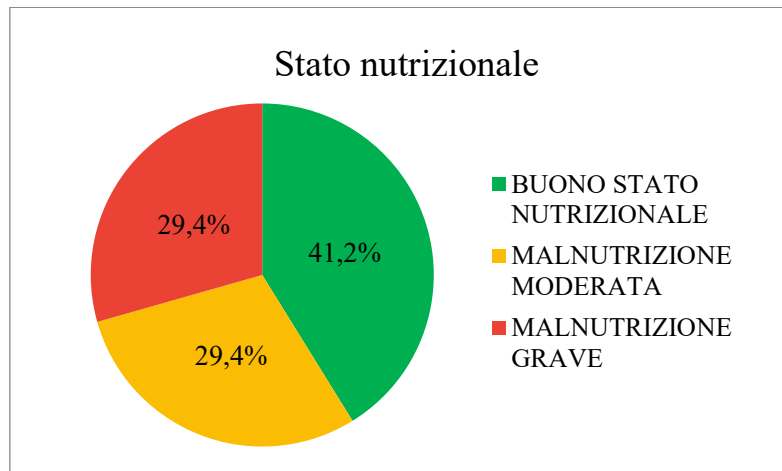
### **3.4 Risultati**

#### 3.4.1 Stato nutrizionale

Sulla base dell'indice di massa corporea (BMI), n.6 pazienti sono risultati in sottopeso ( $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), n.10 pazienti in normopeso ( $BMI$  tra 18,5 e 24,9  $\text{kg/m}^2$ ) e n.1 in sovrappeso ( $BMI$  tra 25 e 29,9  $\text{kg/m}^2$ ).

L'analisi dello stato nutrizionale, effettuato per mezzo dei criteri GLIM 2018, ha permesso di rilevare che il 41,2% (N=7) del campione presenta un buono stato nutrizionale ( $BMI > 20 \text{ kg/m}^2$ ), il 29,4% (N=5) è in uno stato di malnutrizione moderata ( $BMI$  compreso tra 22 e 18,5  $\text{kg/m}^2$ ) ed il 29,4% restante (N=5) ha una malnutrizione di tipo grave ( $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ).

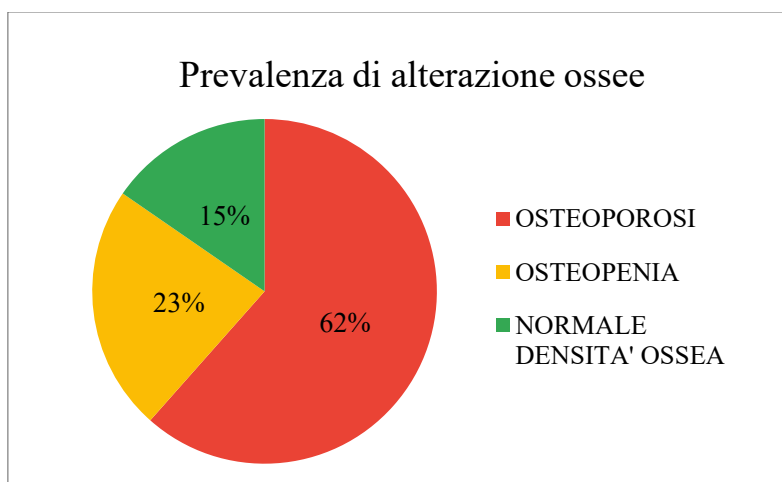
Figura 13 Stato nutrizionale del campione



### 3.4.2 Danno osseo

Gli esiti della densitometria ossea mostrano che il 15% del campione presenta una normale densità minerale ossea (T-score lombare/femorale tra +2,5 e -1 SD), il 23% ha un'alterazione ossea lieve definita osteopenia (T-score lombare/femorale tra -1 e -2,5 SD), il restante 62% presenta una condizione di osteoporosi (T-score lombare/femorale <-2,5 SD).

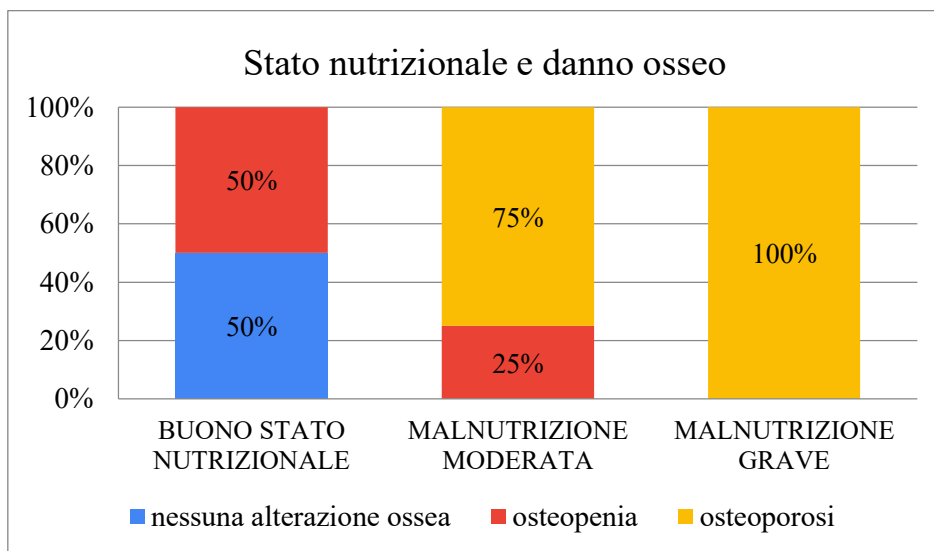
Figura 14 Prevalenza di alterazioni ossee nel campione



Mettendo a confronto le alterazioni ossee (t-score rilevato tramite DEXA) con lo stato nutrizionale dei pazienti è risultato che:

- Tra coloro che presentano un buono stato nutrizionale, la metà (50%) presenta osteopenia;
- Nel gruppo con malnutrizione moderata il 25% presenta osteopenia e il restante 75% osteoporosi;
- La totalità (100%) dei pazienti con malnutrizione grave presentano osteoporosi.

Figura 15 Stato nutrizionale e danno osseo



Tra il gruppo con buono stato nutrizionale e il gruppo con malnutrizione (moderata e grave) è stata rilevata una differenza significativa nei valori di t-score lombare e femorale ( $p < 0,05$ ).

Tabella 1 Valori medi e deviazione standard del t-score lombare e femorale

	T-score lombare ( $M \pm \sigma$ )	T-score femorale ( $M \pm \sigma$ )
Buono stato nutrizionale	$0 \pm 0,7$	$-0,6 \pm 1$
Malnutriti	$-2,9 \pm 1,2$	$-2,6 \pm 0,9$

Nel nostro studio non è stata rilevata la presenza di una correlazione tra il danno osseo e la durata di malattia in anni.

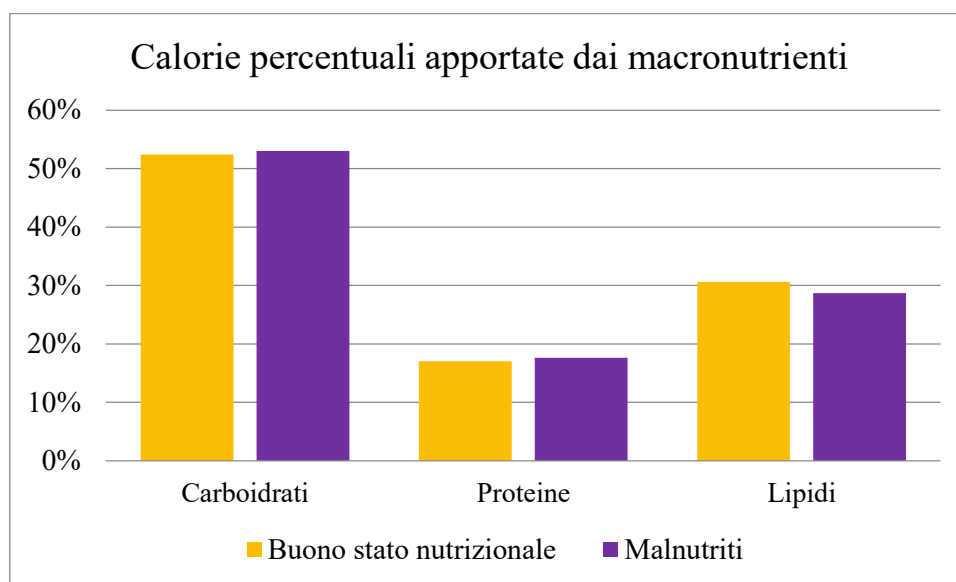
### 3.4.3 Apporto di nutrienti tramite l'alimentazione orale

Nel campione in questione la totalità dei pazienti assume alimenti per via orale, di questi il 70% circa utilizza integratori alimentari e il 23% ha un supporto nutrizionale parenterale.

Dall'analisi dei diari alimentari, complessivamente si riscontra una dieta adeguatamente frazionata, formata da 3 pasti principali (colazione, pranzo e cena) e 2/3 spuntini.

La dieta risulta normoglicidica, normolipidica e iperproteica in quanto i carboidrati coprono circa il 50% delle calorie totali, i lipidi il 30% circa e l'apporto proteico medio risulta essere di 1,7 g/kg/die. (*LARN: livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana 2018*)

Figura 16 Percentuale di energia derivata dai relativi macronutrienti



Rispetto alle indicazioni LARN, le quali consigliano un apporto di fibra giornaliero di 25 g/die, per questa tipologia di pazienti l'obiettivo nutrizionale è spesso quello di seguire una dieta a basso residuo, con un contenuto di fibra <10 g/die.

Sebbene tale indicazione, nel nostro campione l'apporto medio di fibra risulta essere maggiore, con un contenuto medio di 14 g/die.

Suddividendo i pazienti in base allo stato nutrizionale (gruppo 1 pazienti con buono stato nutrizionale, gruppo 2 pazienti malnutriti) e confrontando gli apporti calorici e di macronutrienti (carboidrati, lipidi, proteine), non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nella loro assunzione.

*Tabella 2 Apporto medio di energia e macronutrienti (media e deviazione standard)*

	Buono stato nutrizionale (M ± σ)	Malnutriti (M ± σ)
Energia	2441 ± 938 kcal	1792 ± 1162 kcal
Proteine	105 ± 38 g	79 ± 35 g
Lipidi	82 ± 30 g	57 ± 32 g
Carboidrati totali	319 ± 157 g	246 ± 189 g
di cui Zuccheri solubili	78 ± 49 g	75 ± 48 g
Fibra	16 ± 7 g	13 ± 9 g

Inoltre, la ripartizione dei nutrienti nell'arco della giornata è pressoché sovrapponibile tra i due gruppi. (*Figura 15*)

Confrontando gli introiti di micronutrienti tramite la sola alimentazione orale e la dose giornaliera di assunzione consigliata (RDA) secondo età e sesso, è emerso che, in entrambi i gruppi, gli apporti orali sono stati in grado di soddisfare completamente i fabbisogni stimati da linee guida, eccetto per il fosforo.

Infatti, come si può notare dai seguenti grafici (*Figura 16 e figura 17*), in line generale gli apporti di calcio, magnesio e in modo particolare vitamina D, sono inferiori al livello di assunzione raccomandata rappresentato dal 100%.

Figura 17 Copertura dei fabbisogni RDA (%) tramite l'alimentazione orale, pazienti con buono stato nutrizionale

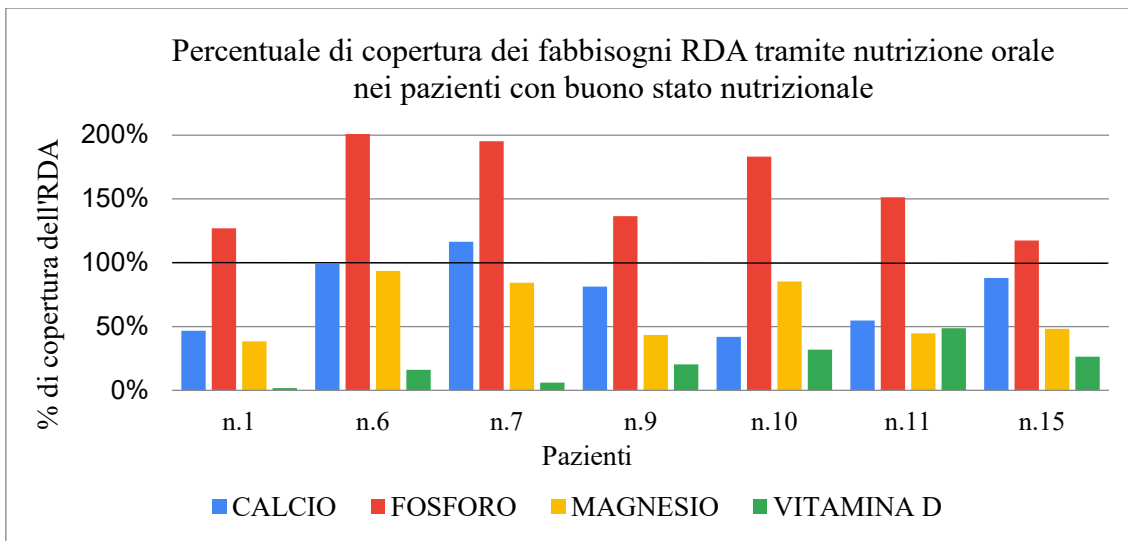
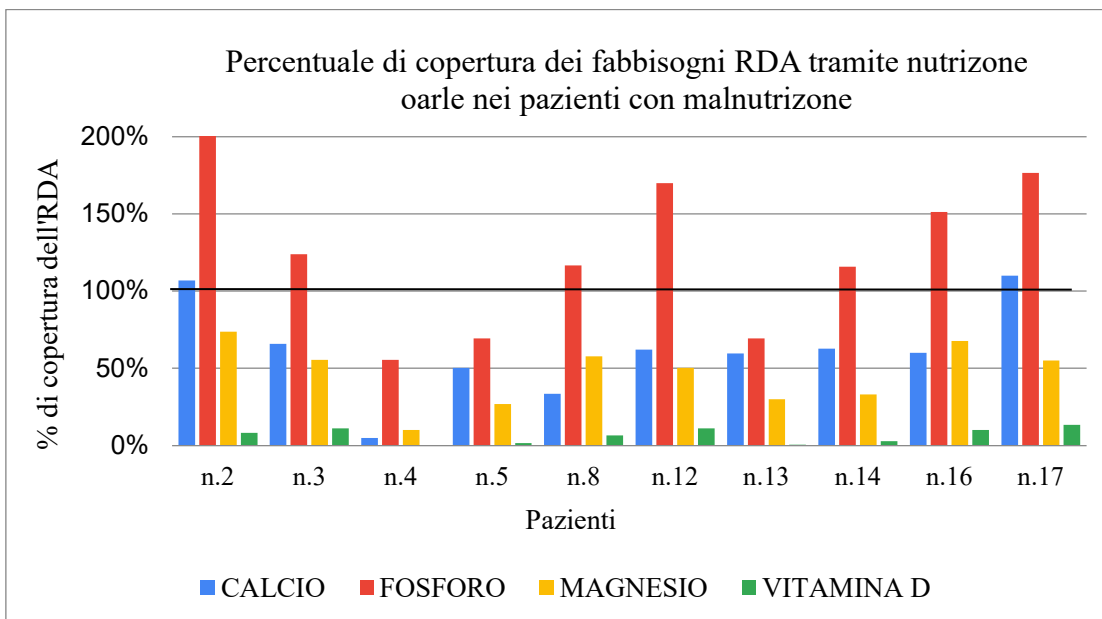


Figura 18 Copertura dei fabbisogni RDA (%) tramite l'alimentazione orale nei pazienti con malnutrizione



Anche nell'assunzione orale di micronutrienti (calcio, sodio, potassio, fosforo, magnesio, zinco, ferro), tra i due gruppi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative, eccetto che per i livelli di vitamina D.

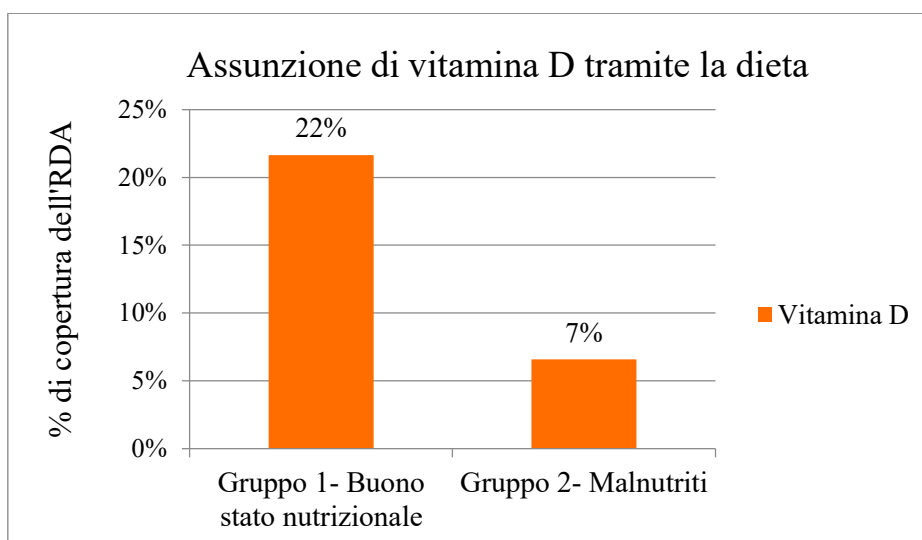
Tabella 3 Apporto medio di micronutrienti tramite l'alimentazione orale (media e deviazione standard)

	Buono stato nutrizionale (M ± σ)	Malnutriti (M ± σ)	
Calcio	801 ± 333 mg	682 ± 331 mg	
Sodio*	2401 ± 1340 mg	1358 ± 716 mg	
Potassio	2362 ± 640 mg	1827 ± 847 mg	
Fosforo	1119 ± 250 mg	920 ± 444 mg	
Magnesio	236 ± 74 mg	162 ± 77 mg	
zinco	10 ± 3 mg	8 ± 4 mg	
Ferro	9 ± 4 mg	7 ± 4 mg	
Vitamina D	3 ± 2 µg	1 ± 0,7 µg	P-value <0,05

\*È stato considerato solamente il sodio contenuto negli alimenti e non quello aggiunto durante la preparazione dei pasti.

La differenza tra gli introiti alimentari di vitamina D del gruppo con buono stato nutrizionale è risultata statisticamente significativa rispetto al gruppo con malnutrizione, sebbene, in entrambi i casi, gli apporti non riescano a soddisfare nemmeno il 25% del fabbisogno RDA.

Figura 19 Percentuale di copertura del fabbisogno di vitamina D rispetto l'RDA



In generale, l'assunzione di micronutrienti si è vista insufficiente al fine di garantire la copertura dei fabbisogni stimati secondo RDA, infatti, come evidenziato dalla tabella seguente, solamente il fabbisogno di fosforo viene garantito.

*Tabella 4 Copertura in % del fabbisogno RDA - media e deviazione standard*

	<b>M ± σ</b>
Calcio	67 ± 30
Fosforo	143 ± 54
Magnesio	53 ± 23
Vitamina D	13 ± 13

#### 3.4.4 Apporto totale di nutrienti

Sono state analizzate anche le integrazioni giornaliere di energia, proteine e micronutrienti di nostro interesse (calcio, fosforo, magnesio e vitamina D) tramite integratori alimentari, supplementi nutrizionali orali (ONS) e/o NP di supporto.

Queste integrazioni, necessarie al fine di favorire la copertura dei fabbisogni di energia e nutrienti giornalieri, sono assunte dal 94% del campione (N=16).

*Tabella 5 Integrazioni giornaliere*

Nessuna integrazione	Integratori alimentari e/o ONS	NP di supporto
6% (1)	70,5% (12)	23,5% (4)

Nel gruppo con buono stato nutrizionale:

- N=3 assumono carbonato o citrato di calcio (43%);
- N=1 assume un supplemento nutrizionale orale contenente fosforo (14,3%);
- N=3 integrano il magnesio per via orale (43%);
- N=6 integrano la vitamina D (85,7%).



Nel gruppo con malnutrizione:

- N=6 assumono carbonato o citrato di calcio (60%);
- N=2 assumono un supplemento nutrizionale orale contenente fosforo (20%);
- N=6 integrano il magnesio per via orale (60%);
- N=5 integrano la vitamina D (50%).

*Tabella 6 Assunzione media giornaliera di nutrienti tramite integratori alimentari e ONS*

	Buono stato nutrizionale (M)	Malnutriti (M)
Energia	18 kcal	82 kcal
Proteine	1 g	5 g
Calcio	285 mg	268 mg
Fosforo	14 mg	85 mg
Magnesio	164 mg	107 mg
Vitamina D	77 µg	23 µg

*Tabella 7 Assunzione media giornaliera di nutrienti nei soggetti con nutrizione parenterale di supporto*

	Buono stato nutrizionale (M)	Malnutriti (M)
Energia	0 kcal	812 kcal
Aminoacidi	0 g	32 g
Calcio	0 mg	81 mg
Fosforo	0 mg	263 mg
Magnesio	0 mg	62 mg
Vitamina D	0 µg	4 µg

Solo in una paziente la nutrizione parenterale di supporto era programmata con cadenza giornaliera, in tutti gli altri casi l'assunzione era compresa tra le 2 e le 5 volte a settimana.

Gli apporti giornalieri di nutrienti sono risultati così distribuiti:

Figura 20 Apporto di micronutrienti giornaliero dei pazienti con buono stato nutrizionale

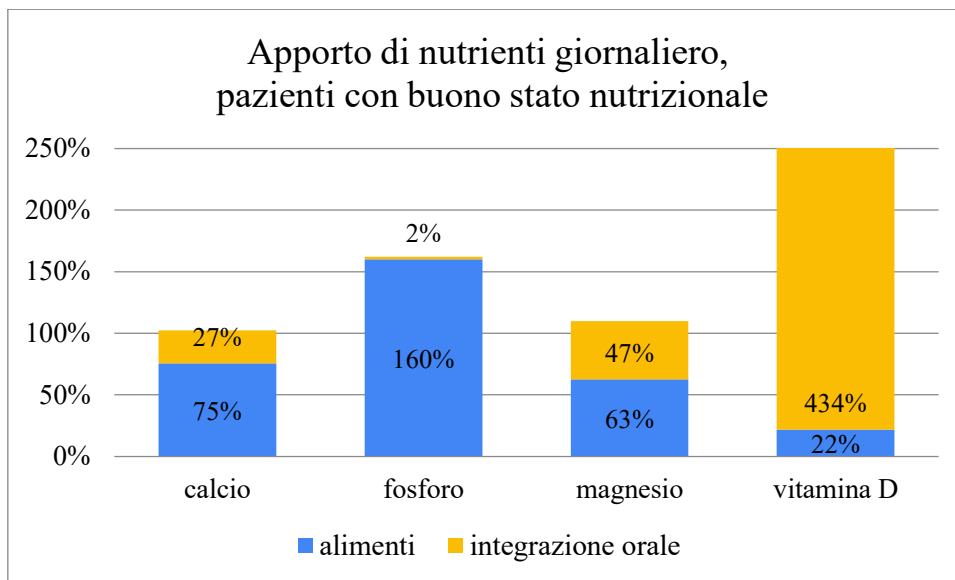


Figura 21 Apporto di micronutrienti giornaliero dei pazienti con malnutrizione

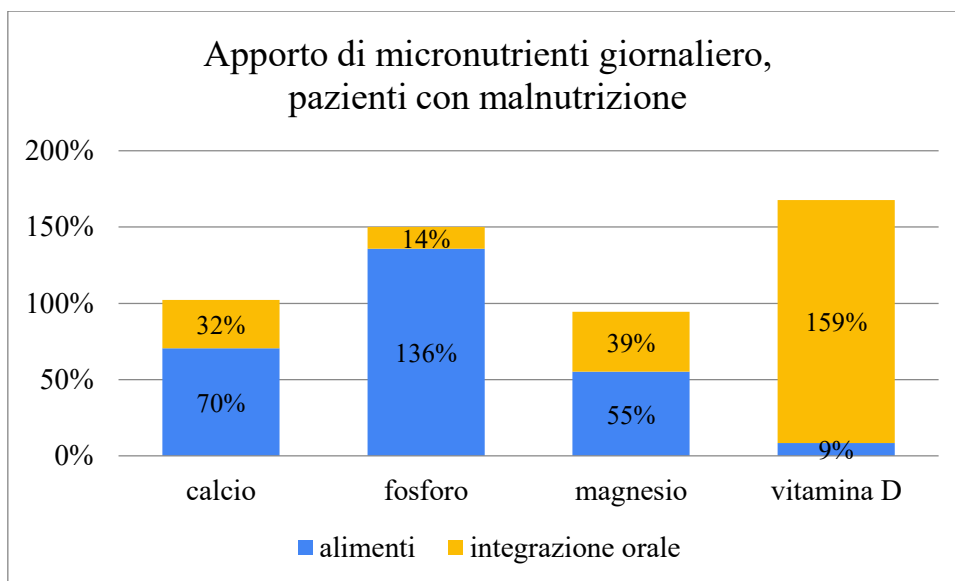
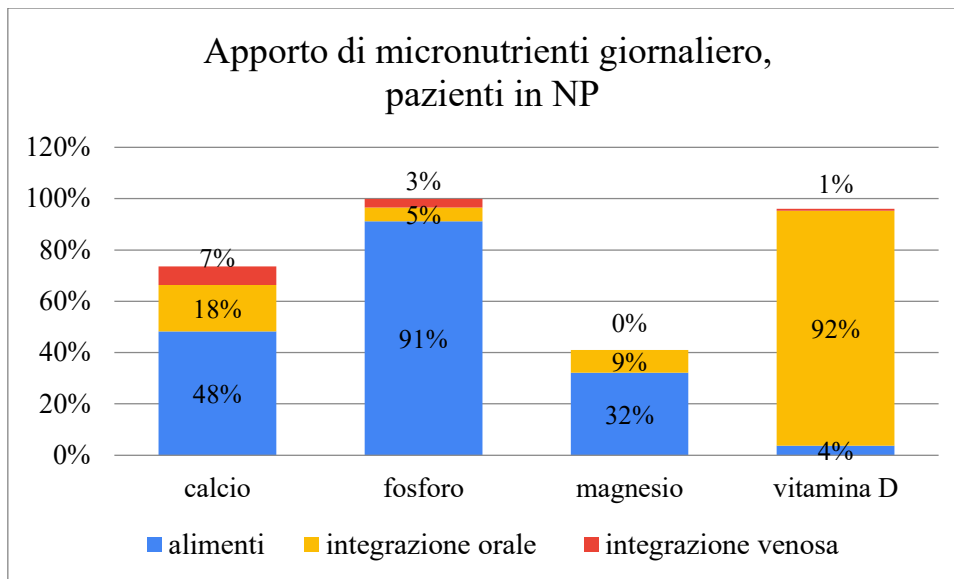


Figura 22 Apporto di micronutrienti giornaliero dei pazienti con nutrizione parenterale di supporto



Sommando le diverse integrazioni con gli introiti alimentari giornalieri risulta che, sia nel gruppo con buono stato nutrizionale che in quello con malnutrizione, viene soddisfatta la quasi totalità (100%) dei fabbisogni RDA per i micronutrienti in questione, ma ciò non accade nei pazienti con supporto nutrizionale parenterale.

In quest'ultimo gruppo, infatti, l'aggiunta di un multivitaminico e di oligoelementi alla sacca nutrizionale sembra insufficiente al fine di coprire il fabbisogno RDA, molto probabilmente sia a causa di una supplementazione orale inferiore, sia per il fatto che la nutrizione in 3 soggetti su 4 non viene assunta giornalmente.

### 3.4.5 Esami ematochimici

Sono stati analizzati i livelli sierici di fosfato, magnesio, vitamina D, paratormone, osteocalcina e telopeptide C terminale del collagene di tipo 1.

Di seguito sono riportati i valori medi ricavati:

*Tabella 8 Livelli sierici dei micronutrienti di nostro interesse (media e deviazione standard)*

	<b>M ± σ*</b>
Fosfato	1,05 ± 0,32 mmol/L
Magnesio	0,81 ± 0,34 mmol/L
Vitamina D	69,77 ± 34,32 nmol/L
Paratormone	45,30 ± 31,94 ng/L
Osteocalcina	30,78 ± 20,4 µg/L
CTX	510,78 ± 390,88 pg/ml

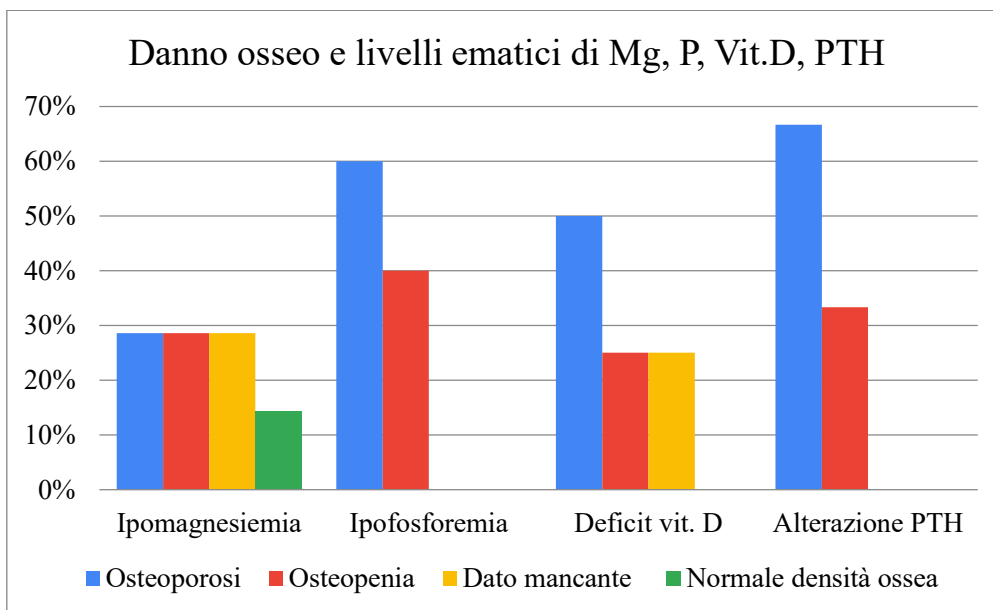
\*Le medie sono state eseguite considerando solo i pazienti di cui abbiamo ottenuto il dato.

I dati raccolti dimostrano che:

- Il 45% (N=5 su 11) presenta ipofosfatemia;
- Il 47% (N=7 su 15) presenta ipomagnesiemia;
- Il 27% (N=4 su 15) ha un deficit della vitamina D;
- Il 33% (N=3 su 9) ha un valore di PTH al di fuori del range di normalità.

Confrontando tali valori con gli esiti della densitometria ossea si rileva che tutti i pazienti con ipofosfatemia, ipomagnesiemia, deficit della vitamina D e alterazione dei livelli di paratormone presentavano anche una riduzione della densità minerale ossea (osteopenia o osteoporosi).

Figura 23 Danno osseo e livelli ematici di Mg, P, Vit.D, PTH



### 3.4.6 Attività fisica

Data la relazione tra attività fisica e salute ossea è stato chiesto ai pazienti se praticassero una tipologia qualsiasi di attività fisica, con che frequenza e durata.

Dalla raccolta delle loro risposte si è rilevato che quasi la totalità del campione oggetto del nostro studio avesse uno stile di vita prevalentemente sedentario.

La quasi totalità si limitava a svolgere le classiche attività casalinghe (es: fare le pulizie, salire le scale, cucinare...), in un solo caso venivano svolti esercizi di allungamento (tipo pilates) e solamente un paziente svolgeva in modo costante, più volte alla settimana, un'attività fisica strutturata (basket).

In molti casi l'inattività fisica era giustificata dalle condizioni cliniche del soggetto, infatti, la malnutrizione e le comorbidità associate alla patologia e la debolezza generale ne rendevano impossibile la pratica.

In altri casi, l'inattività non era frutto di una condizione obbligata, ma di scelte individuali.

### 3.4.7 Terapia anti-riassorbimento

Dall'indagine sulla terapia farmacologica in atto si è rilevato che, tra i pazienti con diagnosi di osteoporosi (N=8), solamente il 50% (N=4) era in terapia anti-riassorbimento.

## **DISCUSSIONE:**

L'alterazione dell'omeostasi scheletrica è un fattore di rischio molto diffuso nei soggetti con insufficienza intestinale cronica, dimostrato dal fatto che nel nostro studio interessa l'85% dei soggetti arruolati.

Lo stato nutrizionale potrebbe avere un ruolo nel favorire o meno l'insorgenza del danno osseo, infatti, tramite l'analisi delle densitometrie ossee, è emerso che tutti i pazienti, classificati sulla base dei criteri GLIM 2018 con malnutrizione moderata o grave, presentavano uno stato di osteopenia oppure osteoporosi, mentre nei soggetti con buono stato nutrizionale la metà era priva di alterazioni ossee.

Ciò dimostra come le perdite di nutrienti, causate dalla ridotta capacità assorbitiva della mucosa intestinale, favorisca l'insorgenza di carenze nutrizionali che vanno ad incidere non solo sullo stato nutrizionale del paziente, ma anche su tutti i processi in cui i nutrienti in questione sono coinvolti, come il metabolismo osseo.

Il malassorbimento gioca, dunque, un ruolo chiave nella riduzione del t-score lombare/femorale e quindi nella patogenesi della malattia ossea nell'insufficienza intestinale cronica.

Tra i fattori di rischio per l'insorgenza di alterazione all'omeostasi scheletrica sono stati valutati i fattori dietetici, tramite la compilazione di un diario alimentare.

Dall'analisi dei diari alimentari è risultato che le modifiche dietetiche erano state applicate solo in parte, infatti, in media, l'assunzione di lipidi raggiunge il 30% delle kcal totali, valore indicativo di una dieta a normale contenuto lipidico.

Inoltre, in molti casi, i derivati del latte a ridotto contenuto di lattosio erano entrati solo in parte nelle abitudini alimentari dei soggetti, sia per una riferita difficoltà nel reperire l'alimento sostitutivo, sia per una questione organolettica.

In generale è stata rilevata una maggior attenzione nella limitazione di scorie, tramite l'utilizzo di cereali raffinati e piccole porzioni di frutta e verdura, forse perché il loro consumo era percepito maggiormente correlato ad un peggioramento della sintomatologia gastrointestinale.

Dal calcolo dei diari alimentari, non è stata rilevata una differenza significativa negli introiti di macro e micronutrienti nel gruppo con buono stato nutrizionale (con un

miglior assetto osseo) rispetto al gruppo con malnutrizione, eccetto per i valori di vitamina D.

Infatti, i soggetti con un miglior stato nutrizionale avevano anche un introito maggiore di vitamina D tramite gli alimenti.

Questo dato, associato ad una probabile maggiore capacità di assorbimento intestinale di questi pazienti, potrebbe avere un ruolo nel favorire il mantenimento della densità minerale ossea.

Dall'analisi specifica dei micronutrienti implicati nella mineralizzazione ossea (calcio, magnesio, fosforo e vitamina D) si è visto che, tramite la sola alimentazione orale, la maggior parte dei pazienti non era in grado di soddisfare completamente i fabbisogni RDA (calcolati in base ad età e sesso) dei suddetti nutrienti, specialmente per quanto riguarda il magnesio e la vitamina D.

L'unico micronutriente che in tutti i pazienti si è visto soddisfare i fabbisogni RDA ed essere presente in dosi anche maggiori è il fosforo, il quale non è solo presente nei cibi più ricchi in proteine, ma anche nei prodotti trasformati (molto utilizzati nell'alimentazione occidentale odierna) come additivo alimentare.

Data l'incapacità di garantire, tramite l'alimentazione orale, la copertura dei fabbisogni RDA stimati per la popolazione sana e data la riduzione della capacità assorbente della mucosa intestinale di questi soggetti, appare evidente l'importanza e la necessità di programmare un'adeguata supplementazione per via enterale e/o parenterale.

Al fine di ottenere un dato sull'assunzione totale di nutrienti giornalieri, si sono analizzate le integrazioni dietetiche, sia tramite integratori alimentari, sia tramite supplementi nutrizionali orali e/o nutrizione parenterale di supporto, ottenendo come risultato che i soggetti con buono stato nutrizionale assumevano dosi di integratori sovrapponibili ai soggetti con malnutrizione.

Queste integrazioni si sono viste utili al fine di raggiungere il 100% del fabbisogno raccomandato secondo l'RDA per il calcio e il magnesio ed un fabbisogno anche maggiore per la vitamina D.

La sovrapposizione degli introiti alimentari e delle supplementazioni orali tra i due gruppi in esame dimostra come la vera differenza sia giocata dalla severità del malassorbimento, il quale, nei soggetti con malnutrizione, vanifica l'effetto delle integrazioni atte a favorire la copertura dei fabbisogni individuali.



Il malassorbimento gioca, infatti, un ruolo chiave nel ridurre o alterare i livelli sierici dei micronutrienti implicati nel metabolismo osseo tra cui calcio, fosforo, vitamina D i cui deficit sono stati riscontrati più frequentemente nei pazienti che presentavano un'alterazione della densità minerale ossea.

Ulteriore fattore di rischio valutato per l'insorgenza di alterazioni ossee è stata l'inattività fisica, che si è vista prevalente nel campione in questione.

Visti i numerosi benefici apportati da un esercizio fisico svolto in modo costante nel tempo, appare evidente l'importanza di promuovere lo svolgimento di un'attività fisica in linea con le condizioni cliniche del soggetto, che includa anche esercizi finalizzati al miglioramento dell'equilibrio e della coordinazione, con lo scopo di prevenire le cadute. In particolar modo nei soggetti con osteoporosi, l'esercizio non dovrebbe essere improvvisato, ma adeguatamente programmato sulla base delle condizioni cliniche del soggetto al fine di evitare effetti controproducenti, come fratture accidentali.

Lo studio ha anche evidenziato che il danno osseo nei pazienti con insufficienza intestinale cronica è molto sottovalutato, infatti, tra i pazienti con osteoporosi solo la metà (50%) era in trattamento.

Ciò evidenzia l'importanza di una gestione condivisa della patologia, in quanto le comorbidità associate possono essere diverse e ognuna necessita di essere trattata da uno specialista dedicato, al fine di evitare un ulteriore peggioramento del quadro clinico.



## **CONCLUSIONI:**

L'alterazione dell'omeostasi scheletrica è un fattore di rischio che dovrebbe sempre essere considerato nei soggetti con insufficienza intestinale cronica in quanto presente in una percentuale molto elevata di pazienti.

L'osteoporosi è strettamente correlata ad un aumento del rischio di cadute e di fratture per traumi minimi, con rilevanti conseguenze sia in termini di mortalità che di disabilità motoria ed elevati costi sanitari e sociali.

La sua insorgenza può comportare un peggioramento della qualità di vita generale del soggetto, non solo a causa della sintomatologia dolorosa che può accompagnare la demineralizzazione ossea, ma anche a causa della riduzione del livello di indipendenza nello svolgimento delle attività di vita quotidiana.

Al fine di prevenire l'instaurarsi di un danno osseo, nei soggetti con insufficienza intestinale dovrebbe essere garantita un'adeguata supplementazione per via enterica e/o parenterale dei micronutrienti malassorbiti, in modo tale da fornire adeguate dosi di tali substrati ed ottimizzare la capacità assorbitiva residua della mucosa.

Al momento non c'è però evidenza che la supplementazione con alte dosi di micronutrienti giochi un ruolo nel favorire ciò, in quanto tutto dipende dal grado di malassorbimento individuale.

Per questa ragione sarebbe necessario valutare se la supplementazione orale, a base di integratori comunemente utilizzati, ha una sua logica oppure se sarebbe da prediligere la via parenterale.

Lo studio di supplementazioni orali alternative in cui il nutriente è in una forma che permette un maggior assorbimento, come nel caso dell'utilizzo del magnesio sucrosomiale, potrebbe in futuro avere un ruolo determinante nel mantenimento di un adeguato stato nutrizionale nei soggetti con insufficienza intestinale cronica.

Oltre ad agire in prevenzione primaria, al fine di salvaguardare la massa ossea si dovrebbe anche agire in prevenzione secondaria, tramite la programmazione di interventi finalizzati alla diagnosi precoce della patologia, ed in prevenzione terziaria al fine di rallentarne il decorso.

Per fare ciò, sarebbe fondamentale la presenza di un medico internista specializzato in patologie legate all'osso nel team multidisciplinare che ha in cura questi pazienti.

Ciò permetterebbe la programmazione di una corretta terapia anti-riassorbimento finalizzata alla limitazione della progressione del danno osseo e dei fattori di rischio ad esso correlati, nonché ad un miglioramento generale nella qualità di vita di questi soggetti.

## APPENDICE

### Allegato 1 – Diario alimentare

<b>PASTO</b>	<b>ORARIO</b>	<b>COSA MANGIO</b>  (descrivere il tipo di alimento ed il condimento utilizzato, indicare l'aggiunta di olio/zucchero)	<b>QUANTO MANGIO*</b>	<b>COSA BEVO E QUANTO BEVO</b>  (numero di litri o di bicchieri)	<b>SINTOMI/ NUMERO DI SCARICHE</b>
Colazione					
Spuntino metà mattina					
Pranzo					
Spuntino metà pomeriggio					
Cena					

Spuntino serale					
<p><b>ACQUA:</b> Indicare se l'acqua assunta è quella del rubinetto oppure se prediligete una tipologia specifica di acqua in bottiglia (scrivere la marca):</p> <p><b>ATTIVITA' FISICA:</b> Le chiediamo di indicare se il vostro stile di vita è di tipo attivo (es: si sposta a piedi/bicicletta, fa le scale, mansioni domestiche...) o di tipo sedentario. Se svolge uno sport indicare la frequenza, la tipologia e la durata.</p> <p><b>Altro:</b></p>					

\* indicare la porzione in grammi o tramite misure casalinghe dell'alimento a crudo: n. di fette o di cucchiaini, n. di tazze o bicchieri, 1 frutto o ½ frutto (indicando la tipologia).

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA:

- Alawi, Malak, Azra Begum, Mohammed Harraz, Hani Alawi, Shahd Bamagos, Abdulmalek Yaghmour, e Lubna Hafiz. s.d. «Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) Scan Versus Computed Tomography for Bone Density Assessment». *Cureus* 13 (2): e13261. <https://doi.org/10.7759/cureus.13261>.
- Allowances, National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary. 1989. *Definition and Applications. Recommended Dietary Allowances: 10th Edition*. National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234926/>.
- «Approcci nutrizionali per la gestione dell'acidosi metabolica nella malattia renale cronica - PMC». s.d. Consultato 27 ottobre 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8401674/>.
- Bielawska, Barbara, e Johane P. Allard. 2017. «Parenteral Nutrition and Intestinal Failure». *Nutrients* 9 (5): E466. <https://doi.org/10.3390/nu9050466>.
- Billiauws, L., L. Maggiori, F. Joly, e Y. Panis. 2018. «Medical and Surgical Management of Short Bowel Syndrome». *Journal of Visceral Surgery* 155 (4): 283–91. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2017.12.012>.
- «C\_17\_pagineAree\_1464\_listaFile\_itemName\_0\_file.pdf». s.d. Consultato 10 novembre 2022. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1464\\_listaFile\\_itemName\\_0\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1464_listaFile_itemName_0_file.pdf).
- «C\_17\_pubblicazioni\_2177\_allegato.pdf». s.d. Consultato 8 novembre 2022. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2177\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2177_allegato.pdf).
- «Carenza di vitamina B12 - Disturbi alimentari». s.d. Manuale MSD, versione per i pazienti. Consultato 18 ottobre 2022. <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-alimentari/vitamine/carenza-di-vitamina-b12>.
- Chang, Connie Y., Daniel I. Rosenthal, Deborah M. Mitchell, Atsuhiko Handa, Susan V. Kattapuram, e Ambrose J. Huang. 2016. «Imaging Findings of Metabolic Bone Disease». *RadioGraphics* 36 (6): 1871–87. <https://doi.org/10.1148/rg.2016160004>.
- Chen, Li-Ru, Peng-Hsuan Hou, e Kuo-Hu Chen. 2019. «Nutritional Support and Physical Modalities for People with Osteoporosis: Current Opinion». *Nutrients* 11 (12): E2848. <https://doi.org/10.3390/nu11122848>.
- Cianferotti, Luisella, e Maria Luisa Brandi. 2012a. «Guidance for the diagnosis, prevention and therapy of osteoporosis in Italy». *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 9 (3): 170–78.
- . 2012b. «Guidance for the Diagnosis, Prevention and Therapy of Osteoporosis in Italy». *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 9 (3): 170.
- Debellis, Lucantonio, e Alessandro Poli. s.d. *Alimentazione, nutrizione e salute*. Napoli: EdiSES.
- Demoulin, Nathalie, Selda Aydin, Valentine Gillion, Johann Morelle, e Michel Jadoul. 2022. «Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review». *American Journal of Kidney Diseases* 79 (5): 717–27. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.018>.
- Dreuille, Brune de, Salma Fourati, Francisca Joly, Johanne Le Beyec-Le Bihan, e Maude le Gall. 2021. «[Short bowel syndrome: From intestinal insufficiency to intestinal adaptation]». *Medecine Sciences: M/S* 37 (8–9): 742–51. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021110>.
- Ellegård, L., G. Kurlberg, e I. Bosaeus. 2013. «High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Osteoporosis in Out-Patients with Intestinal Failure». *Clinical Nutrition* 32 (6): 983–87. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.02.005>.

- «Exercise Early and Often: Effects of Physical Activity and Exercise on Women’s Bone Health - PMC». s.d. Consultato 8 novembre 2022.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5981917/>.
- «Fosforo - Scheda informativa per professionisti della salute». s.d. Consultato 8 novembre 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Phosphorus-HealthProfessional/>.
- Francini, Francesco, Laura Gobbi, Verdiana Ravarotto, Silvia Toniazzo, Federico Nalesso, Paolo Spinella, e Lorenzo A Calò. 2021. «The Dietary Approach to the Treatment of the Rare Genetic Tubulopathies Gitelman’s and Bartter’s Syndromes». *Nutrients* 13 (9): 2960. <https://doi.org/10.3390/nu13092960>.
- Gabbard, Scott L., e Brian E. Lacy. 2013. «Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction». *Nutrition in Clinical Practice* 28 (3): 307–16. <https://doi.org/10.1177/0884533613485904>.
- Gatti, Simona, Sara Quattrini, Alessandra Palpacelli, Giulia N. Catassi, Maria Elena Lionetti, e Carlo Catassi. 2022. «Metabolic Bone Disease in Children with Intestinal Failure and Long-Term Parenteral Nutrition: A Systematic Review». *Nutrients* 14 (5): 995. <https://doi.org/10.3390/nu14050995>.
- Kocoshis, Samuel A, Russell J Merritt, Susan Hill, Susan Protheroe, Beth A Carter, Simon Horslen, Simin Hu, et al. s.d. «Sicurezza ed efficacia di teduglutide in pazienti pediatrici con insufficienza intestinale associata alla sindrome dell’intestino corto: studio clinico di fase III, a 24 settimane», 22.
- LARN: livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. 2018. 4. rev., 2. rist. Milano: SICS.
- «lg\_osteoporosi.pdf». s.d. Consultato 8 novembre 2022.  
[https://www.societaitalianadiendocrinologia.it/public/pdf/lg\\_osteoporosi.pdf](https://www.societaitalianadiendocrinologia.it/public/pdf/lg_osteoporosi.pdf).
- «Linfangectasia intestinale - Disturbi gastrointestinali». s.d. Manuali MSD Edizione Professionisti. Consultato 9 novembre 2022. <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-gastrointestinali/sindromi-da-malassorbimento/linfangectasia-intestinale>.
- Massironi, Sara, Federica Cavalcoli, Emanuele Rausa, Pietro Invernizzi, Marco Braga, e Maurizio Vecchi. 2020. «Understanding Short Bowel Syndrome: Current Status and Future Perspectives». *Digestive and Liver Disease* 52 (3): 253–61. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.013>.
- McGrath, Kathleen H, James Pitt, e Julie E Bines. 2019. «Small intestinal bacterial overgrowth in children with intestinal failure on home parenteral nutrition». *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology* 3 (5): 394–99. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12174>.
- «Office of Dietary Supplements - Calcium». s.d. Consultato 25 ottobre 2022.  
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>.
- «Office of Dietary Supplements - Phosphorus». s.d. Consultato 8 novembre 2022.  
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Phosphorus-HealthProfessional/>.
- «Office of Dietary Supplements - Potassium». s.d. Consultato 8 novembre 2022.  
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Potassium-HealthProfessional/>.
- «Office of Dietary Supplements - Vitamin K». s.d. Consultato 25 ottobre 2022a.  
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>.
- «———». s.d. Consultato 8 novembre 2022b. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>.
- Olieman, Joanne, e Wendy Kastelijn. 2020. «Nutritional Feeding Strategies in Pediatric Intestinal Failure». *Nutrients* 12 (1): 177. <https://doi.org/10.3390/nu12010177>.
- «Osteomalacia». s.d. Consultato 19 ottobre 2022. <https://www.my-personaltrainer.it/salute/osteomalacia.html>.



- «Osteoporosi - Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo». s.d. Manuali MSD Edizione Professionisti. Consultato 3 settembre 2022. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-del-tessuto-muscoloscheletrico-e-connettivo/osteoporosi/osteoporosi>.
- «Osteoporosi - Disturbi di ossa, articolazioni e muscoli». s.d. Manuale MSD, versione per i pazienti. Consultato 25 ottobre 2022a. <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-di-ossa,-articolazioni-e-muscoli/osteoporosi/osteoporosi>.
- «———». s.d. Manuale MSD, versione per i pazienti. Consultato 25 ottobre 2022b. <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-di-ossa,-articolazioni-e-muscoli/osteoporosi/osteoporosi>.
- Pironi, Loris. 2016. «Definitions of Intestinal Failure and the Short Bowel Syndrome». *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, Diagnosis and Management of Malabsorption*, 30 (2): 173–85. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.011>.
- Pironi, Loris, Jann Arends, Janet Baxter, Federico Bozzetti, Rosa Burgos Peláez, Cristina Cuerda, Alastair Forbes, et al. 2015. «ESPEN Endorsed Recommendations. Definition and Classification of Intestinal Failure in Adults». *Clinical Nutrition* 34 (2): 171–80. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.017>.
- Pironi, Loris, Jann Arends, Federico Bozzetti, Cristina Cuerda, Lyn Gillanders, Palle Bekker Jeppesen, Francisca Joly, et al. 2016a. «ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults». *Clinical Nutrition* 35 (2): 247–307. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.020>.
- . 2016b. «ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults». *Clinical Nutrition* 35 (2): 247–307. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.020>.
- Pironi, Loris, Olivier Corcos, Alastair Forbes, Mette Holst, Francisca Joly, Cora Jonkers, Stanislaw Klek, et al. 2018. «Intestinal Failure in Adults: Recommendations from the ESPEN Expert Groups». *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 37 (6 Pt A): 1798–1809. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.036>.
- Pohanka, Miroslav. 2020. «D-Lactic Acid as a Metabolite: Toxicology, Diagnosis, and Detection». *BioMed Research International* 2020 (giugno): 3419034. <https://doi.org/10.1155/2020/3419034>.
- Raman, M., E. Aghdassi, M. Baun, M. Yeung, L. Fairholm, O. Saqui, e J. P. Allard. 2006. «Metabolic Bone Disease in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition: A Canadian Study and Review». *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 30 (6): 492–96. <https://doi.org/10.1177/0148607106030006492>.
- Rhoda, Kristen M., Neha R. Parekh, Elizabeth Lennon, Christine Shay-Downer, Christiano Quintini, Ezra Steiger, e Donald F. Kirby. 2010. «The Multidisciplinary Approach to the Care of Patients with Intestinal Failure at a Tertiary Care Facility». *Nutrition in Clinical Practice* 25 (2): 183–91. <https://doi.org/10.1177/0884533610361526>.
- Scaturro, Dalila, Fabio Vitagliani, Pietro Terrana, Sofia Tomasello, Lawrence Camarda, e Giulia Letizia Mauro. 2022. «Does the association of therapeutic exercise and supplementation with sucrosomial magnesium improve posture and balance and prevent the risk of new falls?». *Aging Clinical and Experimental Research* 34 (3): 545–53. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01977-x>.
- «Sintesi cutanea di vitamina D». s.d. Consultato 20 ottobre 2022. <https://www.my-personaltrainer.it/nutrizione/sintesi-vitamina-d.html>.
- srl, Netribe Business Solutions. s.d. «Denosumab - Informazioni sui farmaci». Informazioni sui farmaci. Consultato 8 novembre 2022. <http://www.informazionisuifarmaci.it/denosumab>.
- Szulc, Pawel, Douglas C. Bauer, e Richard Eastell. 2021. «Chapter 65 - Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis». In *Marcus and Feldman's Osteoporosis (Fifth Edition)*,

- a cura di David W. Dempster, Jane A. Cauley, Mary L. Bouxsein, e Felicia Cosman, 1545–88. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813073-5.00065-4>.
- Tong, Xiaoyang, Xi Chen, Shihua Zhang, Mei Huang, Xiaoyan Shen, Jiake Xu, e Jun Zou. 2019. «The Effect of Exercise on the Prevention of Osteoporosis and Bone Angiogenesis». *BioMed Research International* 2019 (aprile): 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/8171897>.
- Troy, Karen L., Megan E. Mancuso, Tiffany A. Butler, e Joshua E. Johnson. 2018. «Exercise Early and Often: Effects of Physical Activity and Exercise on Women’s Bone Health». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15 (5): 878. <https://doi.org/10.3390/ijerph15050878>.
- Weaver, Connie M. 2013. «Potassium and Health123». *Advances in Nutrition* 4 (3): 368S-377S. <https://doi.org/10.3945/an.112.003533>.

## **RINGRAZIAMENTI:**

Vorrei ringraziare tutti coloro che hanno permesso la realizzazione di questo studio e che sono stati al mio fianco durante l'intero percorso universitario.

Un ringraziamento speciale va al mio relatore, il dottor Francini Francesco, il quale mi ha proposto questo progetto di tesi che mi ha permesso di approfondire una patologia così complessa e ricca sfaccettature diverse, e alla dottoressa Romanelli Giulia, che è stata per me una figura di riferimento non solo per il progetto di tesi in qualità di correlatrice, ma anche per la mia intera attività di tirocinio.

Ringrazio entrambi per la disponibilità, il supporto, la passione trasmessa per il loro lavoro, le conoscenze condivise e per avermi accolto al loro fianco durante l'attività clinica.

Ringrazio la mia famiglia per avermi permesso di intraprendere questo percorso universitario e per avermi sempre supportata nelle mie scelte.

Ringrazio i miei amici, i miei coinquilini e i miei compagni di corso per aver preso parte alla mia vita durante questi tre anni di studio, per aver condiviso con me sia i momenti più belli che quelli più insidiosi che hanno caratterizzato questo percorso e per aver reso il tutto più bello.

Ringrazio infine Giacomo, il mio ragazzo, che è sempre stato al mio fianco e ha sempre creduto in me.