

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

Facoltà di Medicina e Chirurgia

**Dottorato di Ricerca in
Scienze dell'Alimentazione e della Nutrizione
XX° Ciclo**

Coordinatore Ch.mo Prof. Claudio Falconi

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

**Ruolo dell'intervento nutrizionale
dopo trapianto cardiaco**

Coordinatore

Ch.mo Prof. Claudio Falconi

Dottoranda

Dott. Nunzia Ruggiero Perrino

Relatore

Ch.ma Dott.^{ssa} Bruna Guida

ANNO ACCADEMICO 2006-2007

Introduzione

Il trapianto cardiaco è il trattamento di elezione per soggetti affetti da patologie cardiache in stadio terminale che non rispondono alla terapia medica, ed è associato ad una sopravvivenza del 70% a 5 anni. La malattia coronarica (CAD) si sviluppa nella maggioranza dei soggetti sottoposti a trapianto ed è la causa principale di morte dopo il primo anno dal trapianto (1).

La sindrome metabolica (MS) è caratterizzata da obesità, dislipidemia, ipertensione e ridotta tolleranza al glucosio, ed è un fattore di rischio per lo sviluppo della CAD e di eventi cardiovascolari nei soggetti sottoposti a trapianto cardiaco (HT) (2). Il primo anno dopo il trapianto è cruciale nel determinare un incremento ponderale, un'iperlipidemia (HLP) e un'alterata resistenza periferica al glucosio (3, 4). L'incremento ponderale e l'obesità aumentano il rischio delle alterazioni metaboliche e possono rappresentare un fattore di rischio per le conseguenze cliniche dopo trapianto cardiaco (5, 6). L'ipercolesterolemia si presenta nell'80% dei soggetti trapiantati (7). Il rapporto colesterolo totale colesterolo-HDL aumenta significativamente e crea una base aterogena che è responsabile dello sviluppo di rigetto da aterosclerosi, infarto miocardico precoce e morte.

Il controllo dietetico e farmacologico della dislipidemia può riportare alla norma la disfunzione endoteliale e rallentare la progressione dell'aterosclerosi, con conseguente aumento della sopravvivenza e riduzione di eventi ischemici cardiaci (8, 9). Le abitudini alimentari non corrette, la ridotta attività fisica e gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva (ciclosporina, corticosteroidi) possono spiegare l'aumento di peso, l'alterato pattern lipidico e l'aumentata resistenza all'insulina dopo il trapianto (10, 11, 12). Pertanto per minimizzare i fattori di rischio bisognerebbe considerare l'utilizzo della terapia dietetica.

Numerosi studi hanno analizzato le modifiche dello stato nutrizionale nei soggetti trapiantati di cuore (13), ma nessuno studio longitudinale prospettico ha mai focalizzato l'attenzione sugli effetti di un regime dietetico controllato sulle modifiche del peso e sul miglioramento del profilo metabolico. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di indagare gli effetti di un regime dietoterapico sullo stato nutrizionale e su alcuni parametri che definiscono la sindrome metabolica in soggetti trapiantati di cuore e arruolati entro e dopo il primo anno dal trapianto.

Pazienti e metodi

Lo studio prospettico osservazionale è stato condotto su 42 soggetti sottoposti a trapianto cardiaco (età media: 51.4 ± 12.4 anni) con una diagnosi pre-operatoria di cardiomiopatia dilatativa ischemica (2 soggetti) e idiopatica (40 soggetti); 20 soggetti (Gruppo A) sono stati arruolati entro il primo anno dal trapianto (7.9 ± 3.9 mesi dopo l'intervento) e 22 (Gruppo B) dopo il primo anno dal trapianto (56.9 ± 38.6 mesi dopo l'intervento). I criteri di inclusione sono stati: età > 18 anni, funzionalità renale stabile nell'ultimo mese, introiti alimentari costanti negli ultimi tre mesi stimati da un'intervista alimentare, assenza di infezioni, neoplasie o malattie acute negli ultimi due mesi.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Università degli Studi di Napoli Federico II, e tutti i soggetti hanno dato il loro consenso informato.

Lo schema dietetico assegnato a tutti i soggetti prevedeva: introito energetico ≥ 25 /Kcal/kg/peso corporeo ideale/die, 55% di carboidrati, 15% di proteine e, in accordo con le linee guida dell'American Heart Association (AHA) Step One Diet (14), 30% di lipidi (acidi grassi < 10% delle calorie e colesterolo alimentare < 300 mg/die). Veniva consigliata l'assunzione di alimenti a basso contenuto di sale per non superare un contenuto giornaliero di sodio di 1.5g come sale contenuto negli alimenti, e di limitare il quantitativo di sale aggiunto a 3g/die (15). Tutti i soggetti sono stati incoraggiati ad aumentare il loro livello di attività fisica fino a 30 min/die per 3 giorni a settimana ed è stato loro raccomandato di cambiare alcune abitudini, come camminare invece di prendere i mezzi di trasporto o usare scale piuttosto che utilizzare l'ascensore quando possibile.

Secondo la loro compliance alla dieta entrambi i gruppi sono stati divisi in due sottogruppi (Dieta e Controllo) e sono stati seguiti prospetticamente per 4 anni. Durante il primo anno sono state effettuate visite di controllo mensili con rilevazione delle misure antropometriche, della composizione corporea, dei parametri bioumorali e delle interviste alimentari; nei successivi 3 anni i soggetti venivano contattati telefonicamente con cadenza annuale per il rilievo del peso corporeo, delle abitudini alimentari, del livello di attività fisica e delle analisi biochimiche.

In accordo al nostro protocollo la terapia immunosoppressiva includeva prednisolone, ciclosporina (CYA), tacrolimus (FK 506) e mofetilmicofenolato (MMF) o everolimus (RAD). Durante i primi 6 mesi dopo il trapianto il protocollo includeva una progressiva riduzione degli steroidi (da 20 a 5 mg/die di prednisolone), con un range dei valori plasmatici di FK tra 10-20 ng/dl e CYA tra 250-350 o 200-300 ng/dl in combinazione con MMF o RAD rispettivamente. Tra il sesto e il dodicesimo mese il protocollo prevedeva valori plasmatici di CYA tra 200-300 o 150-250 ng/dl in combinazione con MMF o RAD rispettivamente e valori plasmatici di FK di 5-15 ng/dl. Dopo il

primo anno i valori plasmatici di CYA dovevano rientrare nel range di 150-250 o 100-200 ng/dl in associazione con MMF o RAD rispettivamente, per FK i valori previsti erano tra 5-10 ng/dl. All'inizio dello studio i pazienti avevano livelli degli inibitori della calcineurina nel range desiderato.

L'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato come rapporto peso/altezza² (kg/m²) (16). La valutazione della composizione corporea è stata effettuata con la Bioimpedenziometria (50kHz BIA 101 RJL, Akern Bioresearch, Firenze, Italia). Applicando il software concesso dal produttore sono state calcolate: Acqua Totale (TBW), Massa Grassa (FM) e Massa Magra (FFM) (17, 18). Gli stessi operatori hanno effettuato le misure antropometriche e l'esame bioimpedenziometrico (BIA).

Il grado di compliance alla dieta è stato valutato dall'analisi dell'intervista alimentare attraverso un questionario di frequenza alimentare con 130 cibi e bevande (19). I soggetti che durante i primi tre mesi presentavano una compatibilità del 90% tra il questionario e la dieta prescritta sono stati considerati complianti e sono stati assegnati al sottogruppo Dieta. Secondo lo scopo dello studio i soggetti che non aderivano alle prescrizioni dietetiche sono stati considerati non complianti e sono stati assegnati al sottogruppo Controllo. Nelle interviste telefoniche l'attività fisica è stata stimata attraverso la domanda: "quante volte svolge attività fisica e leggera, come camminare, correre, fare esercizi, ecc.?" (20)

La funzione renale è stata valutata calcolando la velocità di filtrazione glomerulare secondo la formula MDRD (21).

I dati sono stati analizzati con il programma statistico SPSS (Statistical Package for Social Science, release 11.01; SPSS Chicago, IL, USA). I risultati sono espressi come media ± deviazione standard. Le differenze nei valori delle medie sono stati analizzati attraverso il T-test di Student per dati appaiati (alla prima visita e dopo 12 mesi) o dati non appaiati (per comparare i sottogruppi Dieta e Controllo). Un valore della $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

In accordo alla nostra classificazione 10 pazienti del Gruppo A e 11 pazienti del Gruppo B sono stati considerati complianti alle nostre prescrizioni dietetiche (sottogruppi Dieta) e 10 pazienti del Gruppo A e 11 pazienti del Gruppo B sono stati considerati non-complianti (sottogruppi Controllo). La media e la deviazione standard dei dati demografici, antropometrici e degli introiti alimentari in condizioni basali sono stati riportati in Tabella 1. Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i sottogruppi (Dieta e Controllo) sia nel gruppo A che B.

Al termine del follow-up (T_{12}), secondo le aspettative, i soggetti del sottogruppo Dieta mostrano una significativa riduzione del peso corporeo, con riduzione del BMI (Figura 1 e Tabelle 2 e 3). Questi cambiamenti sono associati ad una riduzione significativa del livello plasmatico dei trigliceridi e a nessuna differenza significativa dei livelli plasmatici di colesterolo e glucosio, anche se i sottogruppi Dieta evidenziano una marcata tendenza alla riduzione di questi ultimi parametri. Al contrario nei sottogruppi Controllo si evidenzia un aumento del peso corporeo e un moderato incremento nella maggior parte dei parametri sopra menzionati (Figura 1 e Tabella 2).

La funzione renale rimane stabile per la durata dello studio in tutti i gruppi considerati (Tabella 2).

Le variazioni ponderali e della composizione corporea sono rappresentati in Tabella 3. I sottogruppi Dieta sia del Gruppo A che B mostrano un decremento ponderale significativo dopo 12 mesi, da ascrivere alla prevalente riduzione della FM. Al contrario i sottogruppi Controllo mostrano un incremento ponderale da ascrivere prevalentemente all'incremento della FM. Tutti i soggetti evidenziano modifiche marginali della FFM e della Massa Cellulare (BCM).

Dalla valutazione degli introiti alimentari si evince, nei soggetti del sottogruppo Dieta, in particolare del Gruppo A, una significativa riduzione dell'introito calorico, proteico, di sale e di colesterolo e un significativo aumento dell'introito lipidico, che però resta nei ranges da noi consigliati. Per contro i sottogruppi Controllo mostrano un incremento di tutti i valori sopra menzionati (Tabella 3).

Nella tabella 4 sono riportate le variazioni ponderali e dei parametri bioumorali osservati dopo un follow-up di 48 mesi. I soggetti del sottogruppo Dieta mostrano una riduzione del peso corporeo, dei livelli plasmatici di glucosio, colesterolo totale e trigliceridi rispetto al sottogruppo Controllo; tali variazioni risultano significative nei soggetti del Gruppo A.

I sottogruppi Dieta e Controllo non presentano alcuna differenza nella prevalenza di diabete mellito dopo il trapianto (Gruppo A: Dieta 35%, Controllo 40%; Gruppo B: Dieta 27% Controllo

27%), mentre i livelli plasmatici di glucosio risultano inferiori nei sottogruppi Dieta rispetto ai sottogruppi Controllo dopo un follow-up di 48 mesi.

La percentuale di soggetti che assumeva le statine all'inizio dello studio era simile in entrambi i sottogruppi (Gruppo A: Dieta 40%, Controllo 40%; Gruppo B: Dieta 36%, Controllo 46%); cinque soggetti dei sottogruppi Controllo (3 del Gruppo A e 2 del Gruppo B) hanno iniziato ad assumere le statine durante lo studio.

Il trattamento immunosoppressivo e i livelli plasmatici di ciclosporina si mantenevano all'interno del range terapeutico desiderato in entrambi i gruppi.

I soggetti sono stati sottoposti a biopsie endomiocardiche e la diagnosi di rigetto dell'organo trapiantato è stata effettuata secondo la classificazione dell'International Society Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Tutte le biopsie sono state classificate come grado 0 secondo l'ISHLT a 12, 24, 36 e 48 mesi e nessun paziente ha mostrato episodi di rigetto.

La Frazione di eiezione (EF) valutata con esame ecocardiografico, è stata stimata > 50% in tutti i soggetti per la durata dello studio.

In accordo ai suggerimenti prescritti molti soggetti hanno riferito un aumento dell'attività fisica giornaliera, anche se solo 8/21 soggetti del sottogruppo Dieta (3 nel Gruppo A e 5 nel Gruppo B) avevano effettuato un regolare e moderato esercizio 3 giorni a settimana.

Discussione

L'insufficienza cardiaca di grado avanzato rappresenta oggi una causa crescente di mortalità e morbilità in molti soggetti e il trapianto di cuore è il trattamento elettivo per la maggior parte di essi. Dopo trapianto la CAD è la principale causa di rigetto a lungo termine e la sua prevenzione e il decesso costituiscono problemi critici per il soggetto. La CAD è causata da meccanismi immunologici e non-immunologici correlati con il trapianto stesso e con gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva. In particolare, l'iperfagia steroido-correlata o uno stile di vita sedentario spiegano parzialmente il guadagno di peso, l'aumento del grasso corporeo, l'HLP e l'alterata resistenza periferica al glucosio, tutte alterazioni metaboliche caratteristiche del primo periodo post-trapianto (22, 23).

In un nostro precedente studio (24), abbiamo comparato i benefici di una dietoterapia in soggetti che avevano ricevuto trapianto di rene e che erano stati arruolati entro il primo anno dal trapianto e seguiti per un periodo di 12 mesi; con questo studio abbiamo voluto estendere l'osservazione a soggetti sottoposti a trapianto cardiaco arruolati entro e dopo il primo anno dal trapianto e seguiti per un periodo di 48 mesi. In accordo ai nostri precedenti risultati (24) possiamo affermare che, una buona compliance alla dieta risulta essere utile per ottenere un adeguato controllo ponderale e metabolico a breve e a lungo termine, non solo nei soggetti arruolati entro il primo anno dal trapianto (Gruppo A) ma anche nei soggetti arruolati dopo il primo anno dal trapianto (Gruppo B). Infatti, in entrambi i gruppi l'aderenza alla dietoterapia (Tabella 3) ottiene un significativo decremento ponderale con prevalente perdita del grasso corporeo, con conservazione della massa magra, in particolare della massa cellulare (Tabella 3) e un concomitante beneficio del profilo metabolico (Tabella 2). La conservazione della massa cellulare dovuta agli effetti combinati di una dieta equilibrata e di un'attività fisica moderata rappresenta un punto critico nella gestione dello stato nutrizionale del soggetto. Infatti, la rappresentazione di una buona massa cellulare è responsabile di risultati migliori a lungo termine (Tabella 4) sia per quanto riguarda la stabilizzazione del peso corporeo che il controllo del profilo metabolico.

Inoltre, l'obiettivo di un intervento dietoterapico dovrebbe essere quello non solo di ottimizzare lo stato nutrizionale ma anche di preservare la funzionalità renale a lungo termine evitando al rene un carico proteico non necessario (25). Infatti, la restrizione proteica prevista dal nostro piano dietoterapico si è mostrata adeguata sia a preservare la funzione renale che a mantenere un buono stato nutrizionale.

Anche se un'associazione definitiva tra l'HLP e la malattia coronarica dell'organo trapiantato deve essere ancora provata, l'evidenza punta l'attenzione sull'alterato metabolismo

lipidico come parte del processo di “rigetto cronico” ed un progressivo aumento del peso corporeo è correlato con l'aumento dei livelli plasmatici dei lipidi durante o dopo il primo anno dal trapianto (26, 27). Nella popolazione generale una diminuzione del peso corporeo o dell'introito energetico è efficace nel ridurre i livelli plasmatici di colesterolo, come dimostrato anche nei nostri soggetti (28, 29, 30). Tuttavia molti soggetti del sottogruppo Dieta seguivano già una terapia con statine quando hanno iniziato lo studio. Ciononostante i loro livelli di colesterolo sono stati ridotti ulteriormente del 10% con un corretto approccio dietetico. Questo enfatizza il ruolo di un adeguato regime dietoterapico per evitare o ridurre l'uso di statine e dimostra il bisogno di motivare correttamente l'aderenza dietetica del soggetto.

Infine, è risaputo che gli effetti collaterali dei glucocorticoidi, tra cui l'incremento ponderale e l'iperfagia (10, 31), potrebbero indurre insulino-resistenza e diabete mellito. L'insulino-resistenza infatti, rappresenta il "core" di tutti i parametri che definiscono la Sindrome Metabolica (32). L'effetto benefico della dieta risulta evidente nei sottogruppi Dieta nei quali la riduzione del peso corporeo ha come conseguenza un miglioramento del controllo glicemico. Gli effetti positivi della dieta sul controllo glicemico, sono particolarmente evidenti entro il primo anno dal trapianto (Gruppo A) e tale risultato riveste un interesse strategico in quanto in tale epoca i soggetti ricevono dosi elevate di steroidi e inibitori della calcineurina che rappresentano farmaci altamente diabetogeni.

Nessuno studio ha fornito dati nutrizionali con un follow-up a lungo termine nei soggetti trapiantati di cuore. Nel nostro studio, nonostante i dati limitati, possiamo affermare che, anche nel lungo termine (dopo 48 mesi dal trapianto) l'effetto benefico della dietoterapia è ancora evidente sia nel controllo metabolico che ponderale (Tabella 4), e questi benefici sono maggiormente evidenti nei soggetti arruolati entro il primo anno dal trapianto.

Pertanto, possiamo suggerire che il primo anno post-trapianto è cruciale nel determinare modifiche importanti del peso corporeo e dello profilo metabolico e che l'intervento precoce con una dieta appropriata, in associazione ad un programma di esercizio fisico moderato, sono indispensabili per ottenere un buon controllo dello stato nutrizionale a breve e a lungo termine.

Durante i 48 mesi la funzione renale è rimasta abbastanza stabile in tutti i soggetti (Tabella 4) sebbene la clearance della creatinina potrebbe sovrastimare il reale andamento del filtrato glomerulare.

Il limite del nostro studio è che la definizione dei gruppi è stata determinata solo "a posteriori" dopo 3 mesi di dieta; tuttavia non abbiamo considerato etico randomizzare i soggetti nell'assegnazione della dieta. È da notare che questa classificazione è risultata corretta in quanto le analisi dei dati biochimici dopo 12 mesi di osservazione hanno confermato che durante il corso

dello studio tutti i soggetti rimanevano nel gruppo al quale erano stati assegnati secondo una scelta basata sul questionario alimentare.

In conclusione, lo studio dimostra l'efficacia dell'intervento nutrizionale nel controllo del peso corporeo e del profilo metabolico dopo trapianto cardiaco sia a breve che a lungo termine. Per raggiungere questo obiettivo è auspicabile che un programma precoce d'intervento nutrizionale, educazione e consigli sullo stile di vita sia attuato da un team esperto di nutrizionisti clinici.

Tabella 1. Dati demografici ed antropometrici basali dei soggetti trapiantati di cuore arruolati entro (Gruppo A) e dopo (Gruppo B) il primo anno dal trapianto cardiaco e divisi in due sottogruppi (Dieta e Controllo)

	Gruppo A		Gruppo B	
	Dieta	Controllo	Dieta	Controllo
n.	10	10	11	11
M/F	9/1	9/1	11/0	11/0
Età (anni)	46.3 ± 14.8	52.2 ± 7.7	52.8 ± 12,6	53.7 ± 13,8
Tempo dal trapianto (mesi)	8.2 ± 4.2	7.6 ± 3.7	58.7 ± 30.7	55.0 ± 46.7
Pre-Trapainto BMI (Kg/m ²)	28.5 ± 3.0	27.9 ± 3.1	25.4 ± 5.2	20.5 ± 8.5
Peso Corporeo (Kg)	80.8 ± 7.3	87.5 ± 11.6	82.6 ± 11.9	75.7 ± 15.8
Introito energetico (Kcal/Kg [°])	41.9±18.7	31.5±4.9	34.9±10.6	34.0 ± 16.0
Introito proteico (g/Kg [°])	1.7±0.7	1.3±0.2	1.2±0.4	1.3 ± 0.5
Introito lipidico (% energia)	26.7±5.0	31.2±7.3	29.9±5.8	32.7 ± 7.6
Introito NaCl alimenti (g/die)	3.1±2.12	1.9±0.5	2.45±0.9	2.2 ± 1.5

[°] = Kg di peso corporeo ideale

Tabella 2. Profilo biochimico basale (T₀) e dopo 12 mesi di dietoterapia (T₁₂) in soggetti trapiantati di cuore arruolati entro (Gruppo A) e dopo (Gruppo B) il primo anno dal trapianto e divisi in due sottogruppi (Dieta e Controllo)

	Gruppo A				Gruppo B			
	Dieta		Controllo		Dieta		Controllo	
	T ₀	T ₁₂						
n.	10	10	10	10	11	11	11	11
Peso Corporeo (kg)	80.8 ± 7.3	75.0 ± 5.0°	87.5 ± 11.6	93.5 ± 9.8	82.6 ± 11.9	74.0 ± 6.8°	75.7 ± 15.8	80.4 ± 13.9
Glucosio (mg/dl)	96.9 ± 15.3	93.2 ± 5.6	102.8 ± 35.0	120.9 ± 31.7	109.8 ± 38.1	100.1 ± 20.3	104.5 ± 23.8	107.4 ± 22.1
Colesterolo Totale (mg/dl)	190.6 ± 33.7	176.3 ± 38.4	210.5 ± 39.6	215.5 ± 31.9	184.9 ± 43.2	167.7 ± 40.0	202.3 ± 48.4	203.8 ± 53.7
Colesterolo HDL (mg/dl)	49.0 ± 15.2	50.8 ± 12.3	50.2 ± 10.2	49.5 ± 10.1	42.4 ± 15.3	43.9 ± 11.5	45.1 ± 9.3	45.1 ± 9.2
Trigliceridi (mg/dl)	184.8 ± 68.4	120.0 ± 69.1°	187.6 ± 110.2	203.3 ± 91.7	175.5 ± 110.0	102.0 ± 33.9°	173.3 ± 75.0	161.9 ± 68.6
GFR (ml/m)	76.3 ± 23.3	59.5 ± 23.2	70.6 ± 27.4	55.6 ± 14.9	43.5 ± 16.1	44.3 ± 22.0	50.2 ± 20.4	50.1 ± 13.0

° = p<0.05 vs T₀

Tabella 3. Dati antropometrici, di composizione corporea e introiti alimentari basali (T₀) e dopo 12 mesi di dietoterapia (T₁₂) in soggetti trapiantati di cuore arruolati entro (Gruppo A) e dopo (Gruppo B) il primo anno dal trapianto e divisi in due sottogruppi (Dieta e Controllo)

	Gruppo A				Gruppo B			
	Dieta		Controllo		Dieta		Controllo	
	T ₀	T ₁₂						
n.	10	10	10	10	11	11	11	11
BMI (kg/m ²)	30.0 ± 3.1	28.3 ± 2.9	30.0 ± 2.6	32.3 ± 2.8	29.8 ± 6.3	27.4 ± 5.2	26.7 ± 4.8	28.7 ± 3.9
FM%	32.6 ± 6.2	27.0 ± 5.1°	28.9 ± 5.1	36.0 ± 7.0	29.1 ± 9.8	26.4 ± 7.6	26.5 ± 6.2	31.9 ± 6.0°
FM (kg)	26.3 ± 5.7	20.4 ± 5.2°	25.7 ± 7.5	33.7 ± 11.5	24.6 ± 9.6	19.8 ± 6.7	20.4 ± 7.2	25.9 ± 6.2°
FFM%	67.4 ± 6.2	73.0 ± 6.2	71.0 ± 5.1	64.4 ± 7.0	70.9 ± 9.8	73.6 ± 7.6	73.5 ± 6.2	67.6 ± 8.0
FFM (kg)	54.4 ± 6.6	55.1 ± 7.0	61.8 ± 6.1	60.2 ± 11.5	57.9 ± 7.9	54.9 ± 7.7	55.4 ± 10.7	54.4 ± 7.0
TBW%	50.3 ± 5.0	54.4 ± 4.3	52.4 ± 3.3	46.4 ± 3.1	53.2 ± 8.3	55.4 ± 6.2	55.1 ± 4.1	51.1 ± 3.9
ECW%	44.3 ± 4.8	43.5 ± 5.4	44.1 ± 4.0	43.8 ± 5.1	44.7 ± 8.0	44.3 ± 6.4	45.3 ± 4.3	44.9 ± 5.1
BCM (kg)	28.5 ± 5.3	31.5 ± 8.3	30.1 ± 5.4	28.7 ± 6.5	30.7 ± 10.4	29.4 ± 7.2	27.5 ± 6.2	23.5 ± 7.1
Introito energetico (Kcal/Kg*)	41.9 ± 15.7	30.7 ± 4.3°	37.5 ± 4.9	43.1 ± 7.6	34.9 ± 6.9	29.5 ± 4.9°	34.0 ± 16.0	38.4 ± 7.6
Introito proteico (g/Kg*)	1.7 ± 0.7	1.2 ± 0.1°	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.1	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.1
Introito lipidico (% energy)	26.7 ± 5.0	32.2 ± 4.8°	31.2 ± 7.3	33.1 ± 5.6	29.9 ± 5.8	31.8 ± 2.5	32.7 ± 7.6	34 ± 3.9
Introito Na Cl alimenti (g/24/h)	3.1 ± 2.0	1.7 ± 0.4°	2.9 ± 0.5	3.3 ± 0.9	2.5 ± 0.9	1.7 ± 0.5°	2.2 ± 1.5	2.6 ± 0.7
Introito Colesterolo (mg/24h)	217.0 ± 38.3	175.6 ± 37.9°	208.6 ± 35.3	220.1 ± 36.7	199.8 ± 37.8	162.7 ± 44.2°	203.5 ± 32.2	215.4 ± 40.6

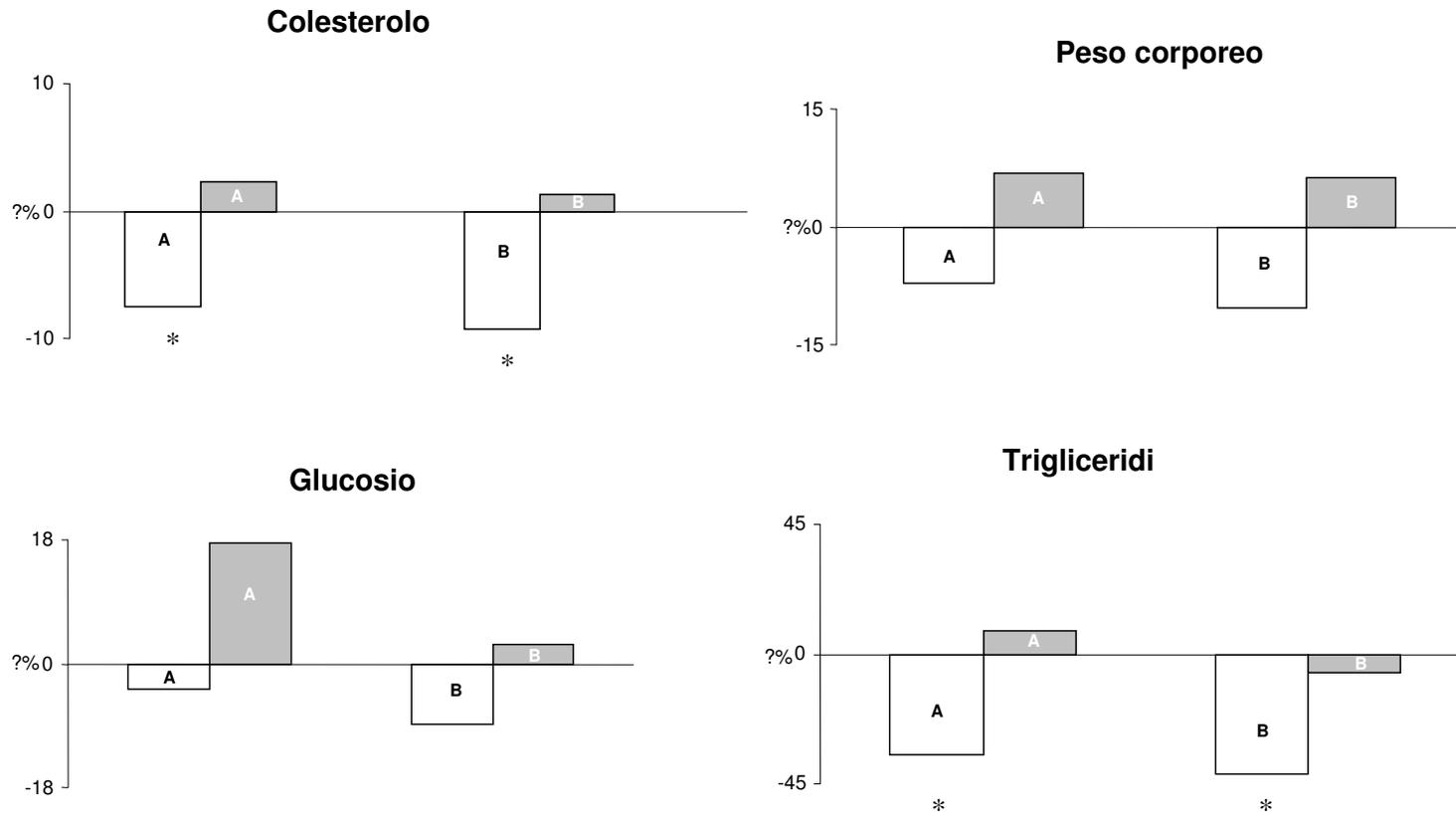
° = p<0.05 vs T₀ * = Kg di peso corporeo ideale

Tabella 4. Profilo biochimico dopo 48 mesi di follow-up in soggetti trapiantati di cuore arruolati entro (Gruppo A) e dopo (Gruppo B) il primo anno dal trapianto cardiaco, divisi in due sottogruppi (Dieta e Controllo)

	Gruppo A		Gruppo B	
	Dieta	Controllo	Dieta	Controllo
	T ₄₈	T ₄₈	T ₄₈	T ₄₈
n.	10	10	11	11
Peso corporeo (kg)	77.1 ± 8.2	94.6 ± 9.8 °	75.8 ± 10.2	81.4 ± 13.8
Glucosio (mg/dl)	95.2 ± 10.0	121.9 ± 31°	101.6 ± 20.4	104.8 ± 16.6
Colesterolo Totale (mg/dl)	184.0 ± 36.3	190.8 ± 31.3	168.4 ± 40.1	203.5 ± 53.6
Colesterolo HDL (mg/dl)	51.0 ± 12.2	49.4 ± 9.6	44.7 ± 10.7	44.9 ± 9.0
Trigliceridi (mg/dl)	140.0 ± 85.0	221.0 ± 88°	135.7 ± 49.3	146.4 ± 85.9
GFR (ml/m)	55.7 ± 22.2	60.9 ± 18.0	37.4 ± 14.5	47.8 ± 14.1

° = p<0.05 vs Dieta

Fig. 1. Cambiamenti in percentuale dopo 12 mesi di dietoterapia vs valori basali di peso corporeo, trigliceridi, glucosio e colesterolo in soggetti trapiantati di cuore arruolati entro (Gruppo A) e dopo (Gruppo B) il primo anno dal trapianto e divisi in due sottogruppi: Dieta (colonne bianche) e Controllo (colonne grigie). *P<0.05 vs basale



Bibliografía

1. Billingham ME. Cardiac transplant atherosclerosis. *Transplant Proc* 1987;19:19–25.
2. Cordero Fort A, Gavira JJ, Alegría-Barrero E, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Heart Transplant Patients: Role of Previous Cardiopathy and Years Since the Procedure—the TRACA Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006; 25:1192-8.
3. Benedini S, Fiocchi R, Battezzati A, et al. Energy Metabolism in Diabetic and Nondiabetic Heart Transplant Recipients. *Diabetes Care* 2002; 25:530-6.
4. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, et al. The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation* 2007; 84:50-5.
5. Grady KL, Naftel D, Pamboukian SV, et al. Cardiac Transplant Research Database Group Post-Operative Obesity and Cachexia Are Risk Factors for Morbidity and Mortality After Heart Transplant: Multi-Institutional Study of Post-Operative Weight Change. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24: 1424-30.
6. Williams JJ, Lund LH, LaManca J, et al. Excessive weight gain in cardiac transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006; 25:36-41.
7. Stamler JS, Vaughan DE, Rudd MA, et al. Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 62:1268–72.
8. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488–93
9. Stojanovic I, Vrtovec B, Radovancevic B, et al. Survival, graft atherosclerosis, and rejection incidence in heart transplant recipients treated with statins: 5-year follow-up. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24:1235-8.
10. Uddén J, Björntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rössner S. Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *J Intern Med* 2003; 253: 225–31.

11. Flattery MP, Salyer J, Maltby MC, Joyner PL, Elswick RK. Lifestyle and health status differ over time in long-term heart transplant recipients. *Prog Transplant* 2006; 16:232-8.
12. Evangelista LS, Dracup K, Doering L, Moser DK, Kobashigawa J. Physical activity patterns in heart transplant women. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20:334-9.
13. Grady KL, Herold LS. Comparison of nutritional status in patients before and after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 1988;7:123-7.
14. The expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 136.
15. Strejcek J. Nutrition guidelines after kidney transplantation. *J Renal Nutrition* 2000; 10: 161–7.
16. Strain GW, Zumoff B. The relationship of weight-height indices of obesity to body fat content. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 715–8.
17. Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN, Jr. Prediction of body cell mass, fat-free mass and total body water with bioelectrical impedance analysis: effect of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: S489–S97.
18. Kushner RF, Kunigk A, Alspaugh M, Andronis PT, Leitch CA, Schoeller DA. Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 219–23.
19. Hu FB, Rimm E, Smith-Warner SA et al. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 243–9
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
21. Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group* A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-70

22. Cofán F, Vela E, Clèries M, Catalan Renal Registry. Obesity in renal transplantation: analysis of 2691 patients *Transplant Proc* 2005;37:3695-7.
23. J. Williams, L. Lund, J. LaManca, et al. Excessive Weight Gain in Cardiac Transplant Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006; 25:36-41.
24. Guida B, Trio R, Laccetti R, et al. Role of dietary intervention on metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jun 27 [Epub ahead of print].
25. Al Aly Z, Abbas S, Moore E, Diallo O, Hauptman PJ, Bastani B. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clin Transplant* 2005;19: 683-9.
26. Keogh A, Simons L, Spratt P, et al. Hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7:171-5.
27. Grady KL, Costanzo-Nordin MR, Herold LS, Srinivasan S, Pifarre R Obesity and hyperlipidemia after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 1991; 10: 449-54.
28. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Obesity, lipids and glucose tolerance. The Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1238-45.
29. Nichols AB, Ravenscroft C, Lamphiear DE, Ostrander LD Jr. Independence of serum lipid levels and dietary habits. The Tecumseh Study. *J Am Med Assoc* 1976; 236: 1948-53.
30. Kromhout D. Body weight, diet, and serum cholesterol in 871 middle-aged men during 10 years of follow-up (the Zutphen Study). *Am J Clin Nutr* 1983; 38:591-8.
31. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–81.
32. Sénéchal M, Lemieux I, Beucler I, et al. Features of the metabolic syndrome of "hypertriglyceridemic waist" and transplant coronary artery disease *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24:819-26.