

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICO II"**

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia



DOTTORATO DI RICERCA

IN

TERAPIE AVANZATE BIOMEDICHE E CHIRURGICHE

XXXIV CICLO

Effetti dell'intervento nutrizionale sui parametri di composizione corporea e metabolici in donne con CA mammario: Trial clinico randomizzato

RELATORE

Ch.mo Prof. Fabrizio Pasanisi

DOTTORANDA

Dott.ssa Delia Morlino

TUTOR

Dott.ssa Gabriella Iannuzzo

Anno accademico 2020-21

INDICE

RIASSUNTO	4
1.INTRODUZIONE.....	7
1.1 DATIEPIDEMIOLOGICI.....	7
Mortalità e sopravvivenza.....	9
Fattori di rischio.....	11
1.2 SOVRAPPESO E OBESITA': FATTORI DI RISCHIO DEL CA MAMMARIO	12
Weight gain post diagnosi di CA mammario.....	14
Weight gain, ipossia e infiammazione.....	16
Ruolo del sovrappeso e obesità nella cancerogenesi.....	20
1.3 FATTORI NUTRIZIONALI E METABOLICI NEL CA MAMMARIO	23
Valutazione nutrizionale nel paziente oncologico.....	25
Valutazione quantitativa e qualitativa della composizione corporea nel paziente con CA mammario.....	26
Screening della sarcopenia nel CA mammario.....	29
Dispendio energetico a riposo nel paziente con CA mammario.....	31
2. OBIETTIVO DELLA TESI.....	33
Disegno dello studio.....	34
3. PAZIENTI E METODI.....	36
3.1 PAZIENTI.....	36
3.2 MISURE ANTROPOMETRICHE.....	38

3.3 VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA.....	41
3.4 VALUTAZIONE DELLA FORZA MUSCOLARE ARTI SUPERIORI.....	47
3.5 DISPENDIO ENERGETICO A RIPOSO.....	48
3.6 VALUTAZIONE DEL LIVELLI DI ATTIVITA' FISICA.....	54
3.7 VALUTAZIONE DELL'ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA.....	55
4. ANALISI STATISTICA.....	57
5. RISULTATI.....	58
Modifiche delle variabili antropometriche, composizione corporea e REE al baseline e dopo sei mesi	62
Variazioni del "Life style" al baseline e dopo sei mesi.....	65
Follow up del peso corporeo dopo un anno.....	67
6. DISCUSSIONE.....	68
7. CONCLUSIONI.....	78
8. BIBLIOGRAFIA	87

RIASSUNTO

Il carcinoma (CA) mammario rappresenta la neoplasia maggiormente diagnosticata nel mondo, tra la popolazione femminile. Fortunatamente, la sopravvivenza è aumentata e la mortalità, registrata nel corso degli ultimi cinque anni, si è ridotta (-0.6%/anno); ciò è attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce, quindi all'anticipazione diagnostica, ai progressi terapeutici e all'approccio multifunzionale. Il rischio di ammalarsi di CA mammario aumenta con l'aumentare dell'età; la curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa. Pertanto, oltre l'età e il sesso femminile, numerosi altri sono i fattori di rischio associati al CA mammario tra i quali la condizione di sovrappeso o obesità e fattori nutrizionali. L'obesità per tale neoplasia è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo, che in post menopausa particolarmente, rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. In aggiunta, la condizione di sovrappeso o obesità è considerata sfavorevole (negativa) in termini di prognosi, con un aumento del rischio di sviluppare recidive e aumento della mortalità. Oltre l'aspetto del sovrappeso/obesità intesi come fattori di rischio, di tale neoplasia, aspetto di rilevante importanza è anche l'aumento del peso corporeo (weight gain) che esse

manifestano nel periodo successivo alla diagnosi, durante e dopo i trattamenti neo-adiuvanti.

Anche il ruolo della nutrizione, negli ultimi anni ha acquisito forte importanza nel settore oncologico. L'alimentazione corretta dovrebbe essere intesa come strumento di prevenzione nell'ottica non del "singolo" alimento, ma dell'insieme di nutrienti/alimenti e quindi dei biomarcatori che agiscono tra loro in sinergia o come antagonisti, e sono potenzialmente responsabili di innescare meccanismi biochimici e metabolici predisponendo lo sviluppo tumorale, sul piano epidemiologico.

In questo background, il protocollo sperimentale ha avuto come obiettivo la valutazione dell'effetto di un trattamento nutrizionale "intensivo" (braccio A) rispetto a quello "standard" (braccio B) nel monitoraggio delle pazienti con CA mammario deputate a terapia neo-adiuvante, sul peso corporeo, composizione corporea e parametri metabolici dopo un anno.

Tutte le pazienti, indipendentemente dal braccio di randomizzazione, alla visita baseline, ricevevano un piano dietetico isocalorico, sulla base del dispendio energetico a riposo (REE) misurato con la calorimetria indiretta e corretto per i livelli di attività fisica, in accordo con le linee guida del World Cancer Research Found (WCRF). La differenza tra i due bracci di studio era nella frequenza dei controlli nutrizionali: braccio A, riceveva controlli mensili mentre braccio B controlli semestrali. Delle 122 pazienti arruolate e

randomizzate, 72 di esse sono state valutate per osservare le modifiche sui parametri sopra descritti tra la visita baseline e la visita a sei mesi. Dai presenti dati, seppur preliminari, sebbene l'andamento complessivo sia stato migliore nelle pazienti del braccio "intensivo", le pazienti appartenenti al braccio "standard" nonostante abbiano incrementato il peso corporeo, la composizione corporea è variata con un incremento a favore della Fat free mass (FFM) piuttosto che della Fat mass (FM), preservando anche l'incremento del tessuto adiposo viscerale valutato mediante il rapporto vita-fianchi (WHR) che si è ridotto. Grazie ai programmi di sensibilizzazione volti a far emergere l'importanza del corretto stile di vita, inteso come corrette abitudini alimentari, in accordo con le linee guida del World Cancer Research Found (WCRF), e la regolare attività fisica, i risultati hanno evidenziato come in particolar modo, nel braccio A, aumenti l'aderenza alla dieta mediterranea e i livelli di attività fisica non hanno subito peggioramenti.

1. INTRODUZIONE

1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI

Nel mondo, il carcinoma al seno rappresenta la neoplasia con il più alto tasso di incidenza [1] che varia da 19,4 su 100.000 persone in Africa fino a 89,7 su 100.000 abitanti in Europa occidentale [2].

Secondo le recenti linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) in collaborazione con l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), si stima che, ad oggi, il carcinoma (CA) mammario rappresenti la neoplasia maggiormente diagnosticata anche in Italia tra le donne, escludendo però, i carcinomi cutanei; pertanto, un tumore maligno ogni tre (30%) è rappresentato da un carcinoma mammario [3].

In Italia, nel 2020 sono stati registrati circa 55.000 nuovi casi di CA mammario nella popolazione femminile. Si osserva come la linea di tendenza dell'incidenza tumorale è inversamente proporzionale all'età, questo però dopo gli anni della menopausa in cui si registra la massima incidenza. Nella fascia d'età compresa tra i 40-49 anni l'incidenza di CA mammario rappresenta 41% della popolazione femminile, nella fascia 50-69 anni si osserva un leggero decremento arrivando al 35%, e nella fascia di età più anziana, con un'età maggiore di 70 anni esso rappresenta il 21% della popolazione femminile [4].

Nell'ultima decade, in Italia, è stato osservato un trend di incidenza leggermente in aumento (+0.3% per anno) [5] sebbene nelle fasce d'età più giovani (35-44 anni), l'incidenza appare stabile, con una riduzione della mortalità dello 0.9 % per all'anno [4].

La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati [5]. Basti pensare che l'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno all'anno 2000. Negli USA, nel 2003, è stata osservata una significativa riduzione dell'incidenza del carcinoma al seno in donne con età ≥ 50 anni, prevalentemente associata ai tumori ormone responsivi [6]; tale riduzione è stata messa associata alla diminuzione di prescrizioni di terapia endocrina sostitutiva in menopausa [6] dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI [7] che avevano evidenziato un'aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia endocrina contenente estrogeni e progestinici. In Italia la riduzione di incidenza del carcinoma al seno, considerando la minore diffusione della terapia endocrina sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente associata all'effetto dei programmi di screening mammografico [8], che nella seconda metà degli anni '90, ha interessato ampie aree del Paese, sebbene in modo differente. Nel periodo compreso tra il 2010-2015, l'Italia ha registrato una differente incidenza tumorale tra le diverse macroaree della nazione; sono

stati individuati 161.9 casi/100.000 donne al Nord, al Centro 141.7 casi/100.000 donne e al Sud-Isole 124.9 casi/100.000 donne. Ciò è riconducibile alla somma di diversi fattori in gioco, tra i quali la diversa diffusione dello screening mammografico e la disomogeneità della presenza dei fattori di rischio [3].

Mortalità e Sopravvivenza

Nel corso degli ultimi cinque anni, è stata registrata una diminuzione della mortalità per CA mammario (-0.6%/anno), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce, quindi all'anticipazione diagnostica, ai progressi terapeutici e all'approccio multifunzionale [4]. Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macroaree italiane sono abbastanza limitate; pertanto, dai dati epidemiologici emerge una maggiore mortalità nelle aree del nord Italia con un tasso standard di 34.7 casi ogni 100.000 al Nord, 30.5 casi al Centro e 32.9 casi al Sud-Isole.

Numerosi studi dimostrano come il carcinoma al seno è considerato tra le principali cause di morte nella popolazione femminile sia in diversi paesi del mondo che in Italia [9,10]. La maggior mortalità, 38 casi ogni 100.000, è rappresentata in paesi fortemente industrializzati similmente al quadro italiano.

Nel 2020, sono stati stimati 12300 decessi per carcinoma mammario in Italia;

Ad eccezione di casi sporadici (2-3%) in cui si è osservata una sopravvivenza di lunga durata, il tumore mammario metastatico rimane ad oggi una malattia non guaribile, con una sopravvivenza mediana nelle pazienti non precedentemente trattate di 18-24 mesi, variabile in base all'aggressività biologica, alla sede e all'estensione della malattia.

Relativamente alla sopravvivenza essa è il principale outcome in campo oncologico e permette, attraverso la misura del tempo dalla diagnosi, di valutare l'efficacia delle terapie e dell'assistenza nel loro complesso. Sulla sopravvivenza influiscono sia gli interventi di prevenzione secondaria e, quindi, la fase in cui viene diagnosticata la malattia, sia la disponibilità e l'accesso a terapie efficaci. Si stima che la sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi di carcinoma mammario, indipendentemente da altre variabili, è in costante aumento; ad oggi in Italia la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi del tumore alla mammella è dell'87% [3]. Nelle giovani donne tra i 15-44 anni, la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91%, nelle donne di età più matura e quindi tra i 45-54 anni è del 92%, in quelle di età compresa tra i 55-64 anni è del 91% mentre si osserva una riduzione della sopravvivenza nelle donne di età più avanzata [4].

Fattori Di Rischio

Il rischio di ammalarsi di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età; la curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni. L'eziologia, nella maggior parte dei casi di carcinoma mammario, resta sconosciuta. Pertanto, vi sono comunque dei fattori di rischio [11] oltre l'età ed il sesso femminile quali:

1. familiarità per carcinoma mammario
2. menarca precoce e/o la menopausa tardiva
3. terapia ormonale sostitutiva prolungata
4. precedente esposizione a radioterapia toracica
5. lesioni proliferative benigne della mammella
6. mutazioni genetiche (in particolare dei geni BRCA1- BRCA2)
7. sovrappeso e obesità
8. fattori nutrizionali e metabolici.

1.2 SOVRAPPESO E OBESITA': FATTORI DI RISCHIO DEL CA MAMMARIO

L'obesità costituisce un problema di salute pubblica emergente e impellente soprattutto nei Paesi sviluppati. Programmi nazionali di controllo del sovrappeso rivestono un ruolo sempre più delicato nel controllo delle comorbidità e della mortalità associata all'eccesso di peso. La letteratura scientifica ha ampiamente evidenziato come il sovrappeso aumenti l'incidenza di diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, alcuni tipi di neoplasie (mammella, endometrio, rene, esofago e cardias, colon-retto) [12]. Nel 2015, circa il 15% delle donne con obesità ha sviluppato il carcinoma al seno [13]. L'obesità per tale neoplasia è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in post menopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria [3]. Numerosi studi hanno evidenziato come il sovrappeso e l'obesità siano fortemente correlati ad un aumentato rischio di sviluppare carcinoma mammario, soprattutto nelle donne in post menopausa [14,15]. In aggiunta, la condizione di obesità è considerata sfavorevole (negativa) in termini di prognosi, con un aumento del rischio di sviluppare recidive e aumento della mortalità [16,17].

In particolare, sia il rapporto peso/altezza² (indice di massa corporea o Body mass index, IMC o BMI) >25 kg/m² che il rapporto vita/fianchi (*waist-to-hip*

ratio, WHR) elevato (≥ 0.80), rappresentano due fattori di rischio indipendenti di cattiva prognosi nelle pazienti con carcinoma mammario. Tale relazione, è particolarmente forte in pazienti che presentano un aumentato IMC e/o WHR durante tutta l'età adulta rispetto alle pazienti che presentano un improvviso aumento dei due indici in prossimità della diagnosi di carcinoma mammario. Questo dato può essere spiegato con una prolungata esposizione ad estrogeni circolanti o insulina [18]. Uno studio pubblicato su Journal of American Medical Association (JAMA), ha riportato i dati relativi ad una ricerca condotta su 87143 donne tra i 30 e 55 anni seguite per 26 anni, monitorando le modificazioni di peso. L'analisi ha evidenziato lo sviluppo di 4393 casi di carcinoma mammario. Un aumento di rischio di carcinoma mammario è stato osservato fra le donne che hanno presentato un aumento di peso ≥ 25 kg dall'età di 18 anni in poi (RR=1.45, 95% CI 1.27-1.66, $p < 0.001$) [19]. Questi dati confermano che l'aumento di peso durante la vita adulta si associa ad un incremento di rischio di carcinoma mammario nelle donne, soprattutto in post-menopausa mentre il calo ponderale dopo la menopausa è associato a riduzione del rischio di tumore mammario.

Weight gain Post Diagnosi Di CA Mammario

Sebbene, le malattie neoplastiche siano spesso riconducibili a fenomeni di malnutrizione a causa di nausea, vomito, cachessia, che si innescano prevalentemente durante le terapie chemioterapiche [20], le pazienti affette da carcinoma al seno, hanno invece una maggiore predisposizione a incrementare il peso corporeo (fenomeno del “weight gain”) successivamente alla diagnosi. Si stima che, il 50% fino al 96% delle pazienti affette da carcinoma al seno, tende ad incrementare il peso corporeo durante e dopo i trattamenti neoadiuvanti e/o adiuvanti [21,17]. Le terapie adiuvanti, cui sono sottoposte le pazienti con CA mammario, sembrano avere un importante impatto sul profilo metabolico delle donne, determinando un’alterazione del profilo lipidico; a ciò consegue una riduzione del colesterolo HDL con un aumento del colesterolo totale/LDL e trigliceridi (TG). Gli alti livelli di colesterolo, durante la terapia adiuvante, inducono di conseguenza una maggiore sintesi degli ormoni steroidei. In post menopausa, gli androgeni circolanti, mediante l’azione delle aromatasi, vengono convertiti in estrogeni i quali nel tessuto adiposo, sono particolarmente coinvolti nei fenomeni di cancerogenesi con conseguenza di una prognosi infausta per le pazienti [23]. La maggior predisposizione all’aumento del peso corporeo post diagnosi del carcinoma al seno, è presente nelle donne in premenopausa e nelle pazienti sovrappeso alla diagnosi [24]. L’aumento di peso corporeo post

diagnosi e durante terapia adiuvante è inversamente correlato con la sopravvivenza [25] predisponendo a una maggiore mortalità [26].

Inoltre, il weight gain, è associato ad una maggiore incidenza e severità di complicazioni dopo l'intervento chirurgico, aumento di astenia e artralgia [27]. Diversi sono i fattori coinvolti nel determinare un aumento di peso corporeo in alcune pazienti rispetto ad altre; un primo fattore potrebbe essere attribuibile ai diversi trattamenti antineoplastici, come riportato sopra, e alla loro diversa durata [28,29], poi vi è età, segue lo stato menopausale, la grandezza del tumore, l'IMC alla diagnosi e il diverso stile di vita (es. abitudini alimentari, attività fisica etc) [30]. In particolare, sembrerebbe che l'aumento di peso sia più frequente nelle donne che ricevono trattamenti chemioterapici prolungati e che le donne in premenopausa siano più suscettibili [25]. Il weight gain post diagnosi e durante terapia chemioterapica, rappresenta una causa importante di complicazioni, aumento rischio di recidive e il risultato è dato da una ridotta sopravvivenza [31].

Per questo motivo, la perdita di peso o almeno il mantenimento del peso corporeo è fortemente consigliato nelle donne con carcinoma al seno.

Nel periodo di terapia adiuvante, l'aumento di peso determina una modifica della composizione corporea rispetto alle condizioni basali. Numerosi studi dimostrano anche la forte incidenza della sarcopenia, causata da un

progressivo depauperamento della massa muscolare con concomitante incremento del tessuto lipidico [32].

Sulla base di quanto emerge dalla letteratura scientifica sulle variazioni che si verificano nelle pazienti durante i trattamenti antineoplastici, sarebbe utile inserire nella gestione di tali pazienti anche la valutazione della composizione corporea ai fini di monitorare le possibili variazioni della composizione corporea che si potrebbero sviluppare post diagnosi, intervenendo precocemente e in modo mirato fronteggiando l'incremento della percentuale di tessuto adiposo, che è responsabile dello sviluppo di meccanismi pro-infiammatori e cancerosi, invalidanti in termini di prognosi [33]

Weight Gain, Ipossia e Infiammazione

Il tessuto adiposo oltre svolgere la funzione di deposito energetico lipidico ha anche un ruolo endocrino e come tale rilascia molecole bioattive quali: adiponectine, citochine, chemochine [34]. Nel tessuto adiposo di un soggetto magro, gli adipociti maturi secernono principalmente l'ormone anti mitogeno, l'adiponectina e bassi livelli di leptina [35,36].

Nel soggetto con sovrappeso e/o con obesità, il tessuto adiposo subisce profondi cambiamenti; si espande, diventa disfunzionale, e sviluppa uno stato infiammatorio di basso grado [37] sviluppando più pre-adipociti che

secernono alti livelli di leptina. Con l'incremento del tessuto adiposo, vi è una domanda di ossigeno in aumento ma con conseguente ipossia, che induce alterazioni nell'espressione del gene adipocita e sviluppo di fenomeni infiammatori correlati alle adiponectine [38]. In aggiunta, il fattore 1 inducibile da ipossia (HIF-1), agisce come un fattore di trascrizione molecolare ed essendo esso sensibile allo stato di ipossia, altera l'espressione genica durante la fase di anossia. HIF-1, regola l'upgrade dell'espressione di leptina, inibisce l'espressione dell'adiponectina [39,40] e promuove angiogenesi con incrementi del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). L'alterato rapporto leptina/adiponectina, a favore della leptina, nel tessuto adiposo del soggetto con sovrappeso o obesità, tende ad alterare il sistema di regolazione immunitaria [41,42]; i macrofagi tendono ad aumentare e si convertono dal sottotipo antiinfiammatorio M2 al sottotipo pro-infiammatorio M1, secernono il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), le interleuchine IL-1 β , IL-6, IL-8, chemochine e VEGF [43]. Anche i linfociti T cambiano nel processo di obesità, infatti, i linfociti T pro-infiammatori (CD-8 positivi e CD-4 positivi Th1-Th17), responsabili della produzione dell'interferone gamma (IFN- γ) e IL-17A, aumentano mentre quelli antiinfiammatori si riducono. Similmente, si innalza l'infiltrazione dei neutrofili, delle mast cellule, delle cellule B e delle cellule dendritiche (DC) responsabili della produzione di fattori pro-infiammatori quali TNF- α , IL-6 e IL-

8 e diminuiscono gli eosinofili che producono fattori antinfiammatori come IL-4 e IL-13 [44] (Figura 1).

Il processo del weight gain è molto delicato e suscettibile a diversi fenomeni infiammatori [45]. L'infiammazione del tessuto adiposo è attivata dal pathway del Nuclear factor kB (NF-kB) [46]. L'aumento delle citochine infiammatorie induce la lipolisi, con rilascio di acidi grassi liberi (FFA) che stimolano i recettori (TLR) sugli adipociti e sui macrofagi, attivando il pathway NFkB [47-49]. NFkB, attiva l'espressione dei geni che codificano citochine infiammatorie TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8 e CCL2 che a loro volta mantengono attivo NFkb (**Figura 1**).

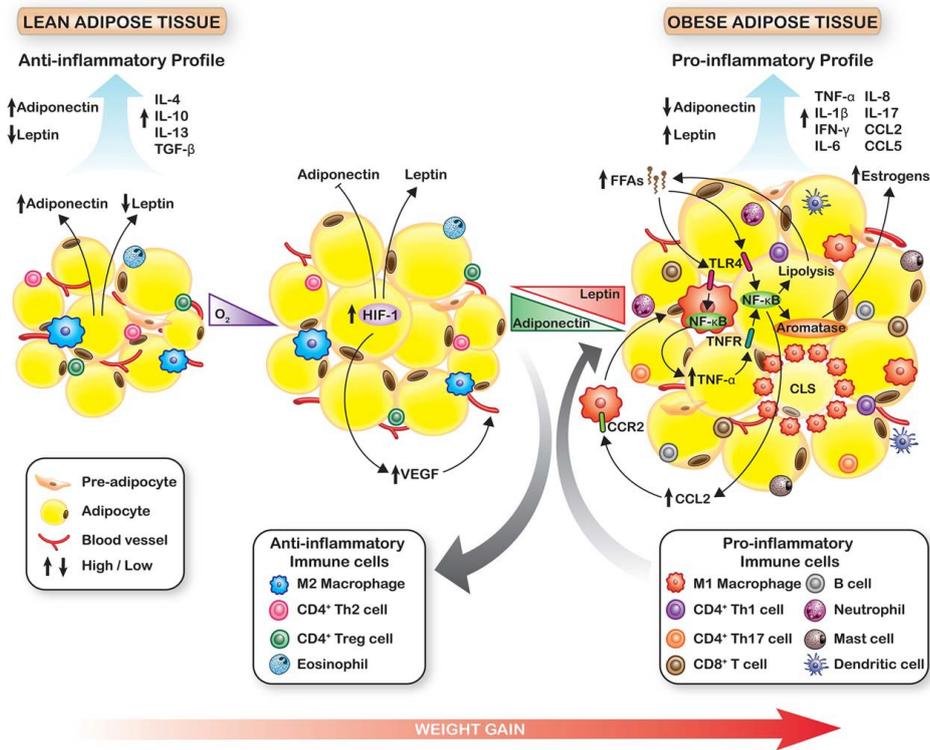


Figura 1- Cambiamenti del tessuto adiposo durante il weight gain.

Ruolo Del Sovrappeso e Obesità Nella Cancerogenesi

Nelle donne con CA mammario con sovrappeso e/o con obesità, il ruolo centrale nella cancerogenesi è associato all'aspetto ormonale, che subisce un progressivo cambiamento. La biosintesi degli estrogeni, nel tessuto adiposo, è ampiamente sviluppata dopo la menopausa, mediante la conversione degli androgeni surrenalici in estrogeni attraverso l'aromatasi [50]. Diverse sono le cellule e le molecole che alterano, in tale tessuto, il metabolismo e la biosintesi degli estrogeni. Il pathway di attivazione del NFkB induce un aumento delle aromatasi, nel tessuto adiposo mammario, e un successivo aumento della biosintesi degli estrogeni circolanti [51] **(Figura 2)**.

Analogamente, diverse citochine che sono ampiamente espresse nel tessuto adiposo, stimolano la sintesi degli estrogeni [52]. Nelle donne in post menopausa, l'IMC è correlato positivamente con alti livelli di estrone ed estradiolo nel siero e negativamente con i livelli di globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG), portando di conseguenza a un aumento degli estrogeni biodisponibili [53]. Rispetto alle donne che hanno un IMC nella norma pari a 22.5 kg/m², le donne con obesità hanno l'86% in più dell'estradiolo circolante, un aumento del 60% dell'estrone, e un aumento del 20% del testosterone.

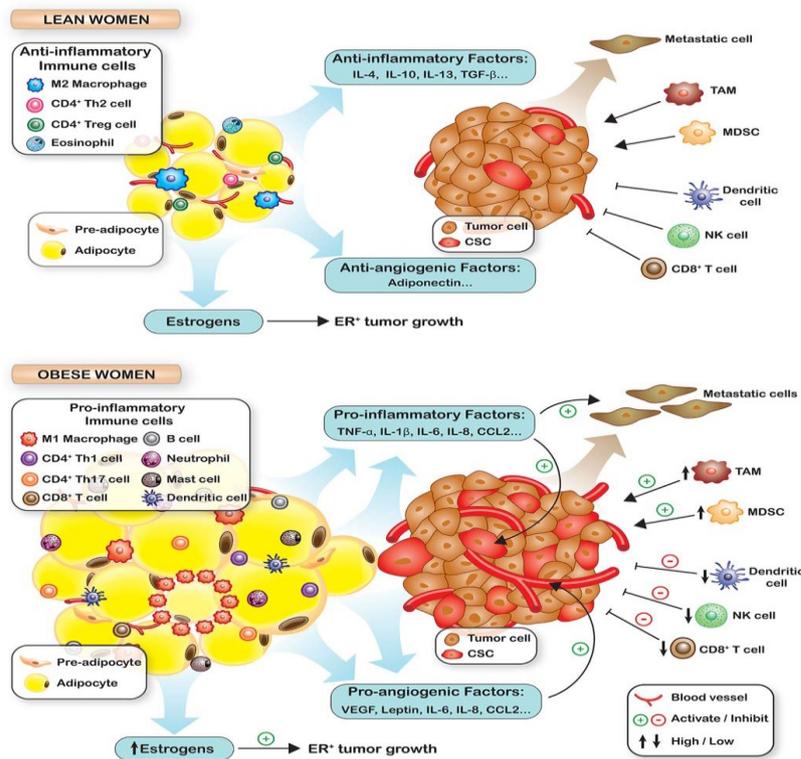


Figura 2- Ruolo dell'obesità nella cancerogenesi.

Il sovrappeso e l'obesità sono inoltre condizioni caratterizzate da iperinsulinemia, insulino-resistenza e disregolazione dei livelli di adipochine, come l'adiponectina; tale alterazione è coinvolta anch'essa nel meccanismo di cancerogenesi. L'insulina può stimolare la proliferazione cellulare attraverso una via di segnale mediata dal suo recettore (*insulin-like growth factor receptor*, IGF-R) sia nelle cellule normali che nelle cellule neoplastiche. Inoltre, l'insulina determina una *downregulation* delle IGF-binding-proteins (IGFBP) e delle globuline legate agli ormoni sessuali, aumentando così la biodisponibilità di agenti mitogeni come gli ormoni sessuali steroidei e IGF-1,

con i relativi effetti a cascata a livello intracellulare [54-56] come illustrato in

Figura 3.

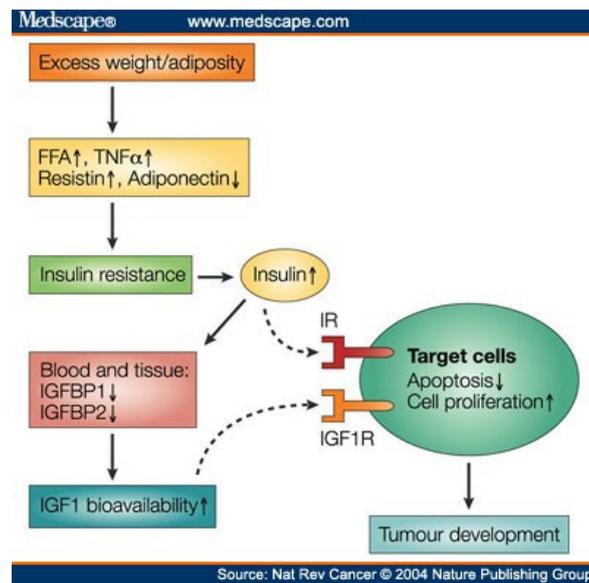


Figura 3- Meccanismo d'azione dell'insulina come stimo proliferativo cellulare

1.3 FATTORI NUTRIZIONALI E METABOLICI NEL CA MAMMARIO

La ricerca scientifica, avente come focus le relazioni tra la nutrizione e il cancro, si è notevolmente sviluppata a partire dagli anni '90, stimolata inizialmente da studi epidemiologici che mostravano variazioni fra i tassi di incidenza, con differenze anche fino a 15-20 volte in più nello sviluppare alcuni tipi di tumori piuttosto che altri, tra le diverse popolazioni nel mondo [57]. Grazie alle numerose evidenze scientifiche, nel corso degli ultimi anni, è stata attribuita una sempre maggior attenzione all'importanza del corretto stile di vita, al ruolo dell'attività fisica e all'importanza della nutrizione come strumento di prevenzione primaria [11]. L'aspetto nutrizionale dovrebbe essere inteso come strumento di prevenzione nell'ottica non del "singolo" alimento, ma dell'insieme di nutrienti/alimenti e quindi dei biomarcatori. Essi, infatti, agiscono tra loro in modo sinergico o come antagonisti, e sono potenzialmente responsabili di innescare meccanismi biochimici e metabolici predisponendo lo sviluppo tumorale, ma sempre sul piano epidemiologico [58].

Come suggeriscono le linee guida del World Cancer Research Found (WCRF) ci sono alcuni alimenti da preferire (es. verdura, frutta, cereali integrali, legumi etc) in termini di prevenzione del carcinoma mammario, rispetto ad altri, il cui consumo è sconsigliato o addirittura negato (es. alcool, bevande gassate, prodotti industrializzati, cereali raffinati etc.) [11].

In linea con le raccomandazioni WCRF, vi è uno studio di coorte prospettico multicentrico, l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), che ha mostrato come una dieta ad alto carico glicemico (CG) fosse associata ad un aumentato rischio di sviluppare il tumore della mammella, mentre indice glicemico (IG) e carboidrati totali non hanno influenza sul rischio [59]. Nel carcinoma al seno, come descritto, l'insulina riveste un ruolo determinante nello sviluppo di carcinogenesi. Pertanto, le diete ad alto CG sono generalmente associate ad alte concentrazioni di glucosio e alti livelli di insulina post-prandiale con conseguenti rischi eziologici di CA mammario [60].

Anche il consumo di verdura è correlato a una ridotta possibilità di sviluppare il CA mammario rispetto a chi non ne consuma, che ha una probabilità aumentata (RR: 0,65; IC95% 0,53-0,81; alto vs. basso quintile; p trend =0,003) [61].

La dieta di tipo mediterraneo, quindi, caratterizzata da un alto consumo di verdura, frutta, legumi, ricca in fibre, e da un alto consumo di pasta, che è una fonte di carboidrati a basso indice glicemico, è associata a una riduzione del rischio di sviluppo e di aumento di sopravvivenza delle malattie croniche comprese le malattie neoplastiche e le malattie cardiovascolari.

Valutazione Nutrizionale Nel Paziente Oncologico

L'identificazione delle alterazioni dello stato nutrizionale è uno dei cardini nella cura del paziente oncologico. Lo stato nutrizionale deve essere valutato all'esordio della malattia e regolarmente monitorato durante l'iter terapeutico, per identificare i pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione o i pazienti che manifestano incrementi di peso corporeo. La tipologia del tumore primario, in questo contesto, rappresenta un fattore discriminante per il decorso clinico del paziente oncologico [62].

La valutazione integrata dello stato nutrizionale, si basa su:

1. Anamnesi clinico-nutrizionale, orientata soprattutto sulla storia del peso e dell'introito calorico ed i sintomi correlati durante e post terapia quali: dolore, xerostomia, nausea e vomito, sazietà precoce e gastro paresi, stipsi, depressione;
2. valutazione dell'introito di nutrienti, ad esempio attraverso il *24-hour recall* o il *diario alimentare*;
3. antropometria (peso corporeo, altezza, IMC);
4. misura delle circonferenze corporee (vita, fianchi, braccio, polpaccio) e delle pliche cutanee;
5. esami strumentali per valutare il dispendio energetico a riposo (calorimetria indiretta) e composizione corporea (BIA, DEXA, CT);

6. test funzionale quale *Handgrip strength test (HGS)* e screening della sarcopenia;
7. valutazione della aderenza alla dieta mediterranea (PREDIMED) e dell'attività fisica (IPAQ).

Valutazione Quantitativa e Qualitativa Della Composizione Corporea Nel Paziente Con CA Mammario

Il cambiamento del peso corporeo in eccesso, frequente nelle pazienti con carcinoma al seno, è un fenomeno che contrasta il decremento di peso corporeo ponderale che è ricorrente nella maggior parte di tumori [63-66].

Ai fini di verificare gli effetti dell'aumento del peso sulle modifiche della composizione corporea, è determinate il monitoraggio di essa attraverso diverse metodiche quali: dual X-ray absorptiometry (DXA), computed tomography (CT), bioelectrical impedance analysis (BIA); esse consentono di valutare i cambiamenti della massa grassa (*Fat Mass* [FM]) e della massa magra (*Fat Free Mass* [FFM]) durante le variazioni del peso corporeo.

Ciascuna procedura possiede dei vantaggi e degli svantaggi, relativamente alla sicurezza, riproducibilità e costi.

La DXA, rappresenta il gold standard per la valutazione della composizione corporea, ma essa a differenza della BIA, non consente un monitoraggio frequente, e la sua esecuzione viene di solito prescritta con cadenza annuale.

La BIA è sicura e di facile utilizzo e di rapida esecuzione e pertanto può essere

impiegata nella pratica clinica e nel monitoraggio di diversi pazienti, tra i quali le pazienti con CA mammario [67,68]. La BIA, misura le proprietà elettriche dei tessuti ed è utilizzata in diverse situazioni cliniche, per la stima della FFM e della FM [69]. Particolare rilievo sta assumendo l'uso della BIA per il monitoraggio delle variazioni della composizione corporea che è ricorrente nelle pazienti con CA mammario. Diversi autori valutano i cambiamenti che si sviluppano nelle donne, in termini di tessuto adiposo [70,71] che sono spesso ricorrenti durante i trattamenti chemioterapici. In aggiunta, tale metodica consente di valutare l'aspetto qualitativo dei tessuti, mediante il valore dell'angolo di fase (*Phase angle* [PhA]), che sta rappresentando sempre più un indicatore utile e sensibile dello stato di nutrizione. Il PhA risente dell'integrità delle membrane cellulari [72], delle ripartizioni dell'acqua intra/extra cellulare e come tale è un marker dello stato nutrizionale. Attualmente, il PhA, ha assunto un importante rilievo sia nella ricerca che nella clinica oncologica, in quanto esso è inversamente proporzionale alla severità della malattia e rappresenta un indicatore prognostico di morbidità e mortalità [73-79]. Dalla letteratura emerge come esso, quando basso, sia spesso associato ad una maggiore mortalità, suggerendo che bassi valori di PhA siano espressione di morte cellulare e riduzione dell'integrità cellulare e tissutale. Recentemente, abbiamo anche dimostrato che PhA è un predittore

dell'HGS in donne sottopeso e normopeso, e HGS è a sua volta un indicatore qualitativo e quindi un effettivo marker dello stato nutrizionale [80].

Pertanto, il monitoraggio di parametri sia quantitativi, quali FFM e FM sia qualitativi quali PhA è consigliato nella pratica clinica, con un particolare riferimento ai pazienti oncologici.

Screening della Sarcopenia nel CA mammario

Oltre la valutazione della composizione corporea che riveste importanza nella gestione del paziente oncologico, la diagnosi di sarcopenia, in tali pazienti, è sempre più frequente.

La sarcopenia è una sindrome caratterizzata da progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare scheletrica e forza muscolare, che si accompagna a riduzione della qualità di vita ed aumentato rischio di disabilità e morte [81]. Recentemente, l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) ha effettuato un update nella definizione della sarcopenia, individuando la dinamopenia degli arti superiori, misurata mediante l'HGS, come primo parametro di screening; successivamente ad essa, la valutazione della massa scheletrica appendicolare (ASM) è volta a confermare la condizione di sarcopenia (EWGSOP2 2019), fino ad arrivare alla valutazione di test di performance fisica che ne valutano la sua severità [82]. Considerata la crescente prevalenza di sovrappeso e obesità nei pazienti oncologici, la sarcopenia si presenta in una percentuale di casi che oscilla tra 20 e 70%, a seconda del tipo di tumore e della definizione di sarcopenia utilizzata. Gli studi sulla sarcopenia sono difficili da confrontare tra di loro a causa della varietà delle metodiche di valutazione e dei *cut-off points* utilizzati per la diagnosi di sarcopenia.

Pertanto, in letteratura, la sarcopenia è descritta come una condizione sfavorevole, in particolar modo per i pazienti oncologici, in quanto la sua presenza, è associata a un decorso clinico sfavorevole ed è spesso accompagnata da una prolungata ospedalizzazione dopo gli interventi chirurgici [83]. La diagnosi di sarcopenia, riscontrata nei pazienti con CA mammario, è stata dimostrata essere un fattore prognostico di mortalità sia nelle pazienti con che senza metastasi [32,84]. Inoltre, la sarcopenia è associata ad un maggior rischio di tossicità da chemioterapia, sia per motivi legati alla farmacocinetica degli agenti chemioterapici, sia per l'intrinseca fragilità del paziente sarcopenico, che è a maggior rischio di eventi acuti che possono aggravare la tossicità stessa.

Dispendio energetico a riposo nel paziente oncologico e con CA mammario

La metodica gold standard, che consente di misurare e non di stimare mediante equazioni, il dispendio energetico a riposo (*resting energy expenditure* [REE]) è la calorimetria indiretta. L'REE nel paziente oncologico può variare a seconda del tumore primitivo, potendo risultare sovrapponibile, aumentato o ridotto rispetto al REE atteso in un individuo in buona salute della stessa età e peso corporeo. In circa il 25% dei pazienti oncologici il REE misurato con il metodo *gold standard*, risulta aumentato del 10%, mentre nel 25% dei pazienti è ridotto di più del 10% rispetto al REE atteso [85]. L' REE risulta elevato, ad esempio, nei pazienti con una risposta infiammatoria di fase acuta [86].

Nelle pazienti con carcinoma al seno, i dati risultano contrastanti. Dalla letteratura scientifica, emerge come l'aumento di peso corporeo e l'incremento della massa grassa, nelle donne durante trattamento chemioterapico, possa essere influenzato dalla differenza di equilibrio tra la l'energia introdotta e il REE. Uno studio del 2004, individua un REE leggermente più elevato nelle pazienti con carcinoma mammario rispetto a un gruppo di controllo, ma registra una diminuzione progressiva del REE durante le varie fasi della terapia, mantenendosi esso progressivamente più basso fino a tre mesi post terapia chemioterapica [87]. Similmente, in un recente studio, emerge come il REE nei pazienti con CA mammario sia simile

a quello misurato in un gruppo di controllo, ma quando esso viene corretto per la FFM, le pazienti con CA mammario mostrano un REE significativamente più basso rispetto al gruppo di controllo [88].

Alcuni studi, come quello di Champell et al. non evidenziano alcun cambiamento di REE tra l'inizio e la fine della terapia, diversamente da quanto emerge dai precedenti lavori [89].

A fronte di un'oggettiva discrepanza dei dati riportati in letteratura, la possibilità di utilizzare la misura dell'REE come ulteriore parametro per la gestione della cura delle donne con CA mammario è sicuramente utile; esso, infatti, consente di personalizzare l'apporto calorico, secondo le effettive Kcal misurate al basale, attraverso un piano alimentare isocalorico ai fini di mantenere o, lì dove vi sia la necessità, favorire la riduzione del peso corporeo.

2. OBIETTIVO DELLA TESI

Lo scopo del presente studio clinico randomizzato controllato (RCT) è stato quello di valutare gli effetti di un intervento nutrizionale “intensivo” rispetto a un intervento nutrizionale “standard”, sul peso corporeo e su alcuni parametri metabolici in pazienti con CA mammario durante la terapia neo-adiuvante.

End point primario

Valutare gli effetti di un intervento nutrizionale “intensivo”, sul peso corporeo dopo 12 mesi dalla diagnosi di CA mammario.

End point secondario

Valutare gli effetti di un intervento nutrizionale “intensivo” vs “standard” a 6, 12 e 24 mesi su:

- Peso corporeo e dell’IMC
- Composizione corporea
- Dispendio energetico a riposo
- Aderenza alla dieta mediterranea e attività fisica

Disegno di studio

L'efficacia dell'intervento nutrizionale "intensivo" rispetto a quello "standard" è stata valutata su 122 pazienti con carcinoma al seno, candidate alla terapia neo-adiuvante. Il tipo di intervento nutrizionale somministrato alle pazienti, considerato l'aspetto etico, era il medesimo; le prescrizioni dietetiche, calcolate sulla base delle kcal consumate e corrette per i livelli di attività fisica, erano le stesse per i due bracci dello studio, la differenza consiste nel monitoraggio che le pazienti dei due gruppi ricevevano. Pertanto, nel braccio A, le pazienti venivano seguite con frequenza mensile con un costante controllo del peso corporeo, delle variabili metaboliche, di composizione corporea e dell'aderenza alle indicazioni dietetiche; nel braccio B, tale controllo avveniva semestralmente (**Figura 4**).

Le pazienti, in seguito ad arruolamento, venivano progressivamente randomizzate nel braccio A (intensivo) e nel braccio B (standard).

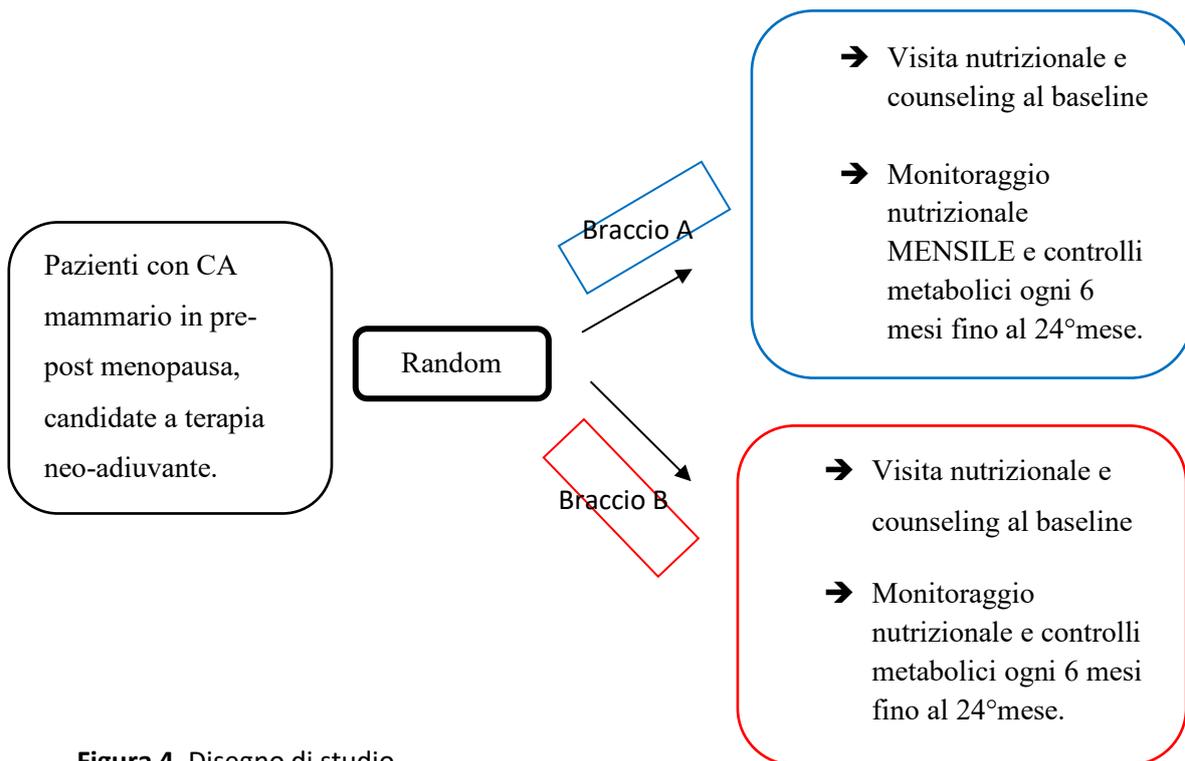


Figura 4. Disegno di studio

3. PAZIENTI E METODI

3.1 Pazienti

Il presente RCT è stato effettuato su 122 pazienti in pre-post menopausa con diagnosi di carcinoma mammario, consecutivamente arruolate da ottobre 2018 fino a giugno 2021 presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli. Le pazienti presentavano uno stadio tumorale tra 0-III, candidate alla terapia neo-adiuvante per carcinoma mammario. All'arruolamento, le pazienti venivano randomizzate tra il braccio A e il braccio B, con un rapporto di 1:1.

Sono state incluse, donne con le seguenti caratteristiche:

- Età maggiore di 18 anni;
- IMC < 30 kg/m²;
- Caucasiche;
- Diagnosi istologica di CA mammario;
- Candidate alla terapia neo-adiuvante per CA mammario;
- Storia clinica non compromessa.

Sono state escluse, dal presente studio, le donne con:

- IMC ≥ 30 kg/m²;
- Presenza di metastasi;

- Condizione clinica severa e compromessa;
- Rifiuto firma del consenso informato.

Previo consenso informato, al tempo basale per tutte le pazienti è stata raccolta l'anamnesi clinico-nutrizionale, esami ematochimici di routine, misurazione dei parametri antropometrici, BIA per la valutazione della composizione corporea, HGS per la valutazione della forza muscolare e calorimetria indiretta per la misurazione dell'REE. Inoltre, tutte le donne sono state sottoposte a diversi questionari: qualità di vita mediante questionario EORCT QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life-Questionnaire-Core-30*) [90], questionario volti a definire l'aderenza alla dieta mediterranea (*PREDIMED*) [91] e questionario relativo ai livelli di attività fisica (*IPAQ*) [92].

3.2 Misure Antropometriche

Le misurazioni antropometriche sono state eseguite con procedure standardizzate. È stato misurato il peso corporeo, l'altezza ed è stato calcolato l'IMC, ottenuto dalla misura del peso corporeo e dell'altezza (peso corporeo in kilogrammi diviso il quadrato dell'altezza espressa in metri quadrati). Infine, sono state reperite le circonferenze corporee.

Peso corporeo

Il peso corporeo è stato misurato mediante l'utilizzo di una bilancia meccanica (Seca 709; Seca, Hamburg, Germany) con sensibilità di 0,1 kg. La paziente si presentava nella prima mattinata, in condizioni di digiuno, dopo minzione/evacuazione si sistemava sulla pedana della bilancia a piedi nudi e avente indosso abiti leggeri con i piedi posti al centro della piattaforma di misurazione e il peso uniformemente distribuito su di essi.

Altezza

L'altezza è stata determinata con uno stadiometro (Seca 709; Seca, Hamburg, Germany); la paziente scalza si sistemava in modo che i piedi formassero un angolo di 60°, il capo posto nel piano orizzontale di Francoforte (linea ideale tracciata tra il margine posteriore dell'orbita sinistra e il trago omolaterale), le braccia erano pendenti liberamente ai lati del corpo, con il palmo delle mani rivolto verso le cosce, mentre scapole e natiche erano a contatto con la barra di misurazione. Dopo che la paziente aveva effettuato un'inspirazione

profonda, il nutrizionista portava la barra verticale dello stadiometro a contatto con il punto più alto del capo imprimendo una pressione sufficiente a comprimere i capelli ed ha effettuato la lettura. La misura era ripetuta per due volte e la media era approssimata a 0,5 cm.

Circonferenze corporee

Le circonferenze sono state determinate con un metro flessibile ed anelastico. L'estremità del metro corrispondente allo zero era tenuta nella mano sinistra e posta sopra alla parte restante del metro tenuto nella mano destra. Il metro era in contatto con la cute senza produrre deformazioni dei tessuti. Per ogni circonferenza sono state effettuate 3 misurazioni, la cui media era approssimata al più vicino 0,1 cm. Sono state determinate tre tipi di circonferenze:

1. *Circonferenza del braccio:* Per consentire l'identificazione del punto medio del braccio, la paziente fletteva il braccio a 90° con il palmo della mano rivolto verso l'alto. L'operatore si poneva dietro al soggetto per localizzare l'estremità laterale dell'acromion tastando lateralmente lungo la superficie superiore del processo spinoso della scapola. Il punto medio del braccio era identificato come equidistante fra la superficie superiore del processo spinoso della scapola e la parte più distale del processo olecranic dell'ulna. Con il soggetto a spalle scoperte in posizione eretta, il braccio rilassato, il gomito esteso ed il

palmo della mano rivolto alla coscia, il metro veniva sistemato perpendicolarmente all'asse longitudinale del braccio in corrispondenza del suo punto medio.

2. *Circonferenza della vita*: La circonferenza della vita è generalmente considerata un indice della massa adiposa addominale e viscerale, eventualmente in rapporto con la circonferenza dei fianchi. La riproducibilità delle circonferenze di vita e fianchi è soddisfacente con un coefficiente di variazione intorno al 2%, se misurate con una tecnica standardizzata: la misurazione è quindi stata effettuata a fine espirazione. La paziente era in posizione eretta, con i piedi uniti, l'addome rilassato e scoperto e le braccia pendenti ai lati del corpo. La misurazione è stata effettuata considerando come punto di riferimento il punto medio tra margine costale inferiore e cresta iliaca.
3. *Circonferenza fianchi*: Per la misura dei fianchi, il nastro passava intorno alla parte più larga sopra i glutei e sotto la cresta iliaca, in corrispondenza dei gran trocanteri: al momento della misura, i muscoli dei glutei dovevano essere rilassati.
4. *Rapporto vita-fianchi (WHR)*: Esprime il rapporto della circonferenza della vita con quella dei fianchi ed è un indice che viene utilizzato, nel campo clinico, per valutare la presenza della distribuzione corporea del tessuto adiposo. Secondo le linee guida europee la circonferenza

vita non dovrebbe superare i 102 cm negli uomini e gli 88 cm nelle donne. Il rapporto vita/fianchi dovrebbe essere inferiore a 0.95 per gli uomini e 0.8 nelle donne. Il suo valore è direttamente proporzionale al rischio di patologie cardiovascolari.

Valutazione della composizione corporea

La BIA è una metodica molto diffusa per valutare la composizione corporea.

La BIA viene considerata semplice da effettuare, relativamente poco costosa e non invasiva. Tali caratteristiche hanno fatto sì che tale metodo abbia avuto una rapida diffusione nel campo clinico sia per il monitoraggio di singoli soggetti e/o pazienti che su casistiche molto ampie.

Il metodo consiste nel far passare attraverso il corpo del soggetto una corrente elettrica alternata a bassa intensità e ad una data frequenza (nella maggior parte dei casi si utilizza la frequenza di 50 kHz, ma sono utilizzabili strumenti multifrequenza). Il passaggio della corrente attraverso i tessuti corporei può essere ostacolato a seconda del tipo di tessuto che incontra: solo una piccola quantità di corrente passa attraverso il tessuto adiposo e questo si traduce in elevati valori di impedenza corporea; al contrario, le cellule dei muscoli, che contengono una percentuale di acqua maggiore, si lasciano attraversare dalla corrente con più facilità determinando valori di impedenza minori.

Tale metodica è basata sul principio dell'impedenza bioelettrica (Z), che è una delle misure elettriche capace di dare informazioni sul comportamento elettrico dei tessuti; essa può essere definita come "l'opposizione che un conduttore biologico offre al passaggio di corrente elettrica alternata".

L'impedenza bioelettrica consta di due componenti: la resistenza (R) e la reattanza (X_c). Il valore della R è legato al passaggio della corrente attraverso i fluidi corporei ed è inversamente proporzionale a essi. Mentre la X_c determina il passaggio della corrente attraverso le cellule che compongono l'organismo; pertanto, il suo valore è influenzato dalla massa cellulare corporea. L'analisi BIA permette di avere anche informazioni sulla qualità della massa magra; tale parametro è il PhA.

In particolare, il PhA consente di definire la ripartizione dell'acqua corporea tra spazi intra ed extracellulari. Esso, è considerato un marker dello stato nutrizionale ed è inversamente proporzionale alla severità della malattia, infiammazione e malnutrizione rappresentandone un fattore prognostico di mortalità anche nelle pazienti BC [75].

Per tale motivo la BIA viene utilizzata in campo clinico oltre che per analisi quantitative anche per avere informazioni sulla gravità di alcune patologie.

L'angolo di fase matematicamente è dato dal rapporto tra X_c e R , entrambe misurate a 50 kHz. Esso è espresso in gradi e rappresenta lo sfasamento (ritardo) che la corrente elettrica alternata incontra nell'attraversare un

conduttore. Lo sfasamento è dovuto ai condensatori che trattengono una certa quantità di corrente elettrica: più corrente verrà trattenuta, maggiore sarà lo sfasamento o ritardo della corrente elettrica ad attraversare il conduttore.

Nell'organismo umano le membrane cellulari fungono da condensatori; per tale motivo nel conduttore biologico l'angolo di fase (lo sfasamento) sarà direttamente proporzionale allo stato di salute del soggetto esaminato; se sarà maggiore l'idratazione della massa magra il che significa della componente intracellulare, come negli sportivi, maggiore sarà l'angolo di fase; viceversa, se si avrà un'espansione dell'extracellulare l'angolo di fase sarà basso, come è il caso della malnutrizione.

Per semplicità, i ricercatori hanno deciso di studiare il corpo umano dividendolo in due compartimenti (metodo bicompartimentale): FFM intesa come massa alipidica e la FM che rappresenta la massa lipidica.

I due compartimenti sono sostanzialmente diversi: la FFM, in condizioni fisiologiche è costituita nell'adulto dal 70-75% di acqua, mentre la FM viene considerata completamente anidra anche se in realtà può contenere anche un 5% di acqua. Anche da un punto di vista elettrico i due compartimenti si comportano in modo diverso, in quanto la FFM, ricca in acqua ed elettroliti, è

un buon conduttore elettrico, mentre la FM sostanzialmente anidra non è capace di condurre elettricità.

Per tale motivo la BIA viene considerata capace di stimare l'acqua corporea totale (TBW= Total Body Weight) dell'organismo. La TBW è data dalla somma dell'acqua intracellulare (ICW= Intra Cellular Water) e dell'acqua extracellulare (ECW = Extra Cellular Water): in condizioni fisiologiche normali rappresentano, rispettivamente, circa il 60% e 40% dell'acqua corporea totale nell'adulto.

Gli strumenti impiegati per misurare la impedenza elettrica o bioimpedenza sono chiamati bio-impedenziometri. Ne esistono diversi modelli e misurano direttamente l'impedenza oppure le sue componenti: la resistenza e la reattanza entrambe espresse in ohm. Sono apparecchi con un buon coefficiente di riproducibilità, inferiore all'1%, in condizioni standardizzate. Essendo una metodica indiretta, la BIA, ha bisogno di equazioni specifiche per trasformare il dato elettrico in massa corporea. Esistono un numero molto elevato di equazioni per predire la composizione corporea nell'individuo a seconda delle diverse condizioni fisio-patologiche [93].

L'analisi BIA è stata effettuata su tutte le pazienti arruolate con il dispositivo Human Im Plus II (DS Medica-Milan, Italy).

La BIA è stata effettuata in condizioni standardizzate. Il test veniva eseguito in una stanza con temperatura controllata tra il 22-25° centigradi. Alle

pazienti veniva indicato di recarsi il giorno della visita, a digiuno da almeno 12 ore dall'ultimo pasto, dopo minzione, facendo attenzione a non indossare oggetti metallici e veniva loro detersa con soluzione alcolica la superficie cutanea delle mani e del piede per consentire la corretta adesione degli elettrodi.

Il test è stato eseguito in posizione supina su di un lettino per 15 minuti circa, ai fini di consentire la distribuzione dei fluidi corporei.

Per consentire una corretta esecuzione della metodica, le pazienti in posizione supina mantenevano gli arti inferiori divaricati a 45 ° e gli arti superiori a 30 °, evitando il contatto con il tronco. In seguito, all'identificazione del punto di repere e dopo aver deterso la cute con alcool, gli elettrodi venivano così disposti:

- iniettori: sulla superficie dorsale della mano e del piede sinistro ai metacarpi e metatarsi distali rispettivamente;
- sensori: tra le prominenze distali del radio e dell'ulna sinistro e tra il malleolo mediale e laterale della caviglia sinistra.

Resistenza (R) e reattanza (X_c) sono state misurate a 50 kHz; PhA (gradi) = $\arctan (X_c/R) \cdot (180/\pi)$, e l'indice bioimpedenziometrico (BI-Index) = $(cm^2/ohms) = altezza^2/R$ sono stati calcolati. La FFM e la FM sono state successivamente stimate mediante l'equazione di *Sun et al.* [94].

Al fine di formulare una preliminare diagnosi di sarcopenia, secondo le nuove linee guida EWGOP2 [82], è stata ricavata anche la massa scheletrica appendicolare (ASM) utilizzando la seguente equazione BIA di *G. Sergi et al.* [95] che tiene conto dei parametri BIA e successivamente è stata ottenuta la misurazione dell'SMI (Skeletal mass index), indicizzando ASM per l'altezza.

Valutazione della forza muscolare degli arti superiori

La misura di forza degli arti superiori mediante l'hand grip strength test (HGS) è stata valutata utilizzando un dinamometro Jamar, (JAMAR, Roylan, UK).

Le pazienti eseguivano il test, in piedi e con gli arti inferiori leggermente divaricati e gli arti superiori distanti dal corpo. L'arto dominante veniva individuato chiedendo loro se fossero destrorse o mancine. Una volta regolata l'ampiezza della presa del dinamometro, la paziente impugnava lo strumento mentre l'operatore la incoraggiava a stringere con la massima forza possibile. Per ogni arto venivano effettuate tre misurazioni a distanza di un minuto l'una dall'altra per evitare l'affaticamento. Appena stabilizzato il valore sullo strumento, è stato registrato in chilogrammi [96].

Dispendio energetico a riposo

Il dispendio energetico totale è la risultante di differenti componenti: Il metabolismo basale (MB), termogenesi indotta dalla dieta e livelli di attività fisica (LAF).

Il metabolismo basale rappresenta la componente principale del dispendio energetico ed è definito come la quantità di energia utilizzata da un individuo sveglio, in uno stato termico neutrale, a digiuno da 12-14 ore, in condizioni di totale rilassamento psicologico e fisico. In tali condizioni il MB rappresenta l'energia utilizzata dall'organismo per compiere i lavori necessari al mantenimento dei tessuti, lavori svolti appunto dagli organi interni (fegato, cervello, cuore, reni) che contribuiscono per circa il 60-75% alla spesa energetica giornaliera totale pur rappresentando solo il 6% del peso corporeo. Il metabolismo basale varia a seconda dell'età, sesso, massa muscolare, attività fisica, temperatura corporea, stati fisiologici, alimentazione e utilizzo di farmaci. I metodi per misurarlo sono:

- Metodi calorimetrici (calorimetria diretta e indiretta)
- Metodi non calorimetrici come, ad esempio, le formule predittive utilizzate in diverse condizioni fisio-patologiche [97,98].

Per termogenesi indotta dalla dieta si intende l'incremento del dispendio energetico in risposta all'assunzione di alimenti e rappresenta circa il 10-15%

del dispendio energetico totale. Si possono distinguere due componenti: la termogenesi obbligatoria e la termogenesi facoltativa.

Una parte dell'energia spesa è destinata ai processi fisiologici e metabolici legati alla digestione, assorbimento ed elaborazione dei nutrienti introdotti con la dieta (termogenesi obbligatoria).

Un'altra parte dell'energia viene spesa in conseguenza dell'attivazione nervosa simpatica indotta, per esempio, da sostanze nervine (termogenesi facoltativa).

L'effetto termogenico del cibo varia in funzione dei nutrienti che lo costituiscono:

Protidi: hanno in assoluto il più alto valore termogenico; l'energia spesa per i vari processi sopradescritti ammonta infatti al 30% dell'apporto calorico fornito dalle proteine assunte con gli alimenti.

Glucidi: potere termogenico basso (7% dell'energia fornita).

Lipidi: potere termogenico bassissimo (3% dell'energia fornita).

L'effetto termogenico delle proteine è più alto di quello degli altri nutrienti, poiché la deaminazione degli amminoacidi e la successiva produzione di urea, costa molta energia all'organismo.

L'attività fisica è la componente più variabile della spesa energetica giornaliera e può portare ad un significativo aumento della spesa energetica in soggetti molto attivi poiché strettamente dipendente dal tipo, frequenza ed intensità delle attività condotte dall'individuo. La spesa energetica dell'attività fisica è quella necessaria per la contrazione muscolare volontaria. Il LAF può variare da poco più del 15% del dispendio energetico totale nei soggetti sedentari fino a valori 3-4 volte il MB nei soggetti che svolgono attività pesanti o in alcuni atleti.

Il calore che si sviluppa durante i processi ossidativi nell'organismo viene misurato con la calorimetria indiretta, che ad oggi rappresenta la metodica gold standard.

La *calorimetria indiretta* misura il dispendio energetico a riposo (REE) ovvero la quantità di calorie necessaria per lo svolgimento delle funzioni vitali valutando in un determinato periodo di tempo la variazione di concentrazione dell'ossigeno (VO_2) e dell'anidride carbonica (VCO_2) nei gas respiratori e l'escrezione urinaria di azoto (N).

Alla base di tale metodica ci sono alcune assunzioni necessarie per una corretta applicazione ed interpretazione della calorimetria indiretta: in particolare, si assume che tutto l'ossigeno (VO_2) sia completamente e rapidamente utilizzato nei processi ossidativi; che tutta l'anidride carbonica

espirata (VCO_2) derivi dalla completa combustione dei substrati ed infine che tutto l'azoto derivato dall'ossidazione delle proteine venga misurato con precisione ed accuratezza dalla misura dell'urea urinaria, poiché quest'ultima costituisce circa l'80% dell'azoto urinario.

La calorimetria indiretta, quindi, si basa sul principio che il calore liberato dai processi ossidativi può essere misurato dal VO_2 e dal VCO_2 , conoscendo i rispettivi equivalenti calorici dei differenti substrati energetici, glucosio, lipidi, proteine.

Oltre la misura dell'REE è possibile ottenere il quoziente respiratorio (QR); esso è il rapporto tra VO_2 e VCO_2 e fornisce indicazioni circa la miscela metabolica utilizzata dal soggetto: nelle normali condizioni di riposo il QR è in media 0.82; dopo 12-18 ore di digiuno l'energia è derivata principalmente dai grassi per cui il QR tende a ridursi verso 0.7, mentre dopo un pasto si avvicina ad 1.

La strumentazione del calorimetro comprende un'unità centrale contenente il misuratore di gas per la ventilazione polmonare, analizzatori per l' O_2 e la CO_2 , un barometro ed un termometro per misurare le variabili ambientali al fine di correggere il volume di aria espirata a condizioni standard di temperatura, pressione e di umidità, la pompa di aspirazione dell'aria, il

flussimetro ed un monitor su cui compaiono tutte le misurazioni dei parametri metabolici determinati.

A questa unità centrale sono collegati un computer mediante un tubo corrugato di 3 cm di diametro e di un metro circa di lunghezza, ed un telino trasparente monouso. L'aria esterna giunge nella canopy per mezzo di una pompa dell'aria che ne regola anche il flusso all'interno del casco. La composizione dell'aria inspirata è misurata per determinarne le concentrazioni di O₂ e CO₂, del QR e del metabolismo basale.

L'REE è stato determinato mediante calorimetria indiretta (V_{max} 29n, Sensor-Medics). Prima di ogni misura gli analizzatori del gas venivano calibrati utilizzando la miscela di gas di riferimento (95% O₂ e CO₂ 5.00%). Il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica, standardizzati per temperatura, pressione barometrica e umidità sono stati registrati a intervalli di 1 minuto. Le pazienti erano a digiuno da almeno 10-12 ore, dopo una notte di riposo, nessun esercizio fisico o uso di eccitanti o alcoolici nelle ventiquattro ore precedenti la misura. Le pazienti erano in posizione supina su di un lettino medico durante tutta la durata dell'esame; il tempo necessario per l'esecuzione della calorimetria indiretta era di circa 30 minuti, i primi minuti erano di assestamento e i successivi minuti erano quelli utilizzati per l'effettiva misurazione dell'REE. Per la conseguente misurazione delle kcal a riposo, il dato calorimetrico è stato derivato mediante la formula

di De Weir [99] ottenendo quindi una media rispetto al periodo intero di misura.

Valutazione Del Livello Di Attività Fisica

Il livello di attività fisica è stato valutato con la versione italiana del questionario “International Physical Activity Questionnaires” (IPAQ) che tiene conto di tre livelli specifici di attività fisica come camminare, attività ad intensità moderata e attività ad intensità vigorosa attraverso semplici domande.

L’IPAQ valuta l'attività fisica svolta durante i 7 giorni precedenti. Comprende quattro settori: attività fisica nel tempo libero, attività fisica correlata al lavoro, lavori domestici e attività fisica nei trasporti. Per ogni settore, gli intervistati dovrebbero indicare quanto tempo hanno speso nell'attività corrispondente e quante volte l'attività è stata eseguita nell'ultima settimana. L’intensità dell’attività è calcolata in MET (equivalenti metabolici), dove $1 \text{ MET} = 4184 \text{ kJ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (tasso metabolico a riposo).

All’intensità dell’AF viene attribuito un valore MET come segue: lieve (es. Camminare) 3,3 MET; 4,0 MET moderati (es. trasporto di pesi leggeri, giri in bicicletta ad una velocità regolare); e 8,0 MET per le attività vigorose (Es. sollevamento pesi, lavori pesanti in giardino, attività aerobiche come corse o giri in bicicletta a velocità sostenuta). Il punteggio totale è espresso come $\text{MET} \cdot \text{minuti} / \text{settimana}$, che viene calcolato moltiplicando il valore MET di ciascuna attività (in base alla sua intensità) per la frequenza settimanale e il

tempo impiegato per eseguirla. I valori ottenuti per ciascuna attività forniscono due serie di dati: MET-min e frequenza; su questa base, l'AF è classificata come bassa, moderata o alta.

Valutazione dell'aderenza alla dieta mediterranea

Per la valutazione dell'aderenza alla dieta mediterranea è stata utilizzata la versione italiana del questionario "Med-Diet" derivante dallo studio PREDIMED [91]. Il Med-diet è un questionario che viene somministrato da un operatore e fa riferimento alle abitudini alimentari del soggetto relative agli ultimi sette giorni. È costituito da 14 domande, e ad ogni domanda può essere assegnato un punteggio di 0 oppure 1, la cui somma totale può dare un minimo di 0 fino ad un massimo di 14 punti, in base all'aderenza del soggetto intervistato alla dieta mediterranea.

La classificazione dell'aderenza alla Dieta Mediterranea prevede che un punteggio compreso tra:

0-5 indica un'aderenza bassa.

6 - 9 indica un'aderenza moderata.

10 -14 indica un'aderenza alta.

Le prime quattro domande del questionario sono relative al consumo qualitativo giornaliero di olio extra vergine di oliva, alle porzioni di verdura cotta e/o cruda consumate nell'arco di una giornata, e a quelle di frutta. La quinta domanda fa riferimento al consumo di carne rossa e processata, inclusi insaccati, nell'arco di una giornata, la sesta è relativa al consumo di grassi quali margarina, burro o creme. Poi viene chiesto quante bevande zuccherate vengono consumate al giorno, nell'arco dell'ultima settimana. Dall'ottava alla tredicesima domanda viene chiesto il consumo settimanale di vino, legumi, pesce (inclusi crostacei e frutti di mare), prodotti confezionati (come torte, biscotti e merendine) e frutta secca. Infine, la tredicesima domanda chiede se si preferiscono consumare carni bianche (pollo, tacchino, coniglio) al posto di quelle rosse o processate e l'ultima domanda fa riferimento alla modalità di cottura utilizzata per preparare alcuni cibi.

4.ANALISI STATISTICA

I dati sono presentati come media \pm deviazione standard (DS), la significatività statistica è stata definita come $p < 0.05$.

I confronti tra medie sono stati valutati con il test ANOVA tra gruppi, mentre le differenze tra le variabili dei pazienti dello stesso gruppo con il t-test per dati appaiati (longitudinale). Inoltre, è stato utilizzato il test del chi-quadro per verificare le possibili differenze tra le percentuali di prevalenza nei gruppi. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il programma SPSS (Versione 26.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

5.RISULTATI

Durante il periodo di arruolamento, iniziato nell'ottobre 2018 e terminato in giugno 2021, sono state arruolate 142 pazienti con CA mammario deputate alla randomizzazione e alla visita baseline (V1). Di queste 142 pazienti, 3 pazienti sono state subito dopo escluse in quanto alcune non erano conformi ai criteri di inclusione del trial e altre (n.17), sebbene avessero firmato il consenso informato, si sono ritirate di loro sponte ancor prima di intraprendere il protocollo sperimentale. Le 122 pazienti sono state quindi randomizzate nelle due braccia di studio con un rapporto di 1:1 e hanno effettuato la prima visita nutrizionale V1; 58 pazienti sono rientrate nel braccio A mentre 64 nel braccio B. Dopo 6 mesi, 18 pazienti si sono ritirate dallo studio mentre 94 si sono sottoposte a visita V7, ma di queste solo di 72 pazienti, ad oggi, hanno visita completa con tutti i parametri utili alla valutazione del protocollo di studio. Infatti, 22 pazienti hanno ricevuto, causa pandemia Covid-19, solo controlli telefonici per i controlli del peso e dell'aspetto nutrizionale e per tale motivo non sono state considerate per l'analisi statistica. Sono in corso, in attesa di completare la v7 10 pazienti. Delle 72 pazienti, in particolare 33 appartengono al braccio A e 39 al braccio B. Per la visita ad un anno V9 è stato registrato il peso di 65 pazienti, 32 nel braccio B e 33 nel braccio A.

La flow chart, in **Figura 5**, illustra nel dettaglio quanto spiegato.

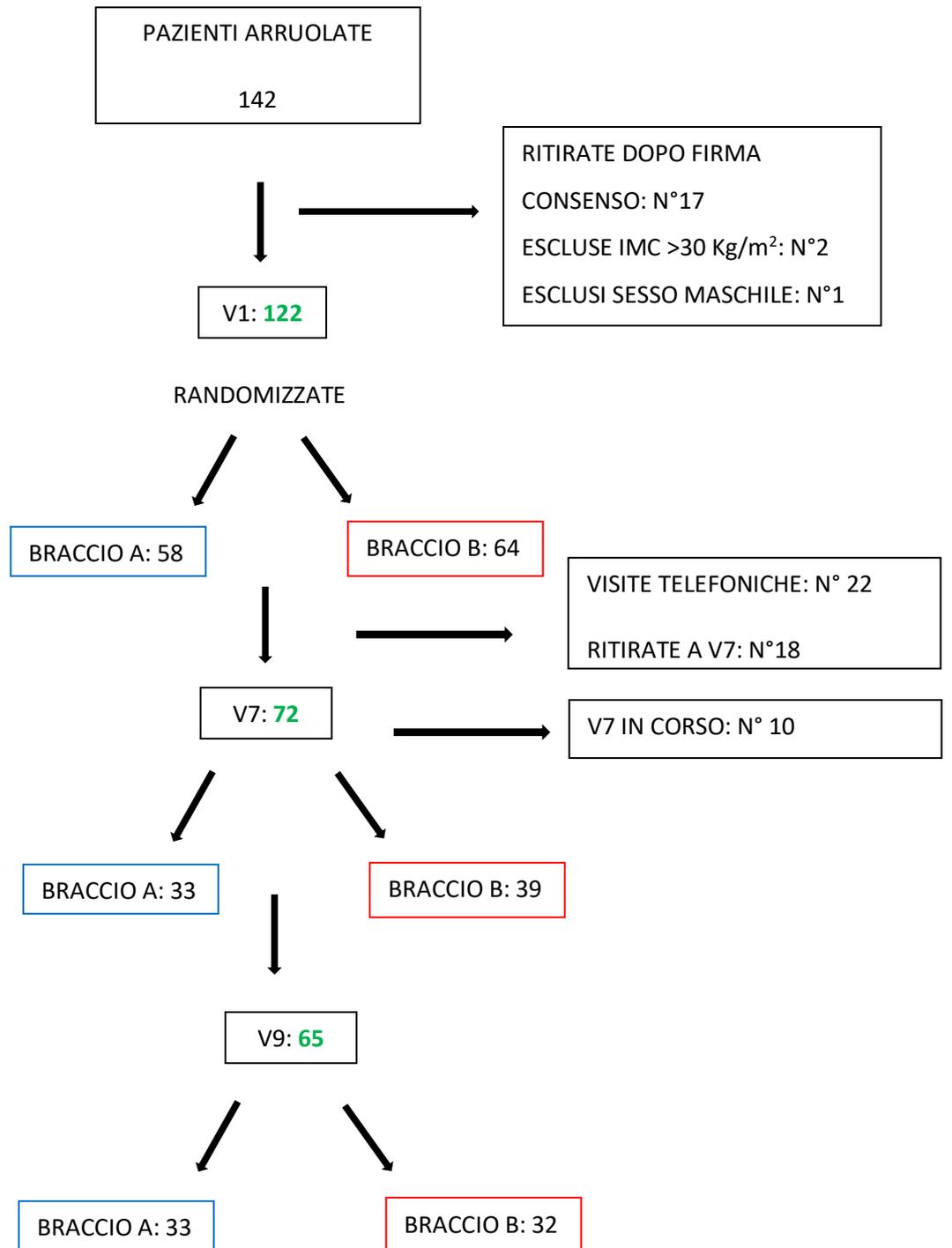


Figura 5. Flow Chart

Sono state studiate alla visita baseline 122 pazienti. Esse presentavano un'età compresa tra i 28 e i 78 anni, un peso corporeo compreso tra i 46 kg e gli 85 kg, e un IMC compreso tra i 18.7 e i 30 kg/m². In **Tabella 1** sono riportate le caratteristiche antropometriche delle pazienti, aventi un'età media di 49.3 ± 10.8 anni, il peso corporeo medio di 63.4 ± 7.4 kg e l'IMC medio di 24.6 ± 3.0 kg/m². Sessantasei pazienti (54.1%) presentavano un IMC compreso tra 18.5 e 24.99 kg/m², identificandosi come donne normopeso, mentre cinquantasei pazienti (45.9%) avevano un IMC compreso tra 25 e 30 kg/m² rappresentandone quindi la percentuale in sovrappeso. Come indicato dai criteri di inclusione, le pazienti con obesità sono state escluse (n.2).

Relativamente alla randomizzazione, sia il braccio A che il braccio B, al baseline, erano equamente distribuiti. In termini di numerosità essa si presentava ben omogenea in quanto al braccio A appartenevano n.58 (47.5%) pazienti mentre al braccio B n.64 (52.5%). Anche le variabili antropometriche erano ben distribuite tra le due braccia di studio: età minima e massima del gruppo A era di 29-76 anni e nel gruppo B era compresa tra i 28-78 anni, peso corporeo minimo e massimo era di 46-80.4 kg e 52.5-85 kg rispettivamente tra il braccio A e B, e infine l'IMC variava tra i 18.76-30 kg/m² e 18.83-30 kg/m²rispettivamente tra i due gruppi A e B. La distribuzione percentuale delle pazienti normopeso, appartenenti al braccio A era del 53.4% e quella del braccio B era del 54.6% mentre presentavano un

IMC tra 25 e 30 kg/m² il 46.5% e il 45.3% rispettivamente tra il braccio A e B.

Tali dati sono presentati in **Tabella 1**.

Sulla base dei criteri di inclusione, le pazienti presentavano lo stadio tumorale che variava da 0 a III; una piccola percentuale pari al 3.5% era nello stadio 0, la maggior percentuale (47.7%) presentava lo stadio tumorale di I grado, il 38.4% era nello stadio II ed infine la restante parte, il 10.5% aveva uno stadio tumorale di III grado. Presentavano recettori degli estrogeni (Er) positivi l'80% delle donne, mentre il 20% erano negativi agli Er. Anche per la positività recettoriale al progesterone (PgR), la maggior parte erano positive ad essi il 75% e il 25% era negativo. Sulla base dei recettori tumorali, a ciascuna paziente era somministrato un protocollo farmacologico che era rappresentato da terapia neo-adiuvante, ormonoterapia o radioterapia. Alla V1 il 30% di esse ancora non aveva intrapreso alcuna terapia, mentre la maggior parte era in terapia neo-adiuvante rappresentandone il 55% e una percentuale ridotta, pari al 16% era sottoposta a terapia ormonale.

Sulla base delle dimensioni tumorali, esse erano sottoposte a differenti programmi chirurgici; pertanto, la percentuale maggiore il 74.4 % era stata sottoposta a quadrantectomia e il 25.6% alla mastectomia.

Infine, sempre sulla base delle informazioni riportate dal dipartimento di Oncologia, le pazienti in post menopausa erano il 49.5 % mentre quelle in premenopausa e in menopausa indotta farmacologicamente erano

rispettivamente l'8% e il 43.3%. Le caratteristiche cliniche sono riportate in

Tabella 2.

Modifiche delle variabili antropometriche, composizione corporea e REE al baseline e dopo sei mesi

Le variazioni tra la V1 e la V7 del peso corporeo, IMC, rapporto WHR, composizione corporea, HGS e REE sono state analizzate su 72 pazienti.

Le modifiche del peso corporeo, IMC e WHR delle pazienti del braccio B, tra la visita V1 e V7, sono riportate in **Tabella 3**. Come si evince di seguito, le pazienti con entrambi i controlli erano 39; tutte e tre le variabili (peso corporeo, IMC, WHR), si sono modificate nel corso dei sei mesi. Si rileva un incremento, seppur non significativo del peso corporeo, pari a (+ 805 gr) e anche del IMC che varia da 24.7 kg/m² a 25 kg/m² mentre, indipendentemente dall'incremento di peso corporeo il WHR tende a ridursi e anche in modo significativo ($p < 0.028$).

In **Tabella 4** sono invece riportate le variazioni, delle variabili sopra descritte, in 33 pazienti tra la V1 e la V7 avvenute nel braccio A. In linea con quanto atteso, a fronte di un monitoraggio costante e mensile, nelle pazienti si riscontra un progressivo decremento ponderale con una riduzione pari a (- 850 gr) del peso corporeo, una riduzione dell'IMC e anche del WHR.

Relativamente alla composizione corporea, alla forza degli arti superiori (HGS) e al REE i dati sono presentati in **Tabella 5** e **Tabella 6**. La **Tabella 5** mostra le variazioni verificatesi nell'arco dei sei mesi, nelle pazienti appartenenti al braccio B. L'aspetto quantitativo della composizione corporea, quindi, la FFM espressa in kg e la FM espressa, sia in kg che in %, subisce leggeri cambiamenti seppur in modo non significativi. A fronte degli 805 gr in più, si registra un leggero incremento sia della FFM (+551 gr) che della FM (+ 253 gr). Dato interessante, che varia in modo significativo, è l'aspetto qualitativo ottenuto dalla BIA e cioè l'PhA; si osserva una riduzione in media di esso da 5.6 ± 0.5 gradi a 5.2 ± 0.5 gradi ($p < 0.000$). Un altro parametro analizzato, che risente, così come il PhA dello stato di nutrizione, è la forza muscolare degli arti superiori valutata mediante il test HGS; le pazienti tendono a ridurre il valore dell'HGS in modo significativo, registrando una riduzione da 19.5 ± 4.7 kg a 17.8 ± 4.7 kg in media ($p < 0.05$). È stata valutata anche la percentuale di pazienti dinamopenici, con un valore di HGS < 16 kg; le donne dinamopeniche alla V1 erano 10 (25.7%) mentre le restanti (74.3%) presentavano una forza muscolare normale. Dopo 6 mesi, alla V7, si osserva un incremento percentuale della prevalenza della dinamopenia, arrivando al 35.8% (**Figura 6**).

Infine, anche il REE, subisce nelle 39 pazienti, un decremento, registrando una riduzione da 1384 ± 176 kcal/die consumate in media fino ad arrivare a

1348 ± 181 kcal/die (- 36 kcal/die), pertanto tale variazione non è significativa.

Similmente alla tabella 5, la **Tabella 6** riporta le variazioni a distanza di sei mesi, verificatesi su 33 pazienti del braccio A. Interessante osservare che le variazioni della FFM e della FM, seppur non significative, registrano un andamento favorevole nel mantenimento della FFM, che è la stessa della visita V1, e una riduzione sia della FM (-846 gr) che della percentuale di FM, riducendosi dal 31% al 29.8%; pertanto il decremento del peso corporeo è avvenuto prevalentemente con la riduzione del tessuto adiposo. Nelle pazienti braccio A, però si registra similmente a quanto osservato nel braccio B, una riduzione significativa dell'PhA ($p < 0.001$). Differentemente, la forza muscolare resta pressoché invariata mantenendosi sui valori medi di 20 kg sia a V1 che a V7. Anche l'aspetto della dinamopenia, mostra un trend positivo in quanto le donne dinamopeniche a V1 erano 11 (33.3%) e tale percentuale si riduce a V7, in cui si registra una percentuale del 24.2% (**Figura 6**).

In ultimo, il REE subisce nel corso dei sei mesi una leggera riduzione (-35 kcal/die), sebbene in modo non significativo.

Variazioni del “Life style” al baseline e dopo sei mesi

L'aderenza alla dieta mediterranea è stata valutata mediante il questionario PREDIMED. Il questionario è stato somministrato a tutte le pazienti sia del braccio A che del braccio B alla visita baseline V1 e V7. Come si evince dalla **Figura 7** sono stati registrati miglioramenti in entrambi in gruppi studiati.

Tendenzialmente, l'aderenza alla dieta mediterranea è in aumento nel corso dei sei mesi.

Nel braccio B, quello standard, si riscontra una riduzione percentuale dal 10.3 al 5.1 per coloro che avevano un'aderenza “bassa”, così come la percentuale delle pazienti con aderenza moderata si riduce dal 71.8% al 53.8% ed infine anche l'aderenza “alta” registra una variazione percentuale in crescita. Nel braccio A, il miglioramento si evince in modo più marcato; l'aderenza “bassa” si elimina totalmente, l'aderenza “moderata” si riduce e quella “alta” incrementa passando dal 27.3% al 48.5%.

Relativamente all'attività fisica, i dati ottenuti dal questionario IPAQ sono espressi in MET (Equivalenti metabolici) specifici per i tre livelli di attività fisica (AF) come camminare, attività ad intensità moderata e attività ad intensità vigorosa. Dalla somma dei MET totali, si ricava il livello di attività fisica del paziente individuandolo come soggetto con AF bassa, moderata o alta. In **Figura 8**, è illustrato l'andamento dell'AF a V1 e a V7, specifico per le due braccia di studio. Alla visita V1 le pazienti che avevano un andamento

vigorous di attività fisica erano in percentuale maggiore nel braccio A rispetto al braccio B (6.1% vs 2.6 %); tale andamento è mantenuto invariato nel braccio A, a distanza di sei mesi così come la stessa percentuale è mantenuta nel livello “moderato” e “alto”; nel braccio B è stato riscontrato un miglioramento complessivo, riducendosi la percentuale di pazienti con AF “bassa” e “moderata” a fronte di un incremento percentuale di chi effettuava AF “vigorosa”.

Follow up del peso corporeo dopo un anno

L'end point primario del RCT è stato la valutazione del peso corporeo a distanza di un anno dall'inizio del programma sperimentale. Ad oggi, i dati presentati sono relativi a 53% dell'intero campione studiato, dal momento che solo 65 pazienti hanno sia la visita V1 che la V9.

In linea con l'andamento del peso corporeo precedentemente descritto nelle pazienti con le visite V1 e V7, a distanza di un anno le 32 pazienti del braccio B tendono a incrementare il peso corporeo di 800 gr in media, passando da 64.4 ± 8.4 kg a 65.2 ± 8.9 kg ed anche l'IMC aumenta leggermente, sebbene tali variazioni non risultino significative. Invece le 33 pazienti del braccio A, differentemente da quanto riscontrato a distanza di sei mesi dalla visita baseline, in cui si osservava una riduzione del peso corporeo, esse mantengono il peso invariato: 63.4 ± 5.9 kg alla visita V1 e a V9 63.3 ± 7.0 kg **(Tabella 7).**

6.DISCUSSIONE

Il presente RCT ha avuto e tutt'ora continua ad avere, come obiettivo la riduzione del peso corporeo e il monitoraggio di alcuni parametri metabolici nelle pazienti in pre-post menopausa, normopeso e sovrappeso candidate a terapia neo-adiuvante per diagnosi di CA mammario mediante un intervento nutrizionale. I dati presentati, considerando che il protocollo di ricerca è in corso, sono relativi alle variazioni del peso, della composizione corporea valutata mediante la BIA, del REE valutato mediante la calorimetria indiretta e dell'HGS tra la visita baseline e dopo sei mesi. Vi è solo un'anteprima dell'andamento del peso corporeo dopo un anno dall'inizio del protocollo sperimentale.

In particolare, trattandosi di un RCT, le differenze sono state analizzate sulla base della randomizzazione e quindi nello specifico è stato osservato l'andamento di questi sei mesi tra il braccio B (standard) e quello A (intensivo).

Considerato che, le pazienti affette da carcinoma al seno, hanno una maggiore predisposizione a incrementare il peso corporeo (fenomeno del "weight gain") rispetto a quanto si verifica per altre tipologie di carcinoma, specialmente nella fase in cui le pazienti sono sottoposte ai diversi trattamenti neo-adiuvanti [21,22] tale monitoraggio è stato determinante.

Ad oggi, i dati seppur preliminari, mostrano un andamento in linea nel braccio B, seppur contenuto, con quanto descritto in letteratura. Infatti, le variazioni di peso corporeo tra la V1 e V7, presenti nelle pazienti appartenenti al braccio B, sono pari a +805 gr in sei mesi sebbene tale variazione non sia statisticamente significativa. Tale incremento è sicuramente inferiore a quanto osservato nello studio di Nicholas et al. [24], in cui l'incremento di peso di 5 kg post diagnosi di CA mammario è associato ad un aumento del 13% di mortalità ($p=0.01$). Anche Da Silva et al. [100], similmente al presente protocollo di ricerca, hanno valutato gli effetti sul peso corporeo prima e dopo la terapia adiuvante per il CA mammario; l'incremento del peso corporeo che essi registrano è a distanza di un mese dal completamento della terapia chemioterapica, ed è pari a + 1.8 kg, dato sicuramente superiore rispetto a quanto emerge nelle nostre pazienti, sebbene le condizioni basali relative all'età, peso, IMC, stadio tumorale e terapie fossero simili.

Contestualmente, dai nostri dati, emerge come l'intervento nutrizionale mensile nel braccio A, apporti loro dei leggeri benefici. Il peso corporeo varia di - 850 gr nel corso dei sei mesi, l'IMC si riduce e anche WHR. Questo andamento, seppur non significativo, è comunque positivo per le pazienti in quanto gli effetti a breve termine delle terapie non impattano sull'aumento

del peso e sulle possibili conseguenze che ciò può comportare in termini di prognosi [26].

Nel periodo di terapia adiuvante, l'aumento di peso, determina la modifica della composizione corporea rispetto alle condizioni basali. Evidenze scientifiche dimostrano che, l'aumento del peso corporeo è determinato nella maggior parte dei casi dall'aumento del tessuto adiposo determinando un importante impatto sul profilo metabolico e spesso conseguente sviluppo della sindrome metabolica [101,102]. L'aumento del metabolismo del tessuto adiposo, principalmente quello viscerale, agisce positivamente sull'aumento degli acidi grassi liberi e sui livelli di insulina che possono influenzare la biodisponibilità degli ormoni sessuali [53,103].

L'impatto del cambiamento della composizione corporea è stato riscontrato nelle pazienti appartenenti al braccio B, in cui gli 805 gr presi sono stati a carico sia della FFM (+ 500 gr circa) che della FM. Situazione inversa invece, si è registrata nel braccio A dove la riduzione degli 850 gr è quasi tutta totalmente a favore della riduzione del FM (-846 gr) e anche in percentuale essa diminuisce dal 31% al 28.8%.

Il cambiamento quantitativo, delle FM e della FFM, riscontrata nelle pazienti meno monitorate è però migliore di quanto emerge da numerosi studi in letteratura. In diversi studi, infatti, i cambiamenti registrati sulle variazioni del

tessuto adiposo sono più di impatto registrando variazioni di 1 kg [104] fino a variazioni di incremento della FM pari a 4.4 kg [105].

Jung et al. [106] invece riportano l'incremento solo percentuale del FM tra pazienti al baseline e dopo quattro settimane dalla fine delle terapie.

Oltre l'importanza attribuita al monitoraggio delle variabili antropometriche e di composizione corporea, negli ultimi anni sempre maggior rilievo, nel settore oncologico e nell'ambito delle patologie croniche, sta rivestendo il valore del Pha. Esso, infatti, misurato mediante la BIA, è espressione dell'integrità cellulare, dell'idratazione e dello stato nutrizionale. Numerosi lavori scientifici che hanno studiato pazienti con differenti patologie croniche come ad esempio HIV, cirrosi e numerosi tipi di carcinoma incluso il CA mammario, hanno stabilito come il PhA fosse un marker di prognosi e di sopravvivenza [107-111].

Una recente revisione sistematica della letteratura ha analizzato 14 studi, nei quali è emerso come ci fosse correlazione tra il valore del Pha e i sopravvissuti a diverse tipologie di carcinoma (Fisher's Z: 0.30; 95% CI, 0.21e0.40; $P < 0.001$; I2 ¼ 0.0%) ed inoltre è stato osservato come tale valore fosse predittivo nell'ambito della sopravvivenza (HR 0.77; 95% CI, 0.74e0.81; $P < 0.001$; I2 ¼ 0.0%) [112]. Specificamente per le donne con CA mammario, in una revisione sistematica del 2015, gli autori si sono soffermati sul ruolo

del PhA nella prevenzione, diagnosi, prognosi e sull'outcome dei trattamenti adiuvanti che impattano lo stato di salute [110].

Similmente a quanto emerge dalla letteratura scientifica [113,114], i valori del PhA riscontrati al baseline e dopo sei mesi, in entrambi i bracci di studio, sono inferiori a 6 gradi, parametro indicativo di una buona integrità cellulare.

Dai nostri risultati alla V1 le pazienti presentavano valori medi del PhA di 5.6 ± 0.5 gradi e 5.5 ± 0.5 gradi rispettivamente nel braccio B e A. In linea con i nostri dati al baseline, uno studio che ha valutato come l'PhA fosse influenzato nelle pazienti con CA mammario, dalla presenza o meno della sindrome metabolica, ha evidenziato come il valore del PhA tra i due gruppi fosse pressoché lo stesso, 5.7 ± 0.8 nelle pazienti senza sindrome metabolica e 5.8 ± 1.0 nelle pazienti con sindrome metabolica e quindi tale parametro era indipendentemente dalla diagnosi di sindrome metabolica.

Alla visita V7, dopo sei mesi, tale valore si riduceva significativamente arrivando in media a 5.2 ± 0.5 gradi ($p < 0.000$) nel braccio B e a 5.1 ± 0.6 ($p < 0.001$) nel braccio A. Presumibilmente, l'effetto delle terapie ha impattato significativamente sulla qualità cellulare andando quindi ad alterare la ripartizione tra l'acqua intracellulare ed extracellulare con conseguente riduzione del parametro BIA. Anche in due recenti studi, è stata valutata la variazione dello stato nutrizionale, mediante l'andamento del PhA, in pazienti con CA mammario, prima e dopo 8 cicli di terapia; nelle donne studiate, gli

autori hanno trovato i valori di partenza del PhA più elevati (6.05 gradi) al baseline rispetto a quelli osservati nel nostro studio, ma successivamente alle terapie, la riduzione del PhA arrivava ai valori medi di 5.1 gradi, similmente a quanto da noi osservato [100,101].

A fronte di evidenze scientifiche sempre più recenti e solide, si evince come il monitoraggio dell'angolo di fase, sarebbe da inserire nella routine clinica, specialmente per determinate patologie. Esso è utile, se monitorato con costanza, per individuare situazioni di compromesso stato nutrizionale, alterata funzionalità e fatigue e quindi agire con interventi nutrizionali target.

In letteratura, è riportata anche la correlazione esistente tra i due indici nutrizionali (PhA e HGS); infatti, il PhA nelle pazienti sopravvissute al CA mammario, è un predittore dell'HGS e un potenziale predittore di malattia [115]. Pertanto, similmente al PhA, un altro parametro qualitativo che è stato studiato e monitorato nel presente RCT, in quanto sta rivestendo impiego nella pratica clinica anche oncologica, è la valutazione della forza muscolare mediante l'HGS. Secondo le recenti linee guida ESGOW2 [82] la dinamopenia degli arti superiori, è utilizzata come primo parametro di screening per la diagnosi di sarcopenia. Nelle donne, in accordo con i *cutoffs* di Dodds RM et al., i valori critici sono quando l'HGS è < 16 kg [116]. Dai nostri risultati è emerso come al baseline, in media, in entrambi i bracci di studio il valore dell'HGS fosse superiore a 16 kg. Tuttavia, a distanza di sei mesi nel braccio B

si registra una riduzione significativa di tale valore passando da 19.5 ± 4.7 kg a 17.8 ± 4.7 ($p < 0.05$). Nel braccio A invece, a distanza di sei mesi non si registrano cambiamenti di tale valore. I nostri valori di HGS a V1 e V7, sembrano essere leggermente inferiori rispetto a quanto studiato da Da Silva et al. [100] in quanto i valori medi da essi riportati al baseline erano pari a 24 ± 5.1 e al follow up 22.6 ± 5.6 kg, rilevando anche forte correlazione con i valori del PhA. Anche in un recente lavoro pubblicato nel 2020 [117], gli autori hanno valutato le differenze del HGS, in un gruppo di pazienti con diagnosi di CA mammario. I valori basali sono uguali a quelli riscontrati nelle nostre pazienti del braccio A (20.1 ± 6.3), ma la differenza si riscontra a seguito di uno specifico intervento di riabilitazione fisica che consente loro di incrementare anche la forza muscolare degli arti superiori, arrivando essa a 22.5 ± 5.2 ($p < 0.001$).

Valutando nel dettaglio, la percentuale di dinamopenici alle condizioni basali nel braccio B esse erano pari al 25.7 % (n.10) mentre nel braccio A tale percentuale era del 33.3% (n.11), percentuali più elevate rispetto al lavoro di Bering et al. [71] in cui il 9% del campione studiato era considerato malnutrito sulla base di valori di HGS < al quinto percentile.

Un dato incoraggiante, probabilmente riconducibile al monitoraggio costante e mensile delle pazienti A, è la riduzione dei pazienti dinamopenici che si

riduce al 24.2% a differenza di quanto emerge nel braccio B, registrandosi un incremento di tale percentuale (+10.1%) rispetto alla visita V1.

Relativamente all'aspetto del dispendio energetico a riposo nelle pazienti con diagnosi di CA mammario, in letteratura i dati sembrerebbero scarni e a tratti discordanti. L'impatto che subisce in REE varia molto a seconda del tumore primitivo. Sebbene il REE possa risultare elevato nei pazienti oncologici, spesso il dispendio energetico totale risulta diminuito a causa della ridotta attività fisica, con conseguente esacerbazione del *muscle wasting*, che a sua volta riduce ulteriormente l'abilità all'esercizio. Dalla letteratura scientifica, emerge come l'aumento di peso corporeo e l'incremento della massa grassa, nelle donne durante trattamento chemioterapico, possa essere influenzato dalla differenza di equilibrio tra la l'energia introdotta e il REE. Uno studio del 2004, individua un REE leggermente più elevato nelle pazienti con carcinoma mammario rispetto a un gruppo di controllo, ma registra una diminuzione progressiva del REE durante le varie fasi della terapia, mantenendosi esso progressivamente più basso fino a tre mesi post terapia chemioterapica [87].

Similmente, in un recente studio, emerge come REE nei pazienti con CA mammario sia simile a quello misurato in un gruppo di controllo, ma quando esso è aggiustato per la FFM, le pazienti con CA mammario hanno un REE significativamente più basso rispetto al gruppo di controllo [88]. Alcuni studi, come quello di Champell et al. non evidenziano alcun cambiamento di REE tra

l'inizio e la fine della terapia, in contrasto a quanto emerge dai precedenti lavori [89].

Sulla base di questo background, i nostri dati si collocano in una posizione intermedia rispetto a quanto riportato.

L' REE misurato nelle pazienti alla V1 era in media di 1384 kcal/die e 1336 kcal/die rispettivamente nel braccio B ed A. Le pazienti risultavano avere quindi, un REE in media atteso, sulla base delle loro caratteristiche di età e peso, variabili che incidono sul REE; esse, pertanto, non erano né ipometaboliche né ipermetaboliche. La variazione avvenuta post sei mesi era pari a - 35 kcal/die e -36 kcal/die rispettivamente nel braccio B e A. Tale variazione non risulta statisticamente significativa, né tuttavia farebbe identificare le pazienti come ipometaboliche considerando che esse a distanza di sei mesi mantengono comunque un REE in media pari a 1300 kcal/die.

Contestualmente all'analisi delle variabili quantitative, e alle rispettive differenze verificatesi nel corso dei sei mesi dall'inizio del protocollo di ricerca, anche l'aspetto del life style è stato monitorato. Il questionario PREDIMED, relativo all'aderenza della dieta mediterranea, ha mostrato dati incoraggianti. Indipendentemente dal braccio di randomizzazione, il miglioramento delle abitudini alimentari, sia nella quantità che nella qualità degli alimenti, è stato evidente. La sensibilizzazione da parte dei nutrizionisti

su quali alimenti consigliare, piuttosto quelli da evitare, in accordo con le linee guida del WCRF [11], ha riscosso un atteggiamento propositivo da parte di tutte le pazienti oggetto di studio. Sicuramente, il dato che spicca di più, è come varia l'aderenza alla dieta mediterranea, nel braccio A in quanto la percentuale di pazienti che alla V1 aveva un'aderenza "bassa", scompare totalmente dopo i sei mesi, volgendosi totalmente a favore di un'aderenza "moderata" - "alta".

Risultati meno incoraggianti, sono ottenuti dalla valutazione dei livelli di attività fisica, valutati mediante il questionario IPAQ. Tenzialmente, i mesi che intercorrono dall'inizio delle terapie alla fase conclusiva, sono i più difficili e pesanti che impattano particolarmente, evidenziando una maggiore astenia e senso di fatigue da parte delle pazienti. L'andamento dei livelli di attività fisica resta invariato nel braccio A, mentre subisce un leggero miglioramento nel braccio B, aumentando la percentuale di pazienti che svolgevano attività vigorosa passando dal 2.6% al 5.1%; tale incremento però comunque è al di sotto rispetto alla percentuale di pazienti che svolgeva attività vigorosa nel braccio A, che era pari al 6.1%. Pertanto, è vero che il miglioramento dei LAF è osservato nelle pazienti del braccio B ma i LAF risultano, seppur non variati nel tempo, sempre migliori nelle pazienti del braccio A.

7.CONCLUSIONI

I dati del presente RCT, seppur preliminari hanno mostrato come, nella gestione delle pazienti con CA mammario, il ruolo dell'intervento nutrizionale sia in termini dietetici che nella gestione delle metodiche volte a valutare la composizione corporea, REE e HGS, ha dimostrato essere positivo sia nelle pazienti sottoposte a un controllo mensile che in quelle sottoposte a controlli dilazionati ogni sei mesi. Infatti, sebbene l'andamento complessivo sia stato migliore nelle pazienti del braccio "intensivo", le pazienti appartenenti al braccio "standard" nonostante abbiano incrementato il peso corporeo, la composizione corporea è variata con un incremento a favore della FFM piuttosto che della FM, preservando anche l'incremento del tessuto adiposo viscerale valutato mediante il WHR che si è ridotto.

I parametri qualitativi, del PhA e dell'HGS, subiscono variazioni a causa, probabilmente della condizione patologica che in sé altera lo stato di salute delle stesse. Pertanto, considerato che, tali parametri sono considerati indici prognostici, il controllo del PhA e dell'HGS potrebbe essere inserito nella gestione del paziente oncologico, proprio per fronteggiare nel tempo progressivi peggioramenti.

Grazie ai programmi di sensibilizzazione volti a far emergere l'importanza del corretto stile di vita, inteso come corrette abitudini alimentari e regolare attività fisica, i risultati hanno evidenziato come in particolar modo aumenti

l'aderenza alla dieta mediterranea in entrambi i bracci studiati e i livelli di attività fisica non hanno subito peggioramenti, cosa che si sarebbe potuta verificare a causa dell'aumentata fatigue che le donne attraversano.

Tabella 1 – Caratteristiche basali pazienti CA mammario.

		Totali (n= 122)		Braccio A (n=58)			Braccio B (n=64)		
Età	<i>anni</i>	49.3	± 11.0	48.9	± 10.2	49.8	± 11.3		
Peso	<i>kg</i>	63.4	± 7.5	62.8	± 7.3	64.0	± 7.6		
Altezza	<i>cm</i>	161	± 7	160	± 7.0	161	± 7.0		
IMC	<i>kg/m²</i>	24.6	± 3.0	24.5	± 3.0	24.7	± 3.0		

Dati presentati come media ± DS.

IMC= Indice di Massa Corporea.

Tabella 2 – Caratteristiche cliniche pazienti CA mammario.

Stadio tumorale	n	(%) *
0	3	3.5
I	41	47.7
II	33	38.4
III	9	10.5
Recettori estrogeni		(%)⁺
Positivi	76	80
Negativi	19	20
Recettori progesterone		(%)^{&}
Positivi	72	75
Negativi	24	25
HER2		(%)[§]
Positivi	50	52.6
Negativi	45	47.4
Tipologia terapia		(%)
Nessuna terapia	36	30
Chemioterapia Neo-adiuvante	67	55
Ormonale	19	16
Tipo di chirurgia		(%)[§]
Quadrantectomia	67	74.4
Mastectomia	23	25.6
Stato menopausa		(%)[°]
Premenopausa	7	8.0
Postmenopausa	48	49.5
Menopausa indotta	42	43.3

Dati non disponibili per n (%):

* 35 (28%); ⁺ 26 (21%); [&] 26 (21%); [§] 27 (22%); [§] 31 (25%); [°] 24 (20%)

Tabella 3 – Caratteristiche antropometriche V1 vs V7 braccio B

		V1 (n=39)	V7 (n=39)
Peso	<i>kg</i>	64.8 ± 7.1	65.6 ± 8.2
IMC	<i>kg/m²</i>	24.7 ± 2.8	25.0 ± 3.3
WHR		0.81 ± 0.08*	0.79 ± 0.08

Dati presentati come media ± DS

*p<0.05

IMC= Indice massa corporea; WHR= waist hip ratio

Tabella 4 – Caratteristiche antropometriche V1 vs V7 braccio A

		V1 (n=33)	V7 (n=33)
Peso	<i>kg</i>	61.7 ± 7.1	60.8 ± 7.5
IMC	<i>kg/m²</i>	23.9 ± 2.7	23.6 ± 2.7
WHR		0.80 ± 0.06	0.78 ± 0.08

Dati presentati come media ± DS

*p<0.05

IMC= Indice massa corporea; WHR= waist hip ratio.

Tabella 5– Composizione corporea, hand grip strenght e resting energy expenditure V1 vs V7 braccioB

		V1 (n= 39)	V7 (n=39)
FFM	<i>kg</i>	43.5 ± 3.8	44.1 ± 3.9
FM	<i>kg</i>	21.2 ± 4.5	21.5 ± 5.3
FM	<i>%</i>	32.5 ± 4.4	32.3 ± 4.6
PhA	<i>gradi</i>	5.6 ± 0.5*	5.2 ± 0.5
HGS	<i>kg</i>	19.5 ± 4.7*	17.8 ± 4.7
REE	<i>Kcal/die</i>	1384 ± 176	1348 ± 181
QR		0.851 ± 0.08	0.827 ± 0.07

Dati presentati come media ± DS

*p<0.05

FFM= Fat-Free Mass; FM= Fat Mass; PhA= Phase Angle;

HGS= Hand Grip Strength; REE= Rest energy expenditure

Tabella 6 – Composizione corporea, hand grip strenght e resting energy expenditure V1 vs V7 braccio A

		V1 (n= 33)	V7 (n=33)
FFM	<i>kg</i>	42.3 ± 3.6	42.3 ± 3.7
FM	<i>kg</i>	19.3 ± 5.3	18.5 ± 6.0
FM	<i>%</i>	31.0 ± 5.8	29.8 ± 6.9
PhA	<i>gradi</i>	5.5 ± 0.5*	5.1 ± 0.6
HGS	<i>kg</i>	20.1 ± 6.3	20.0 ± 5.4
REE	<i>Kcal/die</i>	1336 ± 139	1300 ± 135
QR		0.838 ± 0.04	0.853 ± 0.07

Dati presentati come media ± DS

*p<0.05

FFM= Fat-Free Mass; FM= Fat Mass; PhA= Phase Angle;

HGS= Hand Grip Strength; REE= Rest energy expenditure

Figura 6- Dinamopenia V1 vs V7 braccio B e A

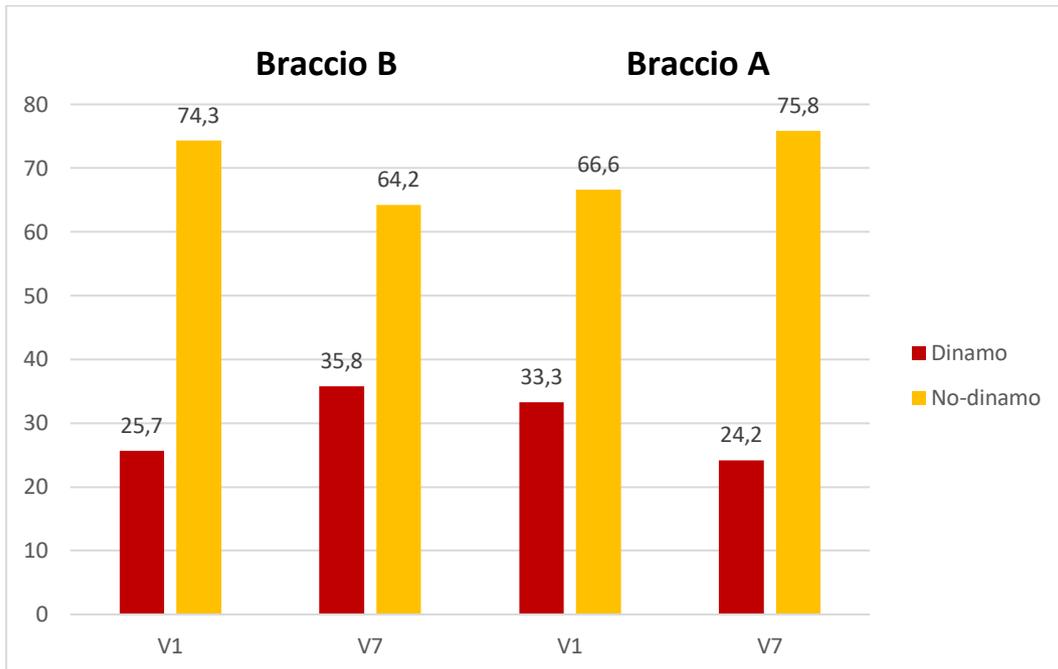


Figura 7- Aderenza alla dieta mediterranea V1 vs V7 braccio B e A.

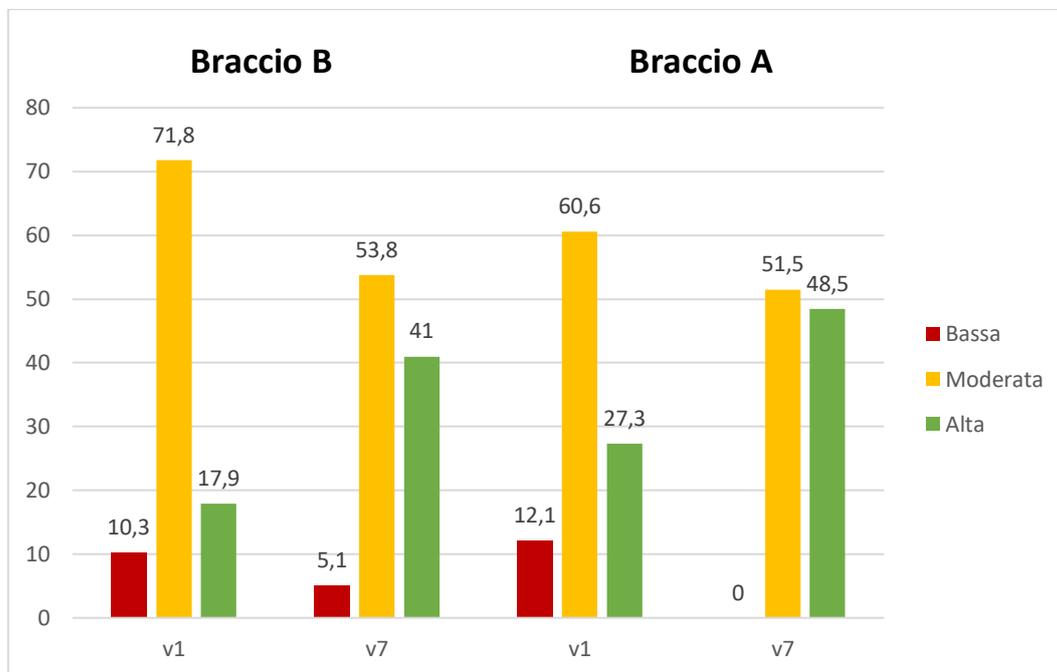
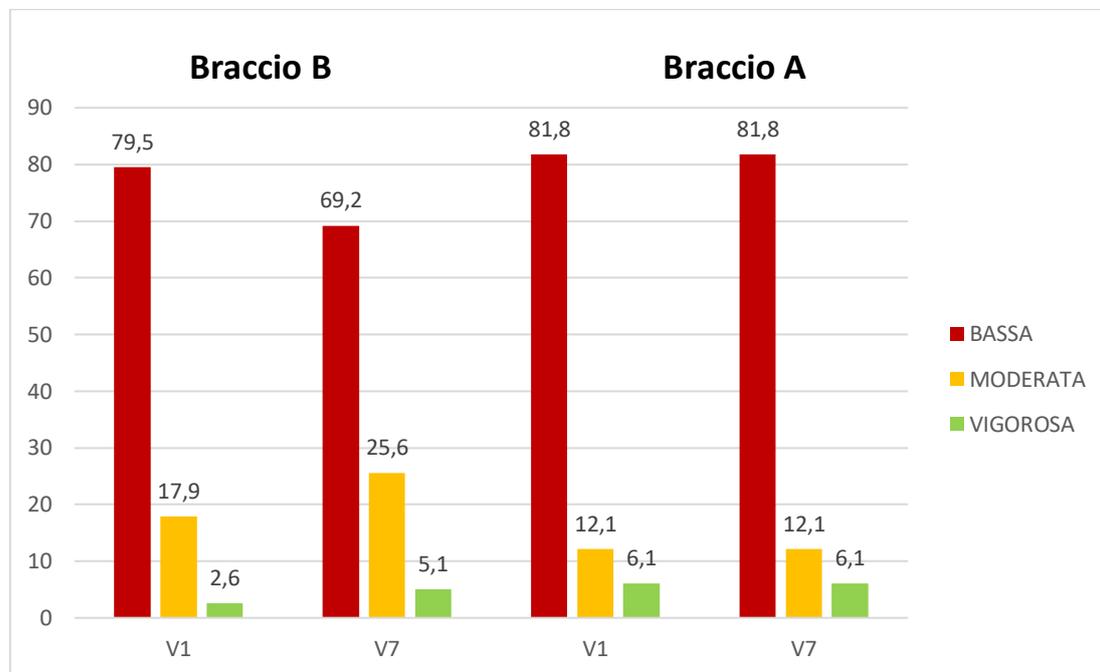


Figura 8- Andamento livelli attività fisica V1 vs V7 Braccio B e A.



AF Bassa: < 700 Met/sett; Moderata: 700-2519 Met/sett; Vigorosa: > 2520 Met/sett

AF= Attività fisica

Met= Equivalenti metabolici

Tabella 7 – Caratteristiche antropometriche V1 vs V9 braccio B e A

		Braccio B (n=32)		Braccio A (n=33)	
		V1	V9	V1	V9
Peso	<i>kg</i>	64.4 ± 8.4	65.2 ± 8.9	63.4 ± 5.9	63.3 ± 7.0
IMC	<i>kg/m²</i>	24.4 ± 2.8	24.7 ± 3.0	24.7 ± 2.4	24.6 ± 2.7

Dati presentati come media ± DS

*p<0.05

IMC= Indice massa corporea.

8.BIBLIOGRAFIA

- 1) Clegg, Limin X., Marsha E. Reichman, Barry A. Miller, Benjamin F. Hankey, Gopal K. Singh, Yi Dan Lin, Marc T. Goodman, et al. «Impact of Socioeconomic Status on Cancer Incidence and Stage at Diagnosis: Selected Findings from the Surveillance, Epidemiology, and End Results: National Longitudinal Mortality Study». *Cancer Causes & Control* 20, n. 4 (maggio 2009): 417–35.
- 2) Breast cancer: prevention and control <https://www.who.int/health-topics/cancer>
- 3) Associazione italiana di oncologia medica (linee guida 2020) www.aiom.it
- 4) Associazione italiana di oncologia medica (linee guida 2019) www.aiom.it
- 5) Associazione italiana di oncologia medica (linee guida 2018) www.aiom.it
- 6) Ravdin, Peter M., Kathleen A. Cronin, Nadia Howlader, Christine D. Berg, Rowan T. Chlebowski, Eric J. Feuer, Brenda K. Edwards, e Donald A. Berry. «The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States». *New England Journal of Medicine* 356, n. 16 (19 aprile 2007): 1670–74.
- 7) Rossouw, Jacques E., Garnet L. Anderson, Ross L. Prentice, Andrea Z. LaCroix, Charles Kooperberg, Marcia L. Stefanick, Rebecca D. Jackson, et al. «Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial». *JAMA* 288, n. 3 (17 luglio 2002): 321–33.
- 8) Crocetti, Emanuele, Carlotta Buzzoni, Fabio Falcini, Laura Cortesi, Vincenzo De Lisi, Stefano Ferretti, Rosario Tumino, Antonio Russo, e Eugenio Paci. «Disentangling the Roles of Mammographic Screening and HRT in Recent Breast Cancer Incidence Trends in Italy by Analyses Based on Calendar Time and Time Since Screening Activation: Breast Cancer Incidence, Screening, and HRT». *The Breast Journal*, aprile 2010, no-no.

- 9) Fitzmaurice, Christina, Daniel Dicker, Amanda Pain, Hannah Hamavid, Maziar Moradi-Lakeh, Michael F. MacIntyre, Christine Allen, et al. «The Global Burden of Cancer 2013». *JAMA Oncology* 1, n. 4 (1 luglio 2015): 505.
- 10) Chlebowski, Rowan T. «Nutrition and Physical Activity Influence on Breast Cancer Incidence and Outcome». *The Breast* 22 (agosto 2013): S30–37.
- 11) World Cancer Research Found. <https://www.wcrf.org>
- 12) Hjartåker, Anette, Hilde Langseth, e Elisabete Weiderpass. «Obesity and Diabetes Epidemics»: In *Innovative Endocrinology of Cancer*, a cura di Lev M. Berstein e Richard J. Santen, 630:72–93. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York, NY: Springer New York, 2008.
- 13) Ghoncheh, Mahshid, Zahra Pournamdar, e Hamid Salehiniya. «Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 17, n. S3 (2016): 43–46.
- 14) Cheraghi, Zahra, Jalal Poorolajal, Tahereh Hashem, Nader Esmailnasab, e Amin Doosti Irani. «Effect of Body Mass Index on Breast Cancer during Premenopausal and Postmenopausal Periods: A Meta-Analysis». *PloS One* 7, n. 12 (2012): e51446.
- 15) Niraula, Saroj, Alberto Ocana, Marguerite Ennis, e Pamela J. Goodwin. «Body Size and Breast Cancer Prognosis in Relation to Hormone Receptor and Menopausal Status: A Meta-Analysis». *Breast Cancer Research and Treatment* 134, n. 2 (luglio 2012): 769–81.
- 16) Vernaci G, Dieci MV, Manfrin S, Mantiero M, Falci C, Faggioni G, Mioranza E, Menichetti A, Tasca G, Griguolo G, Miglietta F, Di Liso E, Saibene T, Michieletto S, Ghiotto C, Conte P, Guarneri V. BMI is an independent prognostic factor for late outcome in patients diagnosed with early breast cancer: A landmark survival analysis. *Breast*. 2019 Oct;47:77-84.
- 17) Picon-Ruiz, Manuel, Cynthia Morata-Tarifa, Janeiro J. Valle-Goffin, Eitan R. Friedman, e Joyce M. Slingerland. «Obesity and Adverse Breast Cancer Risk

and Outcome: Mechanistic Insights and Strategies for Intervention: Breast Cancer, Inflammation, and Obesity». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 67, n. 5 (settembre 2017): 378–97.

18) Abrahamson, P. E., M. D. Gammon, M. J. Lund, E. W. Flagg, P. L. Porter, J. Stevens, C. A. Swanson, L. A. Brinton, J. W. Eley, e R. J. Coates. «General and Abdominal Obesity and Survival among Young Women with Breast Cancer». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 15, n. 10 (1 ottobre 2006): 1871–77.

19) Eliassen, A. Heather, Graham A. Colditz, Bernard Rosner, Walter C. Willett, e Susan E. Hankinson. «Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer». *JAMA* 296, n. 2 (12 luglio 2006): 193.

20) Bosaeus, Ingvar, Peter Daneryd, e Kent Lundholm. «Dietary Intake, Resting Energy Expenditure, Weight Loss and Survival in Cancer Patients». *The Journal of Nutrition* 132, n. 11 (1 novembre 2002): 3465S–3466S.

21) Caan, Bette J., Marilyn L. Kwan, Xiao Ou Shu, John P. Pierce, Ruth E. Patterson, Sarah J. Nechuta, Elizabeth M. Poole, et al. «Weight Change and Survival after Breast Cancer in the after Breast Cancer Pooling Project». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 21, n. 8 (agosto 2012): 1260–71.

22) Kroenke, Candyce H., Wendy Y. Chen, Bernard Rosner, e Michelle D. Holmes. «Weight, Weight Gain, and Survival After Breast Cancer Diagnosis». *Journal of Clinical Oncology* 23, n. 7 (1 marzo 2005): 1370–78.

23) Arpino, Grazia, Carmine De Angelis, Giuseppe Buono, Annamaria Colao, Mario Giuliano, Simona Malgieri, Stefania Cicala, et al. «Metabolic and Anthropometric Changes in Early Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Therapy». *Breast Cancer Research and Treatment* 154, n. 1 (novembre 2015): 127–32.

- 24) Nichols, Hazel B., Amy Trentham-Dietz, Kathleen M. Egan, Linda Titus-Ernstoff, Michelle D. Holmes, Andrew J. Bersch, Crystal N. Holick, et al. «Body Mass Index Before and After Breast Cancer Diagnosis: Associations with All-Cause, Breast Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18, n. 5 (maggio 2009): 1403–9.
- 25) Vance, V., M. Mourtzakis, L. McCargar, e R. Hanning. «Weight Gain in Breast Cancer Survivors: Prevalence, Pattern and Health Consequences: Weight Gain and Breast Cancer». *Obesity Reviews* 12, n. 4 (aprile 2011): 282–94.
- 26) Playdon, Mary C., Michael B. Bracken, Tara B. Sanft, Jennifer A. Ligibel, Maura Harrigan, e Melinda L. Irwin. «Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of the National Cancer Institute* 107, n. 12 (dicembre 2015): djv275.
- 27) Demark-Wahnefried, Wendy, Kristin L. Campbell, e Sandra C. Hayes. «Weight Management and Its Role in Breast Cancer Rehabilitation». *Cancer* 118, n. S8 (15 aprile 2012): 2277–87.
- 28) Sestak, Ivana, Michelle Harvie, Anthony Howell, John F. Forbes, Mitch Dowsett, e Jack Cuzick. «Weight Change Associated with Anastrozole and Tamoxifen Treatment in Postmenopausal Women with or at High Risk of Developing Breast Cancer». *Breast Cancer Research and Treatment* 134, n. 2 (luglio 2012): 727–34
- 29) Trédan, Olivier, Agathe Bajard, Anne Meunier, Pascale Roux, Ingrid Fiorletta, Thérèse Gargi, Thomas Bachelot, et al. «Body Weight Change in Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A French Prospective Study». *Clinical Nutrition* 29, n. 2 (aprile 2010): 187–91.
- 30) Howard-Anderson, J., P. A. Ganz, J. E. Bower, e A. L. Stanton. «Quality of Life, Fertility Concerns, and Behavioral Health Outcomes in Younger Breast

Cancer Survivors: A Systematic Review». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 104, n. 5 (7 marzo 2012): 386–405.

31) Bradshaw, Patrick T., Joseph G. Ibrahim, June Stevens, Rebecca Cleveland, Page E. Abrahamson, Jessie A. Satia, Susan L. Teitelbaum, Alfred I. Neugut, e Marilie D. Gammon. «Postdiagnosis Change in Bodyweight and Survival After Breast Cancer Diagnosis». *Epidemiology* 23, n. 2 (marzo 2012): 320–27.

32) Villaseñor, Adriana, Rachel Ballard-Barbash, Kathy Baumgartner, Richard Baumgartner, Leslie Bernstein, Anne McTiernan, e Marian L. Neuhouser. «Prevalence and Prognostic Effect of Sarcopenia in Breast Cancer Survivors: The HEAL Study». *Journal of Cancer Survivorship* 6, n. 4 (dicembre 2012): 398–406.

33) Trestini, Ilaria, Luisa Carbognin, Sara Monteverdi, Sara Zanelli, Alessandro De Toma, Clelia Bonaiuto, Rolando Nortilli, et al. «Clinical Implication of Changes in Body Composition and Weight in Patients with Early-Stage and Metastatic Breast Cancer». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 129 (settembre 2018): 54–66.

34) Gilbert, Candace A., e Joyce M. Slingerland. «Cytokines, Obesity, and Cancer: New Insights on Mechanisms Linking Obesity to Cancer Risk and Progression». *Annual Review of Medicine* 64, n. 1 (14 gennaio 2013): 45–57.

35) McArdle, Maeve A., Orla M. Finucane, Ruth M. Connaughton, Aoibheann M. McMorrow, e Helen M. Roche. «Mechanisms of Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance: Insights into the Emerging Role of Nutritional Strategies». *Frontiers in Endocrinology* 4 (2013).

36) Tilg, Herbert, e Alexander R. Moschen. «Adipocytokines: Mediators Linking Adipose Tissue, Inflammation and Immunity». *Nature Reviews Immunology* 6, n. 10 (ottobre 2006): 772–83.

37) Kotzbeck, Petra, Antonio Giordano, Eleonora Mondini, Incoronata Murano, Ilenia Severi, Wiebe Venema, Maria Paola Cecchini, et al. «Brown

Adipose Tissue Whitening Leads to Brown Adipocyte Death and Adipose Tissue Inflammation». *Journal of Lipid Research* 59, n. 5 (maggio 2018): 784–94.

38) Picon-Ruiz, Manuel, Chendong Pan, Katherine Drews-Elger, Kibeom Jang, Alexandra H. Besser, Dekuang Zhao, Cynthia Morata-Tarifa, et al.

«Interactions between Adipocytes and Breast Cancer Cells Stimulate Cytokine Production and Drive Src/Sox2/MiR-302b–Mediated Malignant Progression». *Cancer Research* 76, n. 2 (15 gennaio 2016): 491–504.

39) Wang, Bohan, I. Stuart Wood, e Paul Trayhurn. «Hypoxia Induces Leptin Gene Expression and Secretion in Human Preadipocytes: Differential Effects of Hypoxia on Adipokine Expression by Preadipocytes». *The Journal of Endocrinology* 198, n. 1 (luglio 2008): 127–34.

40) Trayhurn, Paul. «Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity». *Physiological Reviews* 93, n. 1 (gennaio 2013): 1–21.

41) Apostolopoulos, Vasso, Maximilian P. J. de Courten, Lily Stojanovska, Gregory L. Blatch, Kathy Tangalakis, e Barbora de Courten. «The Complex Immunological and Inflammatory Network of Adipose Tissue in Obesity». *Molecular Nutrition & Food Research* 60, n. 1 (gennaio 2016): 43–57.

42) Naylor, Caitlin, e William A. Petri. «Leptin Regulation of Immune Responses». *Trends in Molecular Medicine* 22, n. 2 (febbraio 2016): 88–98.

43) Catalán, Victoria, Javier Gómez-Ambrosi, Amaia Rodríguez, e Gema Frühbeck. «Adipose Tissue Immunity and Cancer». *Frontiers in Physiology* 4 (2 ottobre 2013): 275.

44) Huh, Jin Young, Yoon Jeong Park, Mira Ham, e Jae Bum Kim. «Crosstalk between Adipocytes and Immune Cells in Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysregulation in Obesity». *Molecules and Cells* 37, n. 5 (maggio 2014): 365–71.

- 45) Cinti, Saverio. «Adipose Organ Development and Remodeling». *Comprehensive Physiology* 8, n. 4 (14 settembre 2018): 1357–1431.
- 46) Tornatore, Laura, Anil K. Thotakura, Jason Bennett, Marta Moretti, e Guido Franzoso. «The Nuclear Factor Kappa B Signaling Pathway: Integrating Metabolism with Inflammation». *Trends in Cell Biology* 22, n. 11 (novembre 2012): 557–66.
- 47) Hotamisligil, Gökhan S., e Ebru Erbay. «Nutrient Sensing and Inflammation in Metabolic Diseases». *Nature Reviews Immunology* 8, n. 12 (dicembre 2008): 923–34.
- 48) Schäffler, Andreas, e Jürgen Schölmerich. «Innate Immunity and Adipose Tissue Biology». *Trends in Immunology* 31, n. 6 (giugno 2010): 228–35.
- 49) Castoldi, Angela, Cristiane Naffah de Souza, Niels Olsen Saraiva Câmara, e Pedro M. Moraes-Vieira. «The Macrophage Switch in Obesity Development». *Frontiers in Immunology* 6 (5 gennaio 2016).
- 50) Liedtke, Stefanie, Martina E. Schmidt, Alina Vrieling, Annekatrin Lukanova, Susen Becker, Rudolf Kaaks, Aida K. Zaineddin, et al. «Postmenopausal Sex Hormones in Relation to Body Fat Distribution». *Obesity* 20, n. 5 (maggio 2012): 1088–95.
- 51) Simpson, Evan R., e Kristy A. Brown. «Minireview: Obesity and Breast Cancer: A Tale of Inflammation and Dysregulated Metabolism». *Molecular Endocrinology* 27, n. 5 (1 maggio 2013): 715–25.
- 52) Purohit, Atul, e Michael J. Reed. «Regulation of Estrogen Synthesis in Postmenopausal Women». *Steroids* 67, n. 12 (novembre 2002): 979–83.
- 53) Kaye, Susan A, Aaron R Folsom, John T Soler, Ronald J Prineas, e John D Potter. «Associations of Body Mass and Fat Distribution with Sex Hormone Concentrations in Postmenopausal Women». *International Journal of Epidemiology* 20, n. 1 (1991): 151–56.

- 54) Harvie, M., L. Hooper, e A.H. Howell. «Central Obesity and Breast Cancer Risk: A Systematic Review». *Obesity Reviews* 4, n. 3 (agosto 2003): 157–73.
- 55) Calle, Eugenia E., e Rudolf Kaaks. «Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms». *Nature Reviews. Cancer* 4, n. 8 (agosto 2004): 579–91.
- 56) Renehan, Andrew G., Jan Frystyk, e Allan Flyvbjerg. «Obesity and Cancer Risk: The Role of the Insulin–IGF Axis». *Trends in Endocrinology & Metabolism* 17, n. 8 (ottobre 2006): 328–36.
- 57) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Section of Cancer Information. 2014.
- 58) Sieri, Sabina, Claudia Agnoli, Valeria Pala, Amalia Mattiello, Salvatore Panico, Giovanna Masala, Melania Assedi, et al. «Dietary habits and cancer: the experience of EPIC-Italy]». *Epidemiologia E Prevenzione* 39, n. 5–6 (dicembre 2015): 333–38.
- 59) Sieri, S., V. Pala, F. Brighenti, C. Agnoli, S. Grioni, F. Berrino, F. Scazzina, et al. «High Glycemic Diet and Breast Cancer Occurrence in the Italian EPIC Cohort». *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD* 23, n. 7 (luglio 2013): 628–34.
- 60) Sieri, S., C. Agnoli, V. Pala, S. Grioni, F. Brighenti, N. Pellegrini, G. Masala, et al. «Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Cancer Risk: Results from the EPIC-Italy Study». *Scientific Reports* 7, n. 1 (dicembre 2017): 9757.
- 61) Masala, Giovanna, Melania Assedi, Benedetta Bendinelli, Ilaria Ermini, Sabina Sieri, Sara Grioni, Carlotta Sacerdote, et al. «Fruit and Vegetables Consumption and Breast Cancer Risk: The EPIC Italy Study». *Breast Cancer Research and Treatment* 132, n. 3 (aprile 2012): 1127–36.
- 62) Arends, Jann, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz, Federico Bozzetti, Ken Fearon, et al. «ESPEN Guidelines on

Nutrition in Cancer Patients». *Clinical Nutrition* 36, n. 1 (febbraio 2017): 11–48.

63) Wahnefried, Wendydemark-, Barbara K. Rimer, e Eric P. Winer. «Weight Gain in Women Diagnosed with Breast Cancer». *Journal of the American Dietetic Association* 97, n. 5 (maggio 1997): 519–29.

64) Goodwin, Pamela J., Marguerite Ennis, Kathleen I. Pritchard, David McCready, Jarley Koo, Saul Sidlofsky, Maureen Trudeau, Nicky Hood, e Sheila Redwood. «Adjuvant Treatment and Onset of Menopause Predict Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis». *Journal of Clinical Oncology* 17, n. 1 (gennaio 1999): 120–120.

65) Chlebowski, Rowan T., Erin Aiello, e Anne McTiernan. «Weight Loss in Breast Cancer Patient Management». *Journal of Clinical Oncology* 20, n. 4 (15 febbraio 2002): 1128–43.

66) Chen, Xiaoli, Wei Lu, Kai Gu, Zhi Chen, Ying Zheng, Wei Zheng, e Xiao Ou Shu. «Weight Change and Its Correlates Among Breast Cancer Survivors». *Nutrition and Cancer* 63, n. 4 (maggio 2011): 538–48.

67) Gupta, Digant, Christopher G Lis, Sadie L Dahlk, Jessica King, Pankaj G Vashi, James F Grutsch, e Carolyn A Lammersfeld. «The Relationship between Bioelectrical Impedance Phase Angle and Subjective Global Assessment in Advanced Colorectal Cancer». *Nutrition Journal* 7, n. 1 (dicembre 2008): 19.

68) Lee, Kyuwan, Nathalie Sami, Frank C. Sweeney, e Christina M. Dieli-Conwright. «Body Composition with Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Bioelectrical Impedance Analysis in Breast Cancer Survivors». *Nutrition in Clinical Practice* 34, n. 3 (giugno 2019): 421–27.

69) Norman, Kristina, Nicole Stobäus, Matthias Pirlich, e Anja Bosy-Westphal. «Bioelectrical Phase Angle and Impedance Vector Analysis – Clinical Relevance and Applicability of Impedance Parameters». *Clinical Nutrition* 31, n. 6 (dicembre 2012): 854–61.

- 70) Cheney, C L, J Mahloch, e P Freeny. «Computerized Tomography Assessment of Women with Weight Changes Associated with Adjuvant Treatment for Breast Cancer». *The American Journal of Clinical Nutrition* 66, n. 1 (1 luglio 1997): 141–46.
- 71) Bering, Tatiana, Sílvia Fernandes Maurício, Jacqueline Braga da Silva, e Maria Isabel Toulson Davisson Correia. «Nutritional and Metabolic Status of Breast Cancer Women». *Nutricion Hospitalaria* 31, n. 2 (28 settembre 2014): 751–58.
- 72) Lukaski, Henry C., Ursula G. Kyle, e Jens Kondrup. «Assessment of Adult Malnutrition and Prognosis with Bioelectrical Impedance Analysis: Phase Angle and Impedance Ratio». *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 20, n. 5 (settembre 2017): 330–39.
- 73) Gupta, Digant, Carolyn A Lammersfeld, Jessica L Burrows, Sadie L Dahlk, Pankaj G Vashi, James F Grutsch, Sara Hoffman, e Christopher G Lis. «Bioelectrical Impedance Phase Angle in Clinical Practice: Implications for Prognosis in Advanced Colorectal Cancer». *The American Journal of Clinical Nutrition* 80, n. 6 (1 dicembre 2004): 1634–38.
- 74) Gupta, Digant, Carolyn A Lammersfeld, Pankaj G Vashi, Jessica King, Sadie L Dahlk, James F Grutsch, e Christopher G Lis. «Bioelectrical Impedance Phase Angle in Clinical Practice: Implications for Prognosis in Stage IIIB and IV Non-Small Cell Lung Cancer». *BMC Cancer* 9, n. 1 (dicembre 2009): 37.
- 75) Gupta, Digant, Carolyn A Lammersfeld, Pankaj G Vashi, Jessica King, Sadie L Dahlk, James F Grutsch, e Christopher G Lis. «Bioelectrical Impedance Phase Angle as a Prognostic Indicator in Breast Cancer». *BMC Cancer* 8, n. 1 (dicembre 2008): 249.
- 76) Toso, Silvia, Antonio Piccoli, Milena Gusella, Daniela Menon, Antonio Bononi, Giorgio Crepaldi, e Eros Ferrazzi. «Altered Tissue Electric Properties

- in Lung Cancer Patients as Detected by Bioelectric Impedance Vector Analysis». *Nutrition* 16, n. 2 (febbraio 2000): 120–24.
- 77) Santarpia, Lidia, Maurizio Marra, Concetta Montagnese, Lucia Alfonsi, Fabrizio Pasanisi, e Franco Contaldo. «Prognostic Significance of Bioelectrical Impedance Phase Angle in Advanced Cancer: Preliminary Observations». *Nutrition* 25, n. 9 (settembre 2009): 930–31.
- 78) Arab, Arman, Elham Karimi, Kristina Vingrys, e Fatemeh Shirani. «Is Phase Angle a Valuable Prognostic Tool in Cancer Patients' Survival? A Systematic Review and Meta-Analysis of Available Literature». *Clinical Nutrition* 40, n. 5 (maggio 2021): 3182–90.
- 79) Matthews, L., A. Bates, S.A. Wootton, e D. Levett. «The Use of Bioelectrical Impedance Analysis to Predict Post-Operative Complications in Adult Patients Having Surgery for Cancer: A Systematic Review». *Clinical Nutrition* 40, n. 5 (maggio 2021): 2914–22.
- 80) Morlino, Delia, Maurizio Marra, Iolanda Cioffi, Rosa Sammarco, Enza Speranza, Olivia Di Vincenzo, Carmela De Caprio, Emilia De Filippo, e Fabrizio Pasanisi. «A Proposal for Reference Values of Hand Grip Strength in Women with Different Body Mass Indexes». *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 87–88 (agosto 2021): 111199.
- 81) Cruz-Jentoft, A. J., J. P. Baeyens, J. M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F. C. Martin, et al. «Sarcopenia: European Consensus on Definition and Diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People». *Age and Ageing* 39, n. 4 (1 luglio 2010): 412–23.
- 82) Cruz-Jentoft, Alfonso J., Gülistan Bahat, Jürgen Bauer, Yves Boirie, Olivier Bruyère, Tommy Cederholm, Cyrus Cooper, et al. «Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis». *Age and Ageing* 48, n. 1 (1 gennaio 2019): 16–31.

- 83) Pérez Camargo, Dana A., Silvia R. Allende Pérez, Emma Verastegui Avilés, Mónica M. Rivera Franco, Abelardo Meneses García, Ángel Herrera Gómez, e Víctor I. Urbalejo Cenicerros. «Assessment and Impact of Phase Angle and Sarcopenia in Palliative Cancer Patients». *Nutrition and Cancer* 69, n. 8 (17 novembre 2017): 1227–33.
- 84) Zhang, Xiao-Ming, Qing-Li Dou, Yingchun Zeng, Yunzhi Yang, Andy S. K. Cheng, e Wen-Wu Zhang. «Sarcopenia as a Predictor of Mortality in Women with Breast Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review». *BMC Cancer* 20, n. 1 (dicembre 2020): 172.
- 85) Arends, Jann, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz, Federico Bozzetti, Ken Fearon, et al. «ESPEN Guidelines on Nutrition in Cancer Patients». *Clinical Nutrition* 36, n. 1 (febbraio 2017): 11–48.
- 86) Wu, Jiang, Cuihua Huang, Haibo Xiao, Qingya Tang, e Wei Cai. «Weight Loss and Resting Energy Expenditure in Male Patients with Newly Diagnosed Esophageal Cancer». *Nutrition* 29, n. 11–12 (novembre 2013): 1310–14.
- 87) Harvie, Michelle N., I. T. Campbell, A. Baildam, e A. Howell. «Energy Balance in Early Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy». *Breast Cancer Research and Treatment* 83, n. 3 (febbraio 2004): 201–10.
- 88) Zuconi, Carolina Pereira, Ana Lígia Ceolin Alves, e Maria Isabel Toulson Davisson Correia. «Energy Expenditure in Women with Breast Cancer». *Nutrition* 31, n. 4 (aprile 2015): 556–59.
- 89) Campbell, K. L., K. Lane, A. D. Martin, K. A. Gelmon, e D. C. McKenzie. «Resting Energy Expenditure and Body Mass Changes in Women During Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer». *Cancer Nursing* 30, n. 2 (marzo 2007): 95–100.
- 90) Cocks, K., M. T. King, G. Velikova, G. de Castro, M. Martyn St-James, P. M. Fayers, e J. M. Brown. «Evidence-Based Guidelines for Interpreting Change

Scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 48, n. 11 (luglio 2012): 1713–21.

91) Ros, Emilio, Miguel A. Martínez-González, Ramon Estruch, Jordi Salas-Salvadó, Montserrat Fitó, José A. Martínez, e Dolores Corella.

«Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study». *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)* 5, n. 3 (maggio 2014): 330S-6S.

92) Linee guida per l'elaborazione dei dati e l'analisi del questionario internazionale sull'attività fisica (IPAQ); 2005. URL: <http://www.IPAQ.it>

93) Marra, Maurizio, Rosa Sammarco, Emilia De Filippo, Annarita Caldara, Enza Speranza, Luca Scalfi, Franco Contaldo, e Fabrizio Pasanisi. «Prediction of Body Composition in Anorexia Nervosa: Results from a Retrospective Study». *Clinical Nutrition* 37, n. 5 (ottobre 2018): 1670–74.

94) Sun, Guang, Curtis R French, Glynn R Martin, Ban Younghusband, Roger C Green, Ya-gang Xie, Maria Mathews, et al. «Comparison of Multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis with Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for Assessment of Percentage Body Fat in a Large, Healthy Population». *The American Journal of Clinical Nutrition* 81, n. 1 (1 gennaio 2005): 74–78.

95) Sergi, Giuseppe, Marina De Rui, Nicola Veronese, Francesco Bolzetta, Linda Berton, Sara Carraro, Giulia Bano, Alessandra Coin, Enzo Manzato, e Egle Perissinotto. «Assessing Appendicular Skeletal Muscle Mass with Bioelectrical Impedance Analysis in Free-Living Caucasian Older Adults». *Clinical Nutrition* 34, n. 4 (agosto 2015): 667–73.

96) Vaz, M., S. Thangam, A. Prabhu, e P. S. Shetty. «Maximal Voluntary Contraction as a Functional Indicator of Adult Chronic Undernutrition». *The British Journal of Nutrition* 76, n. 1 (luglio 1996): 9–15.

97) Marra, Maurizio, Iolanda Cioffi, Delia Morlino, Olivia Di Vincenzo, Maria Carmen Pagano, Nicola Imperatore, Lucia Alfonsi, et al. «New Predictive

Equations for Estimating Resting Energy Expenditure in Adults With Crohn's Disease». *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 44, n. 6 (agosto 2020): 1021–28.

98) Marra, Maurizio, Rosa Sammarco, Iolanda Cioffi, Delia Morlino, Olivia Di Vincenzo, Enza Speranza, e Fabrizio Pasanisi. «New Predictive Equations for Estimating Resting Energy Expenditure in Subjects with Normal Weight and Overweight». *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 84 (aprile 2021): 111105.

99) Weir, J. B. de V. «New Methods for Calculating Metabolic Rate with Special Reference to Protein Metabolism». *The Journal of Physiology* 109, n. 1–2 (1 agosto 1949): 1–9.

100) Ramos da Silva, Bruna, Mirele S. Mialich, Loris P. Cruz, Sarah Rufato, Thais Gozzo, e Alceu A. Jordao. «Performance of Functionality Measures and Phase Angle in Women Exposed to Chemotherapy for Early Breast Cancer». *Clinical Nutrition ESPEN* 42 (aprile 2021): 105–16.

101) Ramos da Silva, Bruna, Sarah Rufato, Mirele S. Mialich, Loris P. Cruz, Thais Gozzo, e Alceu A. Jordao. «Metabolic Syndrome and Unfavorable Outcomes on Body Composition and in Visceral Adiposities Indexes among Early Breast Cancer Women Post-Chemotherapy». *Clinical Nutrition ESPEN* 44 (agosto 2021): 306–15.

102) Buono, Giuseppe, Anna Crispo, Mario Giuliano, Carmine De Angelis, Francesco Schettini, Valeria Forestieri, Rossella Lauria, et al. «Metabolic Syndrome and Early Stage Breast Cancer Outcome: Results from a Prospective Observational Study». *Breast Cancer Research and Treatment* 182, n. 2 (luglio 2020): 401–9.

103) Bruning, Peter F., Johannes M. G. Bonfrèr, Paul A. H. van Noord, Augustinus A. M. Hart, Maartje de Jong-Bakker, e Wim J. Nooijen. «Insulin

Resistance and Breast-Cancer Risk». *International Journal of Cancer* 52, n. 4 (21 ottobre 1992): 511–16.

104) Alacacioglu, A., L. Kebapcilar, Z. Gokgoz, O. Oztekin, G. Bozkaya, O. Tarhan, I. Somali, A. Yuksel, G. Sop, e I. Sari. «Leptin, Insulin and Body Composition Changes during Adjuvant Taxane Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer, Preliminary Study». *Indian Journal of Cancer* 53, n. 1 (marzo 2016): 39–42.

105) Cheney, C L, J Mahloch, e P Freeny. «Computerized Tomography Assessment of Women with Weight Changes Associated with Adjuvant Treatment for Breast Cancer». *The American Journal of Clinical Nutrition* 66, n. 1 (1 luglio 1997): 141–46.

106) Jung, Geum Hwa, Jeong Hye Kim, e Min Sung Chung. «Changes in Weight, Body Composition, and Physical Activity among Patients with Breast Cancer under Adjuvant Chemotherapy». *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society* 44 (febbraio 2020): 101680.

107) Władysiuk, M.S., R. Mlak, K. Morshed, W. Surtel, A. Brzozowska, e T. Małacka-Massalska. «Bioelectrical Impedance Phase Angle as a Prognostic Indicator of Survival in Head-and-Neck Cancer». *Current Oncology* 23, n. 5 (1 ottobre 2016): 481–87.

108) Hui, David, Swati Bansal, Margarita Morgado, Rony Dev, Gary Chisholm, e Eduardo Bruera. «Phase Angle for Prognostication of Survival in Patients with Advanced Cancer: Preliminary Findings: Phase Angle for Survival Prognostication». *Cancer* 120, n. 14 (15 luglio 2014): 2207–14.

109) Pagano, Ana Paula, Juliana Maria Faccioli Sicchieri, Isabela Laurencio Schiavoni, Daniel Barbeiro, Camila Sanches Manca, Bruna Ramos da Silva, Amanda Escobar Bezerra, et al. «Phase Angle as a Severity Indicator for Liver Diseases». *Nutrition* 70 (febbraio 2020): 110607.

- 110) Grundmann, O, S L Yoon, e J J Williams. «The Value of Bioelectrical Impedance Analysis and Phase Angle in the Evaluation of Malnutrition and Quality of Life in Cancer Patients—a Comprehensive Review». *European Journal of Clinical Nutrition* 69, n. 12 (dicembre 2015): 1290–97.
- 111) Hui, David, Rony Dev, Lindsay Pimental, Minjeong Park, Maria A. Cerana, Diane Liu, e Eduardo Bruera. «Association Between Multi-Frequency Phase Angle and Survival in Patients With Advanced Cancer». *Journal of Pain and Symptom Management* 53, n. 3 (marzo 2017): 571–77.
- 112) Arab, Arman, Elham Karimi, Kristina Vingrys, e Fatemeh Shirani. «Is Phase Angle a Valuable Prognostic Tool in Cancer Patients' Survival? A Systematic Review and Meta-Analysis of Available Literature». *Clinical Nutrition* 40, n. 5 (maggio 2021): 3182–90.
- 113) Małecka-Massalska, Teresa, Krzysztof Chara, Agata Smolen, Andrzej Kurylcio, Wojciech Polkowski, e Krystyna Lupa-Zatwarnicka. «Bioimpedance Vector Pattern in Women with Breast Cancer Detected by Bioelectric Impedance Vector Analysis. Preliminary Observations». *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM* 19, n. 4 (2012): 697–700.
- 114) Małecka-Massalska, Teresa, Krzysztof Chara, Paweł Gołębiowski, Magdalena Władysiuk, Agata Smoleń, Andrzej Kurylcio, Beata Zuchora, et al. «Altered Tissue Electrical Properties in Women with Breast Cancer-- Preliminary Observations». *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM* 20, n. 3 (2013): 523–27.
- 115) Matias, Catarina N., Joana Cavaco-Silva, Mafalda Reis, Francesco Campa, Stefania Toselli, Luís Sardinha, e Analiza M. Silva. «Phase Angle as a Marker of Muscular Strength in Breast Cancer Survivors». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17, n. 12 (21 giugno 2020): E4452.
- 116) Dodds, Richard M., Holly E. Syddall, Rachel Cooper, Michaela Benzeval, Ian J. Deary, Elaine M. Dennison, Geoff Der, et al. «Grip Strength across the

Life Course: Normative Data from Twelve British Studies». *PloS One* 9, n. 12 (2014): e113637.

117) Invernizzi, Marco, Alessandro de Sire, Lorenzo Lippi, Konstantinos Venetis, Elham Sajjadi, Francesca Gimigliano, Alessandra Gennari, Carmen Criscitiello, Carlo Cisari, e Nicola Fusco. «Impact of Rehabilitation on Breast Cancer Related Fatigue: A Pilot Study». *Frontiers in Oncology* 10 (21 ottobre 2020): 556718.