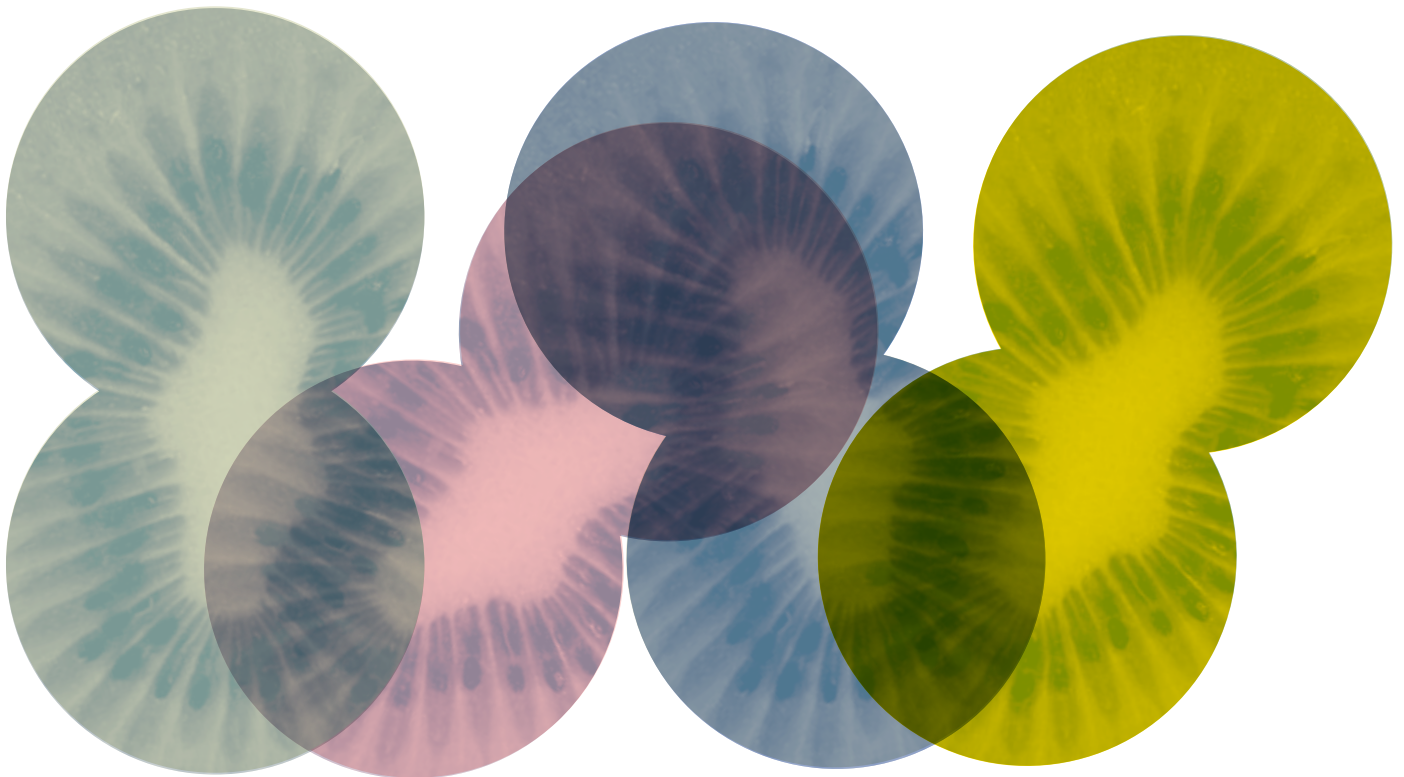


M. Elia
O. Ljungqvist
R.J. Stratton
S.A. Lanham-New

Nutrizione clinica



CASA EDITRICE AMBROSIANA

Nutrizione clinica

edizione italiana condotta sulla seconda edizione inglese

Marinos Elia

Institute of Human Nutrition
University of Southampton, UK

Olle Ljungqvist

Department of Surgery
Örebro University Hospital and Karolinska Institutet, Sweden

Rebecca J. Stratton

Institute of Human Nutrition
University of Southampton, UK
Editor-in-Chief

Susan A. Lanham-New

Department of Nutritional Sciences
University of Surrey, UK

edizione italiana a cura di

Franco Contaldo, Fabrizio Pasanisi, Lidia Santarpia

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia – Sezione di Nutrizione Clinica
Centro Interuniversitario di Studi e Ricerche sull'Obesità e i Disturbi del Comportamento Alimentare
Università degli Studi di Napoli Federico II
UOC Area Centralizzata di Medicina Interna e Nutrizione Clinica, Centro di Riferimento Regionale
per la Nutrizione Artificiale domiciliare, AOU Federico II di Napoli

con la collaborazione di

Federico Bozzetti

Medico specialista in Chirurgia e Oncologia, Milano
già Università degli Studi di Milano



CASA EDITRICE AMBROSIANA

Indice

Autori	VII
Traduttori e curatori italiani	VIII
Prefazione inglese	IX
Prefazione all'edizione italiana	XI
1 Principi di nutrizione clinica: tra salute e malattia	1
<i>Marinos Elia</i>	
2 Screening e valutazione nutrizionale	15
<i>Marinos Elia e Rebecca J. Stratton</i>	
3 Acqua ed elettroliti	27
<i>Abeed H. Chowdhury e Dileep N. Lobo</i>	
4 Malnutrizione per eccesso: obesità	45
<i>Gema Frühbeck</i>	
5 Malnutrizione	81
<i>Anura V. Kurpad e Isabella Aeberli</i>	
6 Anomalie metaboliche: la sindrome metabolica	95
<i>Luc Tappy e Jean-Marc Schwarz</i>	
7 Disturbi dell'alimentazione	107
<i>Kate Williams</i>	
8 Reazioni avverse agli alimenti	123
<i>Simon H. Murch</i>	
9 Supporto nutrizionale	139
<i>Esther van den Hogen, Marian A.E. van Bokhorst-de van der Schueren e Cora F. Jonkers-Schuitema</i>	
10 Etica e nutrizione	159
<i>Clare McNaught e John MacFie</i>	
11 Tratto gastrointestinale	173
<i>Miquel A. Gassull e Eduard Cabré</i>	

12	Nutrizione ed epatopatie <i>Mathias Plauth e Tatjana Schütz</i>	191
13	Nutrizione e pancreas <i>Paula McGurk, Marinos Elia e Jean-Fabien Zazzo</i>	207
14	Il rene <i>Roberta Situlin</i>	231
15	Supporto nutrizionale e metabolico nelle malattie ematologiche maligne e nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche <i>Maurizio Muscaritoli, Saveria Capria, Anna Paola Iori e Filippo Rossi Fanelli</i>	265
16	Il polmone <i>Peter Collins e Marinos Elia</i>	277
17	Nutrizione e sistemi immunitario e infiammatorio <i>Bruce R. Bistrian e Robert F. Grimble</i>	285
18	Cuore e vasi <i>Kate Gatenby, Stephen Wheatcroft e Mark Kearney</i>	309
19	Aspetti nutrizionali delle patologie dello scheletro <i>Christine Rodda</i>	333
20	Nutrizione in chirurgia e nel trauma <i>Olle Ljungqvist e Ken Fearon</i>	355
21	Malattie infettive <i>Nicholas I. Paton, Miguel A. Gassull e Eduard Cabré</i>	367
22	Supporto nutrizionale nel paziente con cancro <i>Federico Bozzetti</i>	389
23	Nutrizione pediatrica <i>Anthony F. Williams</i>	423
24	Fibrosi cistica <i>John A. Dodge</i>	477
25	Casi clinici <i>Simon P. Allison</i>	491
	Indice analitico	509

Autori

Isabelle Aeberli

St John's Research Institute, India
ETH Zurich, Svizzera

Simon P. Allison

Formerly University of Nottingham
and Queen's Medical Centre, UK

Bruce R. Bistran

Beth Israel Deaconess Medical
Center, Stati Uniti

Federico Bozzetti

University of Milan, Italia

Eduard Cabré

Hospital Universitari Germans Trias i
Pujol, Spagna

Saveria Capria

La Sapienza University of Rome,
Italia

Abeed H. Chowdhury

Nottingham University Hospitals
Queen's Medical Centre, Nottingham,
UK

Peter Collins

Queensland University of Technology,
Australia

John A. Dodge

University of Swansea, UK

Marinos Elia

University of Southampton, UK

Filippo Rossi Fanelli

La Sapienza University of Rome, Italy

Ken Fearon

University of Edinburgh, UK

Gema Frühbeck

Clinica Universidad de Navarra-
CIBERobn, Spagna

Miquel A. Gassull

Hospital Universitari Germans Trias i
Pujol, Spagna

Kate Gatenby

University of Leeds, UK

Robert F. Grimble

University of Southampton, UK

Gianfranco Guarnieri

University of Trieste, Italia

Anna Paola Iori

La Sapienza University of Rome,
Italia

Cora F. Jonkers-Schuitema

Academic Medical Centre,
Amsterdam, Paesi Bassi

Mark Kearney

University of Leeds, UK

Anura V. Kurpad

St John's Research Institute, India

Olle Ljungqvist

Örebro University Hospital and
Karolinska Institutet, Svezia

Dileep N. Lobo

Nottingham University Hospitals
Queen's Medical Centre, Nottingham,
UK

John MacFie

Scarborough Hospital, UK

Paula McGurk

University Hospital Southampton
NHS Foundation Trust, UK

Clare McNaught

Scarborough Hospital, UK

Simon H. Murch

Warwick Medical School, University
of Warwick, UK

Maurizio Muscaritoli

La Sapienza University of Rome,
Italia

Nicholas I. Paton

National University of Singapore,
Singapore

Mathias Plauth

Städtisches Klinikum Dessau
(Municipal Hospital Dessau),
Germania

Christine Rodda

Monash University, Australia

Tatjana Schütz

Leipzig University Medical Centre,
Germania

Jean-Marc Schwarz

Touro University California, Stati Uniti

Roberta Situlin

University of Trieste, Italia

Rebecca J. Stratton

University of Southampton, UK

Luc Tappy

University of Lausanne, Svizzera

**Marian A.E. van Bokhorst-de
van der Schueren**

VU University Medical Centre,
Paesi Bassi

Esther van den Hogen

Maastricht UMC, Paesi Bassi

Stephen Wheatcroft

University of Leeds, UK

Anthony F. Williams

St George's, University of London,
UK

Kate Williams

South London and Maudsley NHS
Foundation Trust, UK

Jean-Fabien Zazzo

Hôpital Antoine-Béclère (Assistance
Publique-Hôpitaux de Paris), Francia

Traduttori e curatori dell'edizione italiana

Maria Ida Amabile

Dipartimento di Medicina Clinica
Sapienza Università di Roma

Francesca Wanda Basile

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Sezione di Pediatria
Università degli Studi di Napoli Federico II

Federico Bozzetti

Medico specialista in Chirurgia e Oncologia, Milano
già Università degli Studi di Milano

Carola Buscemi

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS)
Laboratorio di Dietistica e Nutrizione Clinica
Università degli Studi di Palermo

Silvio Buscemi

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS)
UOC di Endocrinologia, Malattie del Ricambio e della Nutrizione
Laboratorio di Dietistica e Nutrizione Clinica
Università degli Studi di Palermo

Iolanda Cioffi

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università degli Studi di Napoli Federico II

Franco Contaldo

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Sezione di Nutrizione Clinica
Centro Interuniversitario di Studi e Ricerche sull'Obesità e i Disturbi del Comportamento Alimentare
Università degli Studi di Napoli Federico II

Antonella De Francesco

Struttura di Dietetica e Nutrizione Clinica
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Annalba De Rosa

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Sezione di Nutrizione Clinica
Centro Interuniversitario di Studi e Ricerche sull'Obesità e i Disturbi del Comportamento Alimentare
Università degli Studi di Napoli Federico II

Maria Foggia

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Sezione Malattie Infettive
Università degli Studi di Napoli Federico II

Mariacristina Guidetti

Centro Regionale di Riferimento per l'Insufficienza Intestinale Cronica
Dipartimento Ospedaliero dell'Apparato Digerente
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Policlinico S. Orsola, Università di Bologna

Paola Massarenti

Struttura di Dietetica e Nutrizione Clinica
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Maurizio Muscaritoli

Dipartimento di Medicina Clinica
Sapienza Università di Roma

Fabrizio Pasanisi

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Sezione di Nutrizione Clinica
Centro Interuniversitario di Studi e Ricerche sull'Obesità e i Disturbi del Comportamento Alimentare
Università degli Studi di Napoli Federico II

Caterina Pazzeschi

Centro Regionale di Riferimento per l'Insufficienza Intestinale Cronica
Dipartimento Ospedaliero dell'Apparato Digerente
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Policlinico S. Orsola, Università di Bologna

Loris Pironi

Centro Regionale di Riferimento per l'Insufficienza Intestinale Cronica
Dipartimento Ospedaliero dell'Apparato Digerente
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Policlinico S. Orsola, Università di Bologna

Lidia Santarpià

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Sezione di Nutrizione Clinica
Centro Interuniversitario di Studi e Ricerche sull'Obesità e i Disturbi del Comportamento Alimentare
Università degli Studi di Napoli Federico II

Roberta Situlin

Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
Università degli Studi di Trieste

Maria Immacolata Spagnuolo

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Sezione di Pediatria
Università degli Studi di Napoli Federico II

Dalla prefazione alla seconda edizione inglese

La collana di manuali della Nutrition Society si è costantemente rafforzata in questi dieci anni dal suo inizio. L'idea pionieristica del prof. Michael Gibney (University College Dublin) merita una particolare menzione e riconoscimento. Il mio impegno di chief editor è iniziato nel 2009, ma risulta di gran lunga più facile di quello visionario del prof. Gibney iniziato nel 1990. Per me è un grande onore seguire il percorso da lui iniziato.

Il primo e il secondo trattato della collana, *Introduction to Human Nutrition*, e *Nutrition and Metabolism*, sono alla seconda edizione e continuamente richiesti. Ora stiamo lavorando al terzo trattato della serie, *Public Health Nutrition*, e siamo molto felici di presentare la seconda edizione di *Clinical Nutrition*. Segue la pubblicazione, avvenuta lo scorso anno, del quinto trattato *Sport and Exercise Nutrition*, che ha superato ogni aspettativa, e siamo molto grati al dr. Richard Budgett OBE, capo dello staff medico dei Giochi olimpici e paraolimpici di Londra 2012, per il suo entusiastico e generoso sostegno.

La seconda edizione di *Clinical Nutrition* è un punto di forza di questa collana; la Nutrition Society è per questo grata al prof. Marinos Elia (University of Southampton), senior editor, per l'attenta pianificazione editoriale del testo, dopo avere già svolto un importante ruolo critico nell'elaborazione della prima edizione. Sinceri ringraziamenti anche agli altri curatori, prof. Olle Ljungqvist (Orebro University Hospital e Karolinska Institutet, Svezia) e dr.ssa Rebecca Stratton (University of Southampton) per l'enorme contributo.

Questa seconda edizione è indirizzata a chi ha interesse per le applicazioni cliniche della nutrizione, medici, dietisti, personale infermieristico, altri "alleati" terapeutici. Il libro inizia facendo il punto sulla valutazione dello stato di nutrizione, ne discute le conseguenze cliniche e le opportunità terapeutiche in caso di malnu-

trizione per difetto o per eccesso, conseguenti disordini metabolici o disturbi del comportamento alimentare. I capitoli successivi riguardano i diversi organi e apparati, sottolineando il ruolo della nutrizione con finalità terapeutiche, preventive o entrambe.

Siamo estremamente onorati che la presentazione della collana sia stata scritta da Sally Davies, chief medical officer e principal medical advisor per il governo inglese. Ci è stato di grande conforto il consenso di tale autorità: un sincero ringraziamento per l'aiuto e il sostegno.

La Società è molto grata infine alla casa editrice Wiley-Blackwell per il continuo aiuto per la realizzazione del libro, in particolare a Nick Morgan, Sara Crowley-Vigneau e Marilyn Pierro, e ancora a Aravinthakumar Ranganathan, responsabile di progetto presso SPi Publisher Services. Molti ringraziamenti anche alla prof.ssa Lisa Roberts, preside della facoltà di Health and Medical Sciences, University of Surrey, per il suo incoraggiamento nella realizzazione di questa collana.

Un sincero ringraziamento al presidente della Nutrition Society, prof. Sean J.J. Strain (University of Ulster) per aver creduto in questo progetto, al prof. David Bender, per la sua attenta funzione editoriale, e a Sharon Hui e Jennifer Norton per l'enorme contributo alla realizzazione di questa collana e per aver reso questi libri di piacevole lettura.

Spero che troverete questo trattato un'opera ricca di risorse e... buona lettura!

Un caloroso ringraziamento,

Professor Susan A. Lanham-New
Head, Department of Nutritional Sciences
Faculty of Health and Medical Sciences,
University of Surrey
and Editor in Chief Nutrition Society Textbook Series

Prefazione all'edizione italiana

L'idea di tradurre in lingua italiana il trattato *Clinical Nutrition*, edito dalla Società inglese di Nutrizione e a cura del prof. Marinos Elia, docente di Nutrizione clinica e Metabolismo presso la Southampton University, nasce dall'esigenza di rendere disponibile anche nel nostro Paese uno strumento per migliorare le conoscenze in nutrizione clinica, disciplina compresa nell'ambito della medicina interna, ma con ampi coinvolgimenti in molte aree della medicina, chirurgia e professioni sanitarie.

La nutrizione umana, di fatto, è multi- e interdisciplinare, per le caratteristiche intrinseche di questa materia. La nutrizione clinica, nel contesto generale della nutrizione umana e in sintesi, studia i rapporti tra stato di nutrizione e salute dell'uomo in varie condizioni patologiche. Pertanto il più delle volte richiede un approccio clinico tipicamente internistico.

Questo trattato ha suscitato il nostro interesse per l'esposizione organica delle varie tematiche di pertinenza clinico-nutrizionale e perché gli autori hanno un'esperienza clinica e di ricerca, sviluppatasi in un contesto prevalentemente europeo, molto vicina al nostro lavoro.

Ciò che si chiede a un trattato non è tanto "correre dietro la notizia dell'ultima ora", che si può leggere nelle riviste scientifiche specialistiche, ma una solida impostazione culturale delle tematiche e una moderna metodologia tecnico-scientifica di approccio.

Il testo inizia definendo lo stato di nutrizione e di idratazione e quindi le relative tecniche di valutazione; procede con la descrizione della malnutrizione per eccesso e per difetto, degli effetti generali sullo stato di salute, le interazioni con i comportamenti individuali e sociali, comprese le prospettive etiche, per concludere discutendo i rapporti funzionali e prognostici tra i vari organi e apparati e lo stato di nutrizione del paziente. Non di rado gli aspetti patogenetici delle varie malattie sono presentati in modo più esauriente, come in un vero e proprio testo di medicina interna. Ritornando

poi agli Autori, tra cui alcuni autorevoli ricercatori clinici italiani, la loro formazione internazionale garantisce un approccio culturale aperto e moderno.

La nutrizione clinica è una disciplina relativamente giovane. Per tale ragione incontra talvolta difficoltà nell'essere adeguatamente riconosciuta e applicata nel giusto modo nella pratica clinica, anche se la nutrizione artificiale, enterale e parenterale si stanno sempre più diffondendo sia nella cura del paziente ospedalizzato, che nelle cure domiciliari.

Questo libro ci è parso un buon strumento nelle mani di chiunque, operatore della salute, dovrà confrontarsi con pazienti che, temporaneamente o per tutta la vita, potranno essere affetti da una compromissione dello stato di nutrizione.

In conclusione uno speciale ringraziamento a tutti i colleghi che hanno contribuito, con il loro personale impegno, alla traduzione del testo inglese, e alla Casa Editrice Ambrosiana per l'attenzione dimostrata e la garbata e preziosa disponibilità sempre evidente in tutte le fasi di impostazione e realizzazione di questo volume.

Napoli, maggio 2018

Franco Contaldo
Fabrizio Pasanisi
Lidia Santarpià

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Sezione di Nutrizione Clinica
Centro Interuniversitario di Studi e Ricerche sull'Obesità
e i Disturbi del Comportamento Alimentare
Università degli Studi di Napoli Federico II*

*UOC Area Centralizzata di Medicina Interna
e Nutrizione Clinica, Centro di Riferimento
Regionale per la Nutrizione Artificiale Domiciliare
AOU Federico II di Napoli*

Principi di nutrizione clinica: tra salute e malattia

Marinos Elia

Institute of Human Nutrition, University of Southampton, UK

Messaggi chiave

- Comprendere come assicurare al meglio i fabbisogni nutrizionali di un individuo sano o ammalato, valutare la differenza in fabbisogni tra fisiologia dell'individuo sano e patofisiologia del malato.
- Per alcuni gruppi di pazienti i fabbisogni sono più elevati che nello stato di buona salute; viceversa per altri gruppi di pazienti. Proporre le stesse raccomandazioni valide per i sani ai pazienti può rappresentare un potenziale danno per la salute.
- In condizione di salute i nutrienti sono assunti per via orale. Nella pratica clinica possono essere utilizzate altre vie di accesso. La via parenterale solleva nuove problematiche.
- Sono possibili modifiche della terapia nutrizionale durante una malattia in fase acuta, per l'insorgenza di nuove complicanze o semplicemente per la risoluzione della problematica clinica; analogamente in condizioni di patologie croniche può risultare necessaria la revisione periodica dell'intervento nutrizionale.

1.1 INTRODUZIONE

La *nutrizione clinica* si dedica al trattamento della nutrizione di pazienti considerati individui o gruppi di pazienti affetti da una definita patologia, mentre la nutrizione indirizzata alla salute pubblica, o *nutrizione preventiva*, è finalizzata alla promozione della salute e prevenzione delle malattie nella popolazione generale. Queste due discipline, ovviamente, possono sovrapporsi, in particolare negli anziani, spesso colpiti da disabilità e malattie. La collaborazione tra queste due discipline verosimilmente faciliterà l'efficacia di interventi nutrizionali a livello locale, nazionale e internazionale. Per comprendere gli aspetti in comune tra nutrizione clinica e nutrizione preventiva è necessario considerare alcuni principi della nutrizione in Fisiologia Umana ma anche alcune specifiche necessità della nutrizione clinica. Queste ultime comprendono i modificati fabbisogni nutrizionali dovuti alla malattia, alla gravità della patologia e al grado di malnutrizione, e gli accessi non fisiologici per la nutrizione tramite

ricorso a soluzioni e protocolli nutrizionali atipici e innovativi.

Questo capitolo introduttivo prende rapidamente in rassegna questi temi, in parte per delineare le differenze di intervento tra stato di benessere e di malattia e in parte per introdurre il rationale di questo libro.

Oggi è possibile nutrire in pratica ogni tipo di paziente per periodi illimitati: pazienti in stato vegetativo, incapaci di masticare e ingoiare, con apparato gastroenterico non funzionante o rimosso. È possibile identificare gruppi di pazienti con specifiche richieste nutrizionali, o modificare la composizione delle miscele nutrizionali nello stesso paziente in base alle eventuali modifiche del fabbisogno nutrizionale.

Poiché alcuni di questi interventi nutrizionali possono essere utili in un gruppo di pazienti ma dannosi nei soggetti sani o in altri gruppi di pazienti, la distinzione tra salute e fisiologia, da un lato, e malattia e patofisiologia, dall'altro, va attentamente considerata. Si spera che alcuni dei principi che verranno discussi potranno aiutare a identificare una separazione concettuale tra i vari argomenti presentati in questo volume.

1.2 SPETTRO DELLE PROBLEMATICHE NUTRIZIONALI

La nutrizione clinica ha l'obiettivo di curare e prevenire la malnutrizione. Non vi è comunque una definizione di malnutrizione universalmente accettata (anche perché le sue caratteristiche e la sua prevalenza variano nel tempo, essendo la malnutrizione intimamente legata alla cultura e alla vita sociale della nostra specie, *N.d.T.*). La definizione che segue considera sia la malnutrizione per eccesso che per difetto e rispecchia gli obiettivi di questo libro:

“La malnutrizione è uno stato di nutrizione nel quale un deficit o un eccesso (ovvero uno sbilancio) di energia, proteine e altri nutrienti produce effetti nocivi su organi e funzioni e sullo stato clinico individuale.”

Comunque in questo capitolo, come altrove in questo libro, il termine *malnutrizione* si riferisce più di frequente alla malnutrizione per difetto che per eccesso.

Entrambe le forme di malnutrizione possono avere effetti negativi sulle funzioni fisiologiche e sulle condizioni cliniche. Quelli collegati alla malnutrizione per difetto sono numerosi (**Tab. 1.1**) e ciò spiega perché pazienti malnutriti possono essere identificati in numerose discipline mediche. Diverse manifestazioni cliniche possono essere presenti nello stesso paziente, con diversa predominanza tra di loro e possono essere indotte da deficit nutrizionali multipli. Specifiche carenze nutrizionali possono avere più effetti, ma non è chiaro se

possono avere diversi effetti in differenti individui. Per esempio, non è chiaro perché alcuni pazienti con deficit di vitamina B₁₂ vanno dall'ematologo per un'anemia megaloblastica, altri dal neurologo per una neuropatia o altri danni neuronali (per es. degenerazione subacuta del midollo spinale), e altri ancora ricorrono al geriatra per disturbi cognitivi fino alla demenza.

Le manifestazioni cliniche sono ancora più diverse perché la malnutrizione proteico-energetica (MPE) di frequente coesiste con il deficit di numerosi altri nutrienti. Per esempio, pazienti con patologie gastroenteriche sono spesso sottopeso e al contempo manifestano deficit di magnesio, sodio, potassio, zinco, per le associate perdite gastroenteriche: diarrea, vomito ecc. Vi possono essere problemi di assorbimento come nel caso di pazienti affetti da morbo di Crohn che interessa l'ileo terminale, sede dell'assorbimento della vitamina B₁₂. Pazienti che hanno subito la rimozione chirurgica dell'ileo terminale o la gastrectomia non assorbono vitamina B₁₂. Sono possibili anche carenze nutrizionali selettive come il deficit di ferro, in giovani (e non) donne altrimenti sane ma con persistenti abbondanti cicli mestruali.

Un altro punto critico è l'interazione tra nutrienti che può avvenire a livello di assorbimento, metabolismo o escrezione. Un nutriente può favorire l'assorbimento di un altro nutriente: il glucosio favorisce l'assorbimento del sodio (grazie al co-trasportatore sodio-glucosio). Da ciò deriva il rationale dell'uso di

Tabella 1.1 Effetti fisici e psicosociali della malnutrizione.

Effetti avversi	Conseguenze
Fisici	
Compromissione delle difese immunitarie	Predisposizione alle infezioni
Riduzione della forza muscolare e affaticamento	Inattività, inabilità a lavorare in maniera efficace e scarsa cura di se stessi. Una funzionalità muscolare (o neuromuscolare) alterata può anche predisporre a cadute o ad altri incidenti
Riduzione della potenza dei muscoli respiratori	Tosse inefficace, predisposizione a infezioni respiratorie e ritardo nella fase di convalescenza
Inattività, in particolare nei pazienti allettati	Predisposizione a ulcere da decubito e a tromboembolismo
Compromissione della termoregolazione	Ipotermia, specialmente nell'anziano
Compromissione della guarigione delle ferite	Ritardo nella chiusura di fistole, fratture scomposte, aumentato rischio di infezione delle ferite con conseguente prolungamento dei tempi di recupero dalla malattia, allungamento dei tempi di degenza con ritardo nei tempi di ripresa dell'attività lavorativa
Predisposizione fetale e infantile	Alle comuni malattie croniche, quali malattie cardiovascolari, ictus e diabete nella vita adulta
Difetti di crescita	Arresto della crescita, ritardo dello sviluppo puberale e riduzione della massa e della forza muscolare
Psicosociali	
Funzione psicosociale compromessa	Anche quando non è complicata dalla presenza di malattia, la malnutrizione causa apatia, depressione, trascuratezza della propria persona, ipocondria, perdita della libido e deterioramento delle interazioni sociali. Influenza anche la personalità e compromette il legame madre-figlio

Il rene

Roberta Situlin

Università degli Studi di Trieste, Italia

Testo rivisto e aggiornato

Messaggi chiave

- Il rene svolge nell'organismo diverse funzioni tra cui: escrezione dei prodotti terminali del metabolismo, controllo del volume e della composizione dei liquidi corporei, sintesi di ormoni (eritropoietina, renina, prostaglandine) e attivazione della vitamina D.
- Le patologie renali croniche o acute causano alterazioni di queste funzioni contribuendo allo sviluppo della sindrome uremica.
- Patologie metaboliche, quali ipertensione arteriosa, obesità, diabete mellito e dislipidemie, e vari nutrienti possono causare l'insorgenza di nefropatie e/o contribuire alla loro progressione verso lo stadio finale, che richiede terapia sostitutiva o trapianto renale, e allo sviluppo di complicanze tra cui quelle cardiovascolari e muscolo-scheletriche.
- La deplezione proteico-energetica è una complicanza frequente delle nefropatie con importanti conseguenze su morbilità, mortalità e qualità di vita dei pazienti. Essa pertanto deve essere adeguatamente diagnosticata, prevenuta e trattata.
- Gli obiettivi della terapia medica nutrizionale sono diversi in relazione alla tipologia di malattia renale (cronica o acuta) e della terapia utilizzata (conservativa, sostitutiva o trapianto d'organo).
- La terapia dietetica nei pazienti nefropatici può essere complessa per la molteplicità degli obiettivi, talora contrastanti, da raggiungere. In ogni caso, le prescrizioni devono essere il più possibile attente alle caratteristiche cliniche dei singoli pazienti.
- L'insufficienza renale acuta e i casi di malnutrizione più gravi richiedono il supporto della nutrizione artificiale.

14.1 INTRODUZIONE

Le patologie renali si distinguono in acute e croniche e presentano importanti ricadute cliniche e sociali, con aumento della morbilità, mortalità, costi sanitari e riduzione della qualità di vita dei pazienti. La prevalenza delle malattie renali croniche (MRC) è intorno al 10%, con una certa variabilità tra i diversi Paesi. In Italia, i dati più recenti prodotti dallo studio CARHES (*cardiovascular risk in renal patients of the health examination survey*) condotto dalla Società Italiana di Nefrologia, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, mostrano una prevalenza del 7,5% negli uomini e del 6,5% nelle donne di età 35-79 anni. Attualmente il diabete mellito rappresenta, a livello mondiale, la causa

più frequente di MRC, con il 20-30% dei pazienti che sviluppa una nefropatia diabetica. Anche l'obesità, sia indirettamente attraverso le complicanze, sia di per sé, si è dimostrata fattore causale di MRC. L'elevata epidemiologia di queste condizioni porterà nelle prossimi decenni a un notevole incremento delle nefropatie a livello mondiale.

La malattia renale acuta (MRA) interessa il 5% dei pazienti ospedalizzati e il 10-35% di quelli ricoverati in terapia intensiva ed è un fattore di rischio di sviluppare una MRC. Nel **Box 14.1** sono riassunte le malattie renali trattate in questo capitolo dal punto di vista della nutrizione clinica. Nel **Box 14.2** è riportato l'elenco delle linee guida sulla nutrizione clinica in ambito nefrologico, emesse dalle organizzazioni scientifiche di diversi Paesi, con i relativi acronimi, cui si fa riferimento nel testo del capitolo.

BOX 14.1**Patologie renali**

- Malattia renale cronica, MRC (*chronic kidney disease*, CKD), MRC con nefropatia diabetica (*diabetic kidney disease*, DKD): l'insufficienza renale si sviluppa in un tempo prolungato
- Malattia renale acuta, MRA (*acute kidney injury*, AKI): l'insufficienza renale si sviluppa in tempi brevi

BOX 14.2**Principali linee guida nefrologiche citate**

- ACC, American College of Cardiology
- ADA, American Dietetic Association
- AHA, American Heart Association
- ASPEN, American Society for Parenteral Enteral Nutrition
- BDA, British Dietetic Association
- BRA, British Renal Association
- ERA-EDTNA, European Renal Association, European Dietitian and Transplantation Nurses Association
- ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
- ISRN, International Society of Renal Nutrition and Metabolism
- KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes
- K-DOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
- KHA-CARI, Kidney Health Australia. Caring for Australasians with Renal Impairment
- NKF-K-DOQI, National Kidney Foundation/ Disease Outcomes Quality Initiative
- NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom
- SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- SIN, Società Italiana di Nefrologia

14.2 CENNI DI FISIOPATOLOGIA RENALE

Una breve revisione della fisiopatologia renale è utile per comprendere meglio il ruolo degli interventi nutrizionali in ambito nefrologico. I reni sono organi escretori coinvolti nella regolazione del bilancio idroelettrolitico, acido/base e calcio/fosforo dell'organismo e nell'eliminazione dei prodotti del catabolismo. Essi svolgono inoltre funzioni endocrine, attraverso il sistema renina-angiotensina, la vitamina D e l'eritropoietina e intervengono nel metabolismo di alcuni nutrienti (neoglucogenesi renale, metabolismo di alcuni aminoacidi). L'unità funzionale del rene è il nefrone

(Fig. 14.1a). Attraverso i nefroni, in numero di circa un milione per rene, fluisce un volume elevato di sangue (circa 1,3 L/minuto). La velocità media di ultrafiltrazione, denominata velocità di filtrazione glomerulare, VFG (*glomerular filtration rate*) è di 125 mL/minuto, con una certa variabilità interindividuale, correlata al sesso e all'età. Il filtrato che si forma nel glomerulo attraversa poi il tubulo contorto prossimale, l'ansa di Henle, il tubulo contorto distale e infine il dotto collettore. In questo percorso la composizione del filtrato si modifica tramite processi di riassorbimento e secrezione, permettendo l'omeostasi idrosalina e acido/base dell'organismo (Fig. 14.1b). Le nefropatie possono avere un andamento acuto (insufficienza renale acuta, IRA) o cronico (insufficienza renale cronica, IRC) (Box 14.1).

Nelle forme croniche si ha una progressiva e inarrestabile perdita di massa e di funzioni renali, che può evolvere fino alla così detta morte del rene o insufficienza allo stadio finale (*end stage renal failure*, ESRF), anche qualora le cause del danno patogeno primitivo siano state trattate con successo e risolte. Nelle fasi iniziali, a fronte della riduzione della massa renale funzionante, la perdita di funzioni è compensata da un'ipertrofia dei nefroni residui che determina aumento del flusso plasmatico glomerulare, della pressione idraulica glomerulare transcappillare e della VFG totale. Nel lungo termine, tuttavia, l'aumento della VFG favorisce lo sviluppo di processi pro-infiammatori locali e la sintesi di fattori, quali il *transforming growth factor* β (TGF β), coinvolto nella fibrosi interstiziale. I glomeruli vanno incontro a sclerosi, per cui i meccanismi di compenso diventano progressivamente insufficienti. A livello sistemico, ne consegue un incremento delle tossine uremiche di diversa origine. Alcune derivano dal metabolismo endogeno (per es., urea, prodotta del catabolismo proteico, acido urico e guanidina dal catabolismo purinico, acido omocisteico ecc.), altre da processi di ossidazione o glicosilazione proteica o dall'attività metabolica del microbiota intestinale (p-cresolo/p-cresil solfato, indoxil solfato ecc.) o da composti introdotti con la dieta (per es. fosfati). Vengono considerati tossine uremiche anche ormoni, tra cui il paratormone (PTH) o il *fibroblast growth factor-23* (FGF-23), secreto dalle cellule dell'osso.

La MRC, con la perdita progressiva di funzioni renali e la condizione di tossicità uremica, va incontro, prevalentemente nelle fasi tardive, a diverse complicanze, tra cui alterazioni del bilancio idrosalino, acido/base e calcio/fosforo, ipertensione arteriosa, dislipidemie, malnutrizione, patologie cardiovascolari, anemia (per lo più conseguente a carenza di eritropoietina e talora di ferro o vitamine), iperparatiroidismo secondario, patologie dell'osso, tendenza emorragica da alterazioni delle piastrine, neuropatia periferica, sindrome delle gambe

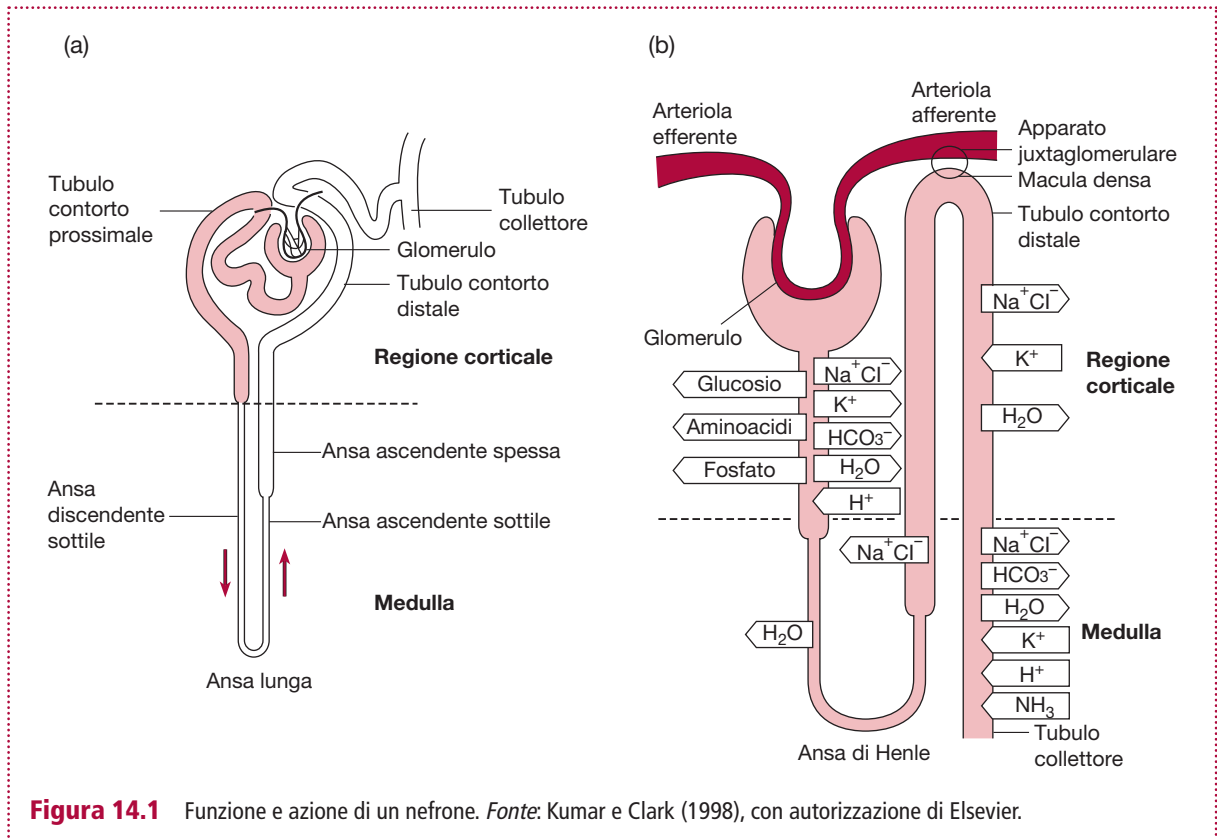


Figura 14.1 Funzione e azione di un nefrone. Fonte: Kumar e Clark (1998), con autorizzazione di Elsevier.

senza riposo (raramente encefalopatia o pericardite), cute secca, prurito ed edemi. Quando le complicanze non sono più gestibili con la terapia conservativa, ovvero si prevede un'evoluzione rapida verso gli stadi finali della nefropatia, il paziente viene avviato alla terapia sostitutiva (emodialisi o dialisi peritoneale) o al trapianto di rene. La dialisi, tuttavia, reintegra solo parzialmente le funzioni renali mentre rimane elevato il rischio di complicanze. Nelle MRC, il rischio cardiovascolare (CV) aumenta precocemente, già dai primi stadi ed è particolarmente elevato nella nefropatia diabetica. La presenza di albuminuria, anche se associata a funzione renale normale, raddoppia la probabilità di sviluppare patologie CV con una mortalità che può precedere nel tempo il raggiungimento degli stadi finali della nefropatia. Nei pazienti in terapia sostitutiva, il 40-50% dei decessi è dovuto a una patologia cardiovascolare.

Secondo le linee guida K-DOQI e quelle dell'AHA, i pazienti con MRC devono essere considerati come la categoria a più elevato rischio CV, derivato da componenti distinti in classici e non classici (**Box 14.3**). Questi ultimi sono correlati in particolare alla perdita di funzione renale, per cui si manifestano in media con una riduzione della VFG < 60 mL/min/1,73 m². La maggior parte di questi fattori è responsabile allo stesso tempo di progressione della nefropatia e delle complicanze ad

BOX 14.3

Fattori di rischio cardiovascolare nella MRC

Classici	Non classici
<ul style="list-style-type: none"> • Età • Sesso maschile • Ipertensione • Dislipidemia (LDL aumentate, HDL ridotte) • Diabete mellito • Abitudine al fumo • Sedentarietà • Sovrappeso, obesità 	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminuria, proteinuria • Iperomocisteinemia, anemia • Infiammazione/endotossinemia/stress ossidativo e carbonilico • Malnutrizione • Resistenza all'insulina • Iperuricemia • Attivazione del sistema renina-angiotensina • Alterazioni profilo lipidico (aumento remnants, lipoproteina a e apo-a, LDL piccole e dense, HDL disfunzionali) • Alterazioni endoteliali, fattori trombotogenici • Alterazioni metabolismo minerale (calcio, fosforo, PTH, FGF-23) e calcificazioni vascolari • Tossine uremiche prodotte dal microbiota (fenoli, indoli, TMAO)

Supporto nutrizionale nel paziente con cancro

Federico Bozzetti

Medico specialista in Chirurgia e Oncologia, già Università degli Studi di Milano

Messaggi chiave

- Il cancro è una malattia che può interessare qualsiasi organo. La prognosi è estremamente variabile, con sopravvivenza o mortalità fino quasi al 100%, a seconda della localizzazione e del tipo di tumore primitivo.
- La maggioranza dei pazienti in terapia per il cancro riesce a preservare lo stato di nutrizione con una dieta normale, con o senza necessità di supplementi nutrizionali orali. Talvolta, per alcuni pazienti e in alcune fasi della malattia, è necessario ricorrere al supporto nutrizionale enterale o parenterale.
- Diversi studi hanno esaminato gli effetti della nutrizione enterale e parenterale sugli outcome oncologici, in differenti situazioni, con differenti risultati.
- L'approccio attuale, volto all'ottimizzazione dello stato nutrizionale nei pazienti con cancro, include l'utilizzo di stimolanti dell'appetito, la modulazione di nutrienti e la supplementazione con immuno-nutrienti o agenti anabolici/anticatabolici.
- La prevalenza della perdita di peso osservata nei pazienti con cancro varia enormemente, dal 30 al 90%. C'è relazione tra perdita di peso e scarsa qualità di vita; nei pazienti chirurgici e non, affetti da cancro e malnutriti, è stato dimostrato un aumentato tasso di morbilità e mortalità.
- La cachessia neoplastica è una sindrome che colpisce il 70% dei pazienti con cancro nella fase terminale della malattia; può essere un evidente segno clinico nel 10-30% dei pazienti.

22.1 INTRODUZIONE

In nutrizione clinica il cancro deve essere considerato in maniera differente da altre patologie. A differenza delle patologie che colpiscono elettivamente intestino, fegato, reni o polmoni, discusse in precedenza (Capp. 11, 12, 16), il cancro può manifestare i suoi effetti su quasi tutti gli organi. Inoltre per la gestione clinica del paziente con cancro è necessario tener conto di vari fattori, quali età, variabile attesa di vita e differenti opzioni terapeutiche. Per questa variabilità clinica, il paziente con cancro fa da riferimento a tutte le possibili condizioni che richiedono un intervento di nutrizione clinica.

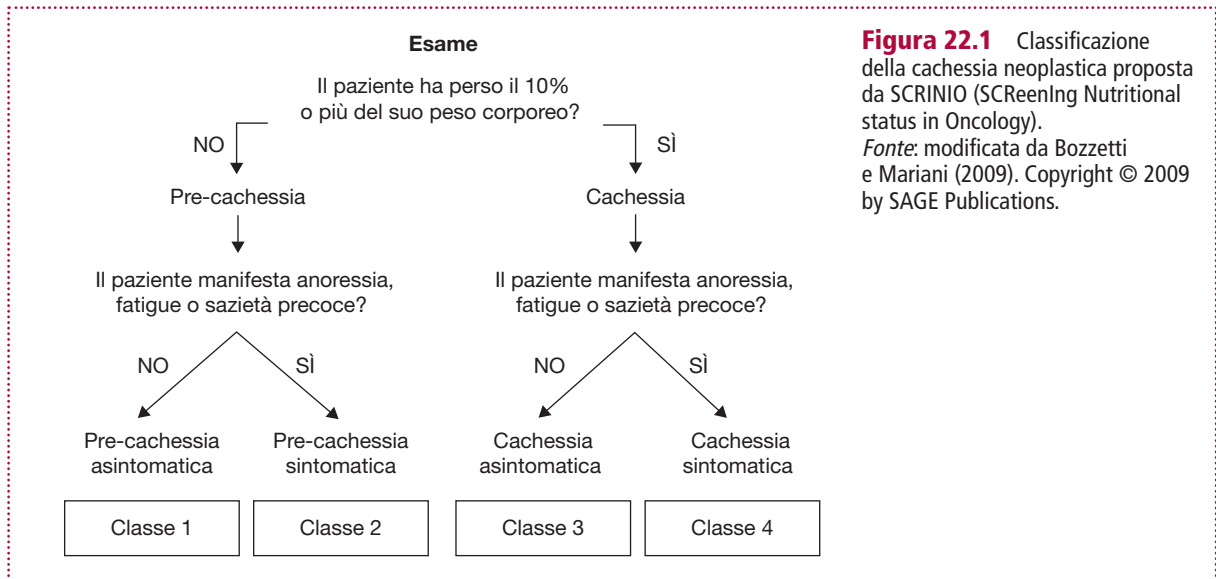
Dato il livello di variabilità, è estremamente difficile condurre studi in cui gli outcome non siano influenzati da una larga varietà di fattori. Per questa ragione, questo capitolo è volto a dimostrare le evidenze a favore dell'utilizzo del supporto nutrizionale in questo gruppo così eterogeneo di pazienti.

Il capitolo è suddiviso in due sezioni principali. La prima è focalizzata sulla cachessia neoplastica, evidenziando i meccanismi che ne sottendono lo sviluppo. Nella seconda sezione verrà trattata la gestione nutrizionale del paziente con cancro, inclusi gli effetti del supporto nutrizionale sullo stato di nutrizione e sugli outcome clinici, e le differenti strategie di supporto nutrizionale.

22.2 CACHESSIA NEOPLASTICA

Definizione e prevalenza

La cachessia (dal greco *cachexia*, *kakos* = cattivo e *hexis* = stato) è una sindrome che si manifesta nelle fasi terminali della malattia in circa il 70% dei pazienti affetti da cancro e può essere evidente alla presentazione clinica nel 10-30% dei pazienti. Una recente definizione è stata pubblicata nelle linee guida ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism): "la ca-



misurati di potassio sono significativamente inferiori a quelli predetti. L'acqua totale corporea dunque, se considerata indice diretto della massa metabolicamente attiva – magra – del paziente oncologico, sovrastima significativamente il tessuto metabolicamente attivo nei pazienti neoplastici.

Rispetto ai pazienti con anoressia nervosa semplice, in cui la perdita di peso si verifica per un decremento proporzionale di tutti gli organi, i pazienti con cachessia maligna hanno un risparmio preferenziale di fegato, reni e milza e un significativo coinvolgimento degli altri tessuti. Recentemente Lieffer *et al.* (2009) hanno riportato che l'incremento in massa e proporzione di tessuto metabolicamente attivo (fegato, milza e massa tumorale) rappresenta un incremento cumulativo del REE di circa 17 700 kcal negli ultimi 3 mesi di vita e può contribuire sostanzialmente alla perdita di peso della cachessia.

I pazienti con tumori maligni hanno la più alta prevalenza di malnutrizione rispetto a qualsiasi altra popolazione ospedalizzata. La prevalenza e la gravità della cachessia non sono sempre direttamente correlate all'introito calorico, alla variante istologica o alla velocità di crescita/diffusione del tumore; né sono correlate alla dimensione del tumore, in quanto la perdita di peso può essere presente anche quando il tumore rappresenta meno dello 0,01% del peso corporeo totale. In alcune casistiche di pazienti affetti da tumore, la perdita di peso può essere il sintomo più frequente, arrivando a interessare fino al 66% dei pazienti nel corso della loro malattia. La prevalenza complessiva della perdita di peso può arrivare fino all'86% nelle ultime 1-2 settimane di vita.

Una perdita di peso superiore al 10% del peso corporeo pre-malattia può verificarsi fino al 45% dei pa-

zienti adulti ricoverati per cancro. In un recente studio prospettico volto a definire lo stato nutrizionale in pazienti ambulatoriali affetti da cancro, Mariani *et al.* (2012) hanno riportato il grado e la prevalenza della malnutrizione in 1500 pazienti (Tab. 22.1).

Fisiopatologia

La nostra comprensione dell'eziopatogenesi della cachessia neoplastica è limitata e si basa più sulla conoscenza delle anomalie nel comportamento nutrizionale e delle alterazioni metaboliche, che sull'individuazione di specifici mediatori. Sono state suggerite tre teorie:

1. competizione metabolica;
2. ipo-nutrizione;
3. alterazioni delle vie metaboliche.

Teoria della competizione metabolica

La teoria della competizione metabolica suggerisce che le cellule neoplastiche competono con i tessuti dell'ospite per gli aminoacidi, funzionando così come una sorta di "trappola di azoto". Questo può essere vero nei tumori sperimentali, dove il tessuto neoplastico rappresenta una percentuale molto elevata del peso della carcassa, ma è improbabile che sia un importante meccanismo nell'uomo, dove avviene l'opposto. Ci sono casi sia di pazienti cachettici con tumori di pochi grammi sia di pazienti con uno status generale piuttosto buono anche se con significative masse addominali. Pertanto, questa teoria può spiegare solo una piccola frazione di casi di deterioramento dello stato nutrizionale nei pazienti affetti da cancro.

Casi clinici

Simon P. Allison

Formerly University of Nottingham and Queen's Medical Centre, UK

Messaggi chiave

- Un semplice e rapido processo di screening, legato a un piano d'azione, è il primo passo nell'allertare lo staff sulla possibilità che un paziente sia a rischio nutrizionale.
- Un paziente a rischio potrebbe quindi necessitare di una valutazione nutrizionale più approfondita, che comprenda antropometria, biochimica ed ematologia, quadro clinico e anamnesi alimentare.
- I risultati della valutazione nutrizionale identificheranno il livello di supporto nutrizionale o di counseling dietetico richiesto e porteranno allo sviluppo di un piano di trattamento clinico.

25.1 INTRODUZIONE

Scopo di questo capitolo è dare al lettore l'opportunità di applicare quanto appreso nei capitoli precedenti alle situazioni cliniche reali. Come in altre specialità della medicina, una diagnosi accurata dei problemi nutrizionali, ottenuta con la conoscenza della storia clinica, con le indagini e gli esami strumentali, è il punto cruciale per un trattamento appropriato e di successo. Fra i pazienti che si rivolgono ai clinici in emergenza o che subiscono le conseguenze di una patologia e del suo trattamento, un gran numero ha problemi di eccessi nutrizionali, di carenze, o di disequilibri che hanno conseguenze sulla salute a lungo termine o sulla prognosi del loro attuale stato patologico. Una semplice e rapida procedura di screening, associata a un piano terapeutico, è il primo passo nell'allertare lo staff sul possibile rischio di malnutrizione del paziente. Si può essere giustamente criticati per non aver indagato sul glucosio nel sangue o nelle urine non facendo diagnosi di diabete. Lo stesso concetto può essere applicato alla malnutrizione.

Un paziente sottoposto a screening per rischio di malnutrizione può avere la necessità di una valutazione più dettagliata e approfondita, per arrivare a decisioni cliniche e a un piano di cura. Questa procedura sarà applicata a tutti i pazienti descritti in questo capitolo, iniziando con lo screening che noi utilizziamo per i pa-

zienti ricoverati (**Box 25.1**) per identificare quelli che hanno una carenza o un eccesso calorico-proteico attuale o potenziale. Le domande sono le seguenti:

- Dov'è il paziente ora? Indice di massa corporea (BMI) o un'alternativa quale la circonferenza del braccio (MAC).
- Da dove viene il paziente? Percentuale di variazione del peso negli ultimi 3-6 mesi
- Dove sta andando il paziente? Questo dipende dalla variazione dell'appetito e dell'assunzione del cibo, oltre che dalla gravità della malattia.

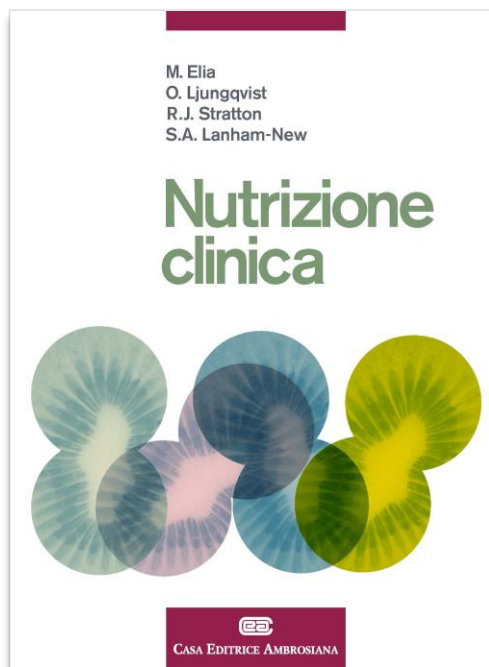
Inoltre, dalla storia clinica possono essere ipotizzate carenze di micronutrienti (per es. alcolismo o diete restrittive), e altri fattori di origine più antica devono essere considerati (per es. velocità di crescita e sviluppo nell'infanzia, dentizione scarsa, problemi di deglutizione, disabilità nell'anziano). Per queste ragioni nel Caso 1 sono stati utilizzati diagrammi di crescita e nel Caso 3 il *Mini Nutritional Assessment* (MNA) per l'anziano.

Ulteriori accertamenti riguardano non solo i fabbisogni nutrizionali ma anche le conseguenze della sotto-alimentazione (per es. debolezza muscolare) e della sovra-alimentazione (per es. complicanze dell'obesità). Ogni caso sarà seguito con i seguenti punti:

- screening
- valutazione nutrizionale
- criticità da affrontare

BOX 25.1**Il tuo paziente è a rischio nutrizionale?**

Q1 a Altezza <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> metri	Q2 a Peso <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> kg	
Q1 b <input type="checkbox"/> stimati <input type="checkbox"/> misurati	Q2 b <input type="checkbox"/> stimati <input type="checkbox"/> misurati	
Q3 Indice di massa corporea (BMI) = kg/m² (fare riferimento a un manuale di calcolo)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	> 20	Punteggio <input type="checkbox"/> 0
	18-20	<input type="checkbox"/> 2
	< 18	<input type="checkbox"/> 3
Q4 Alimentazione – è diminuita durante l'ultimo mese prima del ricovero o dall'ultimo controllo?		Punteggio
	No	<input type="checkbox"/> 0
	Sì	<input type="checkbox"/> 1
	Non noto	<input type="checkbox"/> 2
Q5 Il paziente ha perso peso intenzionalmente negli ultimi 3 mesi o dall'ultimo controllo?		Punteggio
	No	<input type="checkbox"/> 0
Fino a 3 kg	Poco	<input type="checkbox"/> 1
Più di 3 kg	Molto	<input type="checkbox"/> 2
Q6 Fattori di stress/severità della patologia		Punteggio
	Nessuno	<input type="checkbox"/> 0
	Moderato	<input type="checkbox"/> 1
(chirurgia minore, infezione lieve, patologia cronica, lesioni da pressione, CVD, patologie infiammatorie intestinali, altre patologie intestinali, cirrosi, insufficienza renale, BPCO, diabete)	Severo	<input type="checkbox"/> 2
(patologie multiple, fratture multiple, ustioni, trauma cranico, lesioni da pressione multiple e profonde, sepsi severa, patologie maligne, disfagia severa, pancreatite, complicanze post-operatorie)		
Q7	PUNTEGGIO TOTALE	<input type="checkbox"/>
Rivedere il paziente fra tre giorni		
Q8 Tipo di azione		
Se il punteggio è fra 0 e 2	Ripetere lo screening entro 7 giorni	<input type="checkbox"/>
Se il punteggio è fra 3 e 4	Conservare la documentazione e iniziare la supplementazione se l'assunzione alimentare è scarsa	<input type="checkbox"/>
Se il punteggio è ≥ 5	Richiedere consulenza esperti	<input type="checkbox"/>



M. Elia
O. Ljungqvist
R.J. Stratton
S.A. Lanham-New

Nutrizione clinica

Ebook gratuito compreso
nell'acquisto del libro

Trova le tue risorse digitali!

- Se non l'hai già fatto, **registrati su myZanichelli**.
- **Entra nella tua area in myZanichelli** usando l'email e la password con cui ti sei registrato (vai alla [home page](#) di myZanichelli).
- **attiva** i contenuti digitali riservati: clicca sul bottone «Attiva opera» nella tua area (nella sezione «[La tua Home Page](#)») e scrivi la «chiave di attivazione» che trovi nella prima pagina del libro.
- **Sei registrato come docente?** Allora contatta il tuo [agente Zanichelli di zona](#).
- Ora puoi accedere al tuo ebook gratuito, scaricabile da **Booktab** e consultabile offline su computer e tablet e online alla tua pagina di myZanichelli.