

DIETA IPERPROTEICA E DIETA IPOGLUCIDICA

IL PUNTO TRA SUGGERIMENTI E REALTA'



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE PER L'IGIENE LA SICUREZZA DEGLI
ALIMENTI E LA NUTRIZIONE - UFF. 5

TAVOLO TECNICO SULLA SICUREZZA NUTRIZIONALE (TaSiN)
COORDINAMENTO NAZIONALE SULLA NUTRIZIONE E
PROFILASSI NUTRIZIONALE

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA (ADI)
ASSOCIAZIONE NAZIONALE SPECIALISTI IN SCIENZA DELL'ALIMENTAZIONE (ANSISA)
ASSOCIAZIONE TECNICO SCIENTIFICA DELL'ALIMENTAZIONE NUTRIZIONE E DIETETICA (ASAND)
SOCIETA' ITALIANA DI NUTRIZIONE ARTIFICIALE E METABOLISMO (SINPE)
SOCIETA' ITALIANA DI NUTRIZIONE UMANA (SINU)
SOCIETA' ITALIANA DI NUTRIZIONE CLINICA E METABOLISMO (SINuc)
SOCIETA' ITALIANA DI NUTRIZIONE PEDIATRICA (SINUPE)
SOCIETA' ITALIANA DELL'OBESITA'(SIO)
SOCIETÀ ITALIANA DI SCIENZE DELL'ALIMENTAZIONE (SISA)

TaSiN

Tavolo tecnico sulla
Sicurezza Nutrizionale

Ufficio 5
nutrizione e
informazione ai
consumatori



DIETA IPERPROTEICA E DIETA IPOGLUCIDICA

IL PUNTO TRA SUGGERIMENTI E REALTA'

Novembre 2021

1. INTRODUZIONE	6
1.1 PUNTI DI CONDIVISIONE	6
1.2 COSA È IMPORTANTE CHIARIRE	7
2. RAZIONALE	10
2.1 DIETE IPERPROTEICHE	10
2.2 DIETE A RIDOTTO CONTENUTO GLUCIDICO	12
3. DIETA MEDITERRANEA	16
4. DIETE IPERPROTEICHE NELLO SPORTIVO	17
5. DIETE IPERPROTEICHE E FUNZIONALITA' RENALE	20
6. TEMI APERTI. DIETA IPERPROTEICA E CANCRO	21
Bibliografia	22

1. INTRODUZIONE

È emerso negli ultimi anni, presso la comunità scientifica e non, un interesse notevole rispetto alle “dottrine dietetiche”, finalizzate non solo al calo ponderale nella popolazione obesa (con particolare riferimento alla prevenzione e alla cura della sindrome metabolica e del diabete di tipo 2) ed alla preservazione della massa magra muscolare a scapito della massa grassa, ma anche alla cosiddetta “ricomposizione corporea”, in particolare nella popolazione giovane-adulta, negli atleti d’élite e negli sportivi amatoriali (1). Allo stesso tempo è stata posta attenzione al potenziamento/mantenimento della massa magra, anche nella popolazione anziana, allo scopo di prevenire sarcopenia ed infortuni (2, 3, 4, 5). Tuttavia, si sta verificando una preoccupante diffusione, attraverso i mass media ed il web, di indicazioni relative a diete iperproteiche ipoglicidiche, ed eventualmente ipocaloriche, suggerite non solo per il controllo del sovrappeso/obesità, ma anche per preservare lo stato di salute, in particolari condizioni, o per supportare le pratiche sportive. Tali indicazioni vengono proposte alla popolazione generale senza alcun distinguo e perlopiù senza dichiarare gli eventuali effetti collaterali e senza suggerire la necessità di una valutazione medica specialistica quale elemento necessario per la protezione della salute (6, 7). Risulta quindi importante, ai fini della tutela della salute, definire linee di indirizzo, supportate da evidenze scientifiche, con lo scopo di uniformare strategie d’intervento, al fine di scongiurare comportamenti di “auto-prescrizione”, senza alcun controllo specialistico.

1.1 PUNTI DI CONDIVISIONE

- A) Le prescrizioni dietetiche devono essere sempre definite e valutate in ambiente medico. La tutela della salute della persona deve essere il primo obiettivo. L’autoprescrizione di regimi dietetici può rappresentare un rischio per la salute (8).
- B) Le migliori strategie di cura e prevenzione in campo nutrizionale sono rappresentate da cura personalizzata, educazione e supporto nutrizionale alla persona, correzione delle abitudini alimentari e miglioramento dello stile di vita (8).
- C) La dieta bilanciata mediterranea resta a tutt’oggi la migliore strategia di prevenzione nutrizionale per mantenere lo stato di salute in tutte le fasce d’età. Vi sono solide evidenze degli effetti positivi di questo regime alimentare rispetto alla riduzione del rischio cardio-vascolare e al processo di invecchiamento fisiologico (9).
- D) Le diete ipoglicidiche con quote proteiche personalizzate sulla base di osservazioni

cliniche, all'interno di un progetto terapeutico di più ampio respiro che tenga conto anche degli effetti sulla salute a lungo termine, possono essere prescritte e supervisionate da medici specialisti del campo internistico-nutrizionale ed endocrino-metabolico, per periodi congrui e comunque limitati, per il raggiungimento dei risultati metabolici desiderati (8). In considerazione degli incoraggianti risultati, non solo rispetto alla riduzione della massa grassa nell'obesità, ma anche per i loro significativi effetti nel diabete di tipo 2, nella sindrome metabolica, nell'obesità con Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS), nell'obesità sarcopenica (10), rivestono particolare interesse le diete a ridotto contenuto di carboidrati (*Low-CarbohydrateDiet e Very-Low-CarbohydrateKetogenicDiet*), ma normoproteiche. Le diete chetogeniche normo-energetiche troverebbero applicazione in altri campi (es. patologie neurologiche). Si suggerisce comunque la possibilità di ampliare gli studi in tal senso e di valutarne gli effetti con *follow-up* a lungo termine (11, 12, 13).

- E) Le diete ad aumentato contenuto di proteine ad alto valore biologico assumono un ruolo di rilievo nell'anziano sarcopenico con o senza obesità (5, 14, 15, 16)
- F) L'intervento nutrizionale nello sportivo dovrebbe, prima di tutto, avere l'obiettivo di preservare lo stato di salute della persona e in età evolutiva favorire un sano accrescimento staturale-ponderale. Non vi sono evidenze che oltre un certo limite (2g/kg/die) l'introito proteico nel soggetto sano ed atletico possa produrre risultati in termini di implementazione della massa muscolare. Deve essere sempre garantito all'atleta e allo sportivo un adeguato apporto energetico e di glucidi, non solo per sostenere lo sforzo fisico, ma anche a sostegno delle funzioni vitali (17, 18).
- G) A tutt'oggi non esistono prove conclusive sugli effetti a lungo termine delle diete iperproteiche sulla funzionalità renale, ne deriva che vi sono importanti riserve a tal riguardo. Ciò porta ancora a ribadire la necessità di una approfondita valutazione medica che tenga conto dell'anamnesi e della funzionalità renale del paziente che venga sottoposto, anche per periodi limitati, ad una dieta ad aumentato contenuto proteico (8).

1.2 COSA È IMPORTANTE CHIARIRE

Rispetto al concetto di dieta iperproteica, è necessario precisare come vi siano varie tipologie di dieta a diversi livelli energetici con una quota proteica al di sopra dei livelli raccomandati. Regimi alimentari a diverso contenuto in proteine rispetto alle raccomandazioni LARN (8,

9, 19) sono applicabili in vari contesti specifici, sia di tipo fisiologico che patologico (basti pensare alle diete a più alto apporto proteico frequentemente assunte dagli atleti agonisti e alle diete ipo-proteiche necessarie nella gestione del paziente con insufficienza renale). Vi è confusione, spesso sostenuta da un'informazione non scientifica, tra concetto di dieta iperproteica e dieta ipoglicidica. Vi sono infatti protocolli alimentari nei quali una dieta iperproteica non è sempre necessariamente a ridotto contenuto di carboidrati, così come una dieta ipoglicidica non è necessariamente a maggior contenuto di proteine.

Secondo le linee guida per una corretta alimentazione, elaborate dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), in un'alimentazione sana e bilanciata la percentuale di proteine deve aggirarsi intorno al 12-15% (0.8 e 1g/kg/die) delle chilocalorie introdotte quotidianamente. Il restante apporto dovrebbe derivare, per lo più, da carboidrati (45-60%) e, in secondo luogo, da grassi (25-35%). Nelle diete iperproteiche questa ripartizione viene modificata e le proteine consumate raggiungono percentuali più elevate (8, 9).

In un protocollo dietetico iperproteico l'apporto di proteine è per definizione $\geq 16\%$ e può talora arrivare fino al 30% (mediamente si attesta tra il 25 e il 30%).

In condizioni normali il principale compito delle proteine è fornire aminoacidi per la costruzione e il rinnovamento dei tessuti, mentre una quota trascurabile interviene fisiologicamente nella produzione di energia. Tale funzione diventa, invece, prevalente durante il digiuno prolungato, l'attività fisica impegnativa di lunga durata e in tutte quelle situazioni in cui sono ridotti o addirittura eliminati i carboidrati (CHO) che rappresentano la fonte principale di energia.

Stanti le raccomandazioni universalmente accordate che definiscono il fabbisogno proteico giornaliero per un individuo sano pari a 0,8 - 1 g di proteine/kg di peso corporeo al giorno, esiste la possibilità di formulare piani nutrizionali con caratteristiche diverse a seconda delle necessità del paziente (8, 9).

Si parla infatti di:

- diete iperproteiche "pure" normoglicidiche e normocaloriche (in cui viene potenziato solo l'apporto di aminoacidi/proteine) → Utilizzate negli sportivi atleti (principalmente agonisti), nei pazienti grandi ustionati, nei pazienti nefropatici con perdita di aminoacidi dall'emuntorio renale (sindrome nefrosica);
- diete iperproteiche ipoglicidiche ipocaloriche (LCD) → Utilizzate in pazienti in sovrappeso con o senza alterazione del metabolismo degli zuccheri (diabete mellito tipo 2/intolleranza glucidica ed insulino-resistenza);
- diete chetogeniche normocaloriche (KD): sono ipoglicidiche per definizione, e di fatto normoproteiche → Utilizzate in pazienti con disturbi neurologici (epilessie farmaco-resistenti, malattie neurodegenerative), pazienti normopeso con insulino-resistenza o diabete mellito tipo 2, pazienti con PCOS;
- diete chetogeniche ipocaloriche (VLCKD): sono a ridottissimo contenuto di CHO e normo-

proteiche → Utilizzate in pazienti obesi con sindrome metabolica con/senza alterazione del metabolismo glucidico, pazienti candidati alla chirurgia bariatrica, obesità con PCOS, ecc.

- diete iperproteiche ipoglicidiche iperlipidiche normocaloriche (dieta paleo, dieta ancestrale, dieta Atkins e simili) → Utilizzate sostanzialmente a scopo dimagrante, ma non uniformemente approvate dalla comunità scientifica.

2. RAZIONALE

2.1 DIETE IPERPROTEICHE

2.1.1 Diversi studi dimostrano sostanzialmente una superiorità, nel breve termine, della dieta iperproteica ipoglicidica rispetto alla dieta normoproteica a più elevato contenuto di CHO, in termini di miglioramento di composizione corporea (perdita considerevole e rapida di peso) (20), compenso glicometabolico, miglioramento dell'insulinoreistenza, aumentata utilizzazione periferica del glucosio e degli acidi grassi a scopo energetico (21), miglioramento del profilo lipidico (22) e diminuzione del rischio cardiovascolare complessivo, attraverso il decremento della colesterolemia totale, con mantenimento, quando non addirittura potenziamento, dei livelli di HDL, assieme ad una comprovata marcata diminuzione della trigliceridemia e dell'uricemia (nella fattispecie in regimi dietetici costituiti prevalentemente da proteine di origine vegetale)(23). Tali risultati, del cui mantenimento non vi sono prove nel lungo termine, piuttosto che all'incremento della quota proteica appaiono verosimilmente maggiormente correlati al contenimento della quota glucidica e calorica, in studi su popolazioni di soggetti con eccesso ponderale (e conseguenti disordini del metabolismo degli zuccheri e resistenza insulinica obesità-relata) (20, 21, 24).

2.1.2 La supplementazione proteica è risultata efficace nel potenziamento della massa magra muscolare, unitamente a soddisfacente perdita di grasso viscerale, in soggetti con un buon livello di attività fisica abituale, mentre tali risultati non sono stati rilevati in soggetti sedentari ipocinetici (adulti e anziani) (1, 2, 3, 25). Peraltro in regimi alimentari a ridotto contenuto di CHO, ma normoproteici, la stimolazione adrenergica indotta da bassi livelli di glicemia plasmatica potrebbe essere riconosciuta come fattore protettivo della massa muscolare (10, 26).

2.1.3 La sarcopenia nell'anziano è definita dall'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* come sindrome clinica caratterizzata da progressiva perdita di massa muscolare scheletrica e di funzionalità muscolare, associata ad elevato rischio di eventi avversi come disabilità fisica, peggioramento della qualità di vita fino alla morte, comprendendo anche il concetto di "obesità sarcopenica"(5, 14, 15, 16), ovvero incremento della massa grassa viscerale e di quella infiltrante il muscolo, con concomitanti perdita di massa magra ed osteopenia/osteoporosi (4, 27). Per la sua prevenzione è stata proposta una implementazione proteica in soggetti anziani che

mostrino perdita involontaria di peso, affaticamento eccessivo, ridotta attività fisica, riduzione della velocità di cammino e riduzione della forza muscolare della mano (28, 29, 30). Principale fattore causale di “fragilità” dell’anziano sarebbe proprio la sarcopenia e in termini di efficace prevenzione o trattamento post “infortunio” (tipicamente riabilitazione post-frattura di femore) il soggetto trarrebbe giovamento da una dieta potenziata in proteine e aminoacidi (specialmente aminoacidi ramificati, che vengono metabolizzati a livello muscolare, nervoso centrale e adiposo, senza coinvolgimento epatico), unitamente alla ripresa/mantenimento di un buon livello di attività fisica (10). Importante, infine, considerare sempre la qualità proteica, allo scopo di non compromettere la funzione renale (talora già più “precaria” nel paziente anziano), tenendo conto che più le proteine assunte sono di alto valore biologico e dunque con un contenuto maggiore di aminoacidi essenziali, minore sarà il carico di azoto per l’organismo: i soggetti anziani dovrebbero assumere 1-1,2g/kg di peso corporeo di proteine di alto valore biologico (proteine del siero del latte e/o integratori a base di aminoacidi essenziali), di cui 19mg/kg di isoleucina e 42mg/kg di leucina e 24 mg/kg di valina, associando regolare attività fisica di resistenza a bassa intensità e supplementazione adeguata di vitamina D (4, 17, 31).

2.1.4 Ulteriore precisazione merita, infine, la condizione di “obesità sarcopenica”: si tratta di una sindrome più frequentemente presente nella popolazione anziana, associata ad aumentato rischio di disabilità, morbilità e mortalità e viene definita come una condizione clinico-funzionale in cui si verifica un eccesso di massa grassa e un deficit di massa muscolare a livello della composizione corporea dell’individuo. Attualmente non esiste una definizione univoca di tale patologia in termini di criteri diagnostici e *cut-off*. L’obesità sarcopenica dell’età geriatrica va distinta dalla cachessia o *musclewasting*, termini con cui si fa riferimento al depauperamento della massa magra non legato all’età, ma ad altre condizioni patologiche. I soggetti che non svolgono attività fisica e si sottopongono a diete dimagranti molto spesso corrono il rischio di perdere anche parte della massa magra: si stima che perdite di massa magra, nel contesto del calo ponderale complessivo, pari o superiori a $\frac{1}{4}$ della massa magra per unità di peso originaria determinino un rischio elevatissimo di sviluppare sarcopenia; inoltre è noto come la perdita di massa muscolare si traduca in uno svantaggio netto in termini di metabolismo. Al momento, nessun intervento dietetico specifico è stato testato per il trattamento dell’obesità sarcopenica, ma si è osservato che strategie che ottimizzano l’anabolismo proteico durante la perdita di peso, come l’assunzione di proteine prima dell’esercizio fisico (più ancora di un’assunzione distribuita lungo tutto l’arco della giornata), possa prevenire la sarcopenia indotta dalla perdita di peso. Inoltre, la fonte di proteine, i tempi di assunzione e

specifici aminoacidi possono avere un ruolo importante per favorire un aumento della massa e della forza muscolare. L'esercizio fisico può influire sull'equilibrio ormonale, indurre la sintesi mitocondriale, modulare la funzione immunologica e migliorare la capacità ossidativa muscolare. L'aumento della sintesi proteica indotto dall'esercizio fisico sensibilizza il muscolo all'azione dell'insulina, promuovendone l'anabolismo. È stato osservato che l'esercizio aerobico, l'allenamento di resistenza e la loro combinazione riducono i biomarcatori infiammatori circolanti (tra cui IL-6, proteina C-reattiva e *TNF*) e determinano un aumento della sintesi proteica muscolare negli anziani, nonostante la riduzione degli stimoli anabolici legata all'età. Per questo, in un protocollo per l'ottenimento del calo ponderale, specialmente nelle fasce di popolazione anziana, è necessario raccomandare lo svolgimento di un minimo esercizio fisico quotidiano, sia di tipo aerobico che di tipo anaerobico (di resistenza), unitamente a *intake* proteici non inferiori a 1-1,2g/kg/die: è stato, infatti, stimato che 25-30g di aminoacidi/die, di cui 2.5-2.8g siano rappresentati dalla leucina, possano preservare la massa magra muscolare e dunque prevenire la fragilità, durante il calo di peso. Certamente sono ancora necessarie altre ricerche per stabilire con precisione il ruolo di diversi aspetti nell'obesità sarcopenica: la combinazione dei macronutrienti all'interno di una dieta, il tipo di proteine da somministrare (siero di latte, caseina), i tempi di assunzione in relazione all'esercizio fisico, la composizione specifica di aminoacidi essenziali (ruolo di leucina o creatina) e l'eventuale integrazione di vitamina D e calcio (5, 10, 14, 15, 16, 17).

2.2 DIETE A RIDOTTO CONTENUTO GLUCIDICO

2.2.1 L'*American Diabetes Association (Diabetes Care 2019)* enfatizza l'importanza di una terapia medico-nutrizionale per il paziente diabetico/pre-diabetico o con fattori predisponenti la patologia stessa, attraverso educazione e supporto medico nutrizionale al paziente, correzione delle abitudini alimentari e adeguamento dello stile di vita *in primis*, terapia farmacologica *in secundis*. L'approccio prevede strategie multidisciplinari personalizzate per ciascun paziente. Il raggiungimento di obiettivi di peso corporeo è il primo passo verso il miglioramento del profilo glicometabolico del paziente. Se nel breve termine regimi alimentari a ridotto contenuto di carboidrati si sono dimostrati più efficaci di regimi alimentari bilanciati, quali la dieta mediterranea, nel lungo termine non vi sono prove di superiorità in termini di *outcomes* glicemici, lipidici, cardiovascolari e di ottimizzazione del calo di peso corporeo (32). Lo stesso vale sostanzialmente per i regimi ad elevato contenuto di proteine, con quote più elevate di grassi a "compensare" la riduzione dei carboidrati; se nel bre-

ve termine vi sono evidenze di incremento delle HDL, diminuzione della glicemia a digiuno e della trigliceridemia, non vi sono studi a supporto che tali risultati perdurino nel lungo termine ed anzi, che l'incrementato apporto lipidico non sortisca nel tempo effetti opposti e/o che l'aumentato *intake* proteico non abbia conseguenze negative a livello dell'organismo umano. Vi sarebbe, tra l'altro, l'evidenza di un aumento della mortalità a lungo termine – soprattutto ad eziopatogenesi cardiovascolare – per regimi dietetici abitualmente poveri di carboidrati e ad elevato contenuto proteico (33, 34, 35).

2.2.2 I regimi alimentari dimostratisi maggiormente efficaci nell'ottenimento degli obiettivi di peso, di compenso glicometabolico, lipidico e di riduzione del rischio cardiovascolare complessivo, con risultati (almeno nel breve periodo) sostanzialmente sovrapponibili, sono la dieta mediterranea (riduzione del rischio di sviluppo di diabete mellito, diminuzione di HbA1c, trigliceridi e riduzione del rischio cardiovascolare), la *low* e la *very-low-carbohydrate-diet* (calo ponderale marcato, diminuzione di trigliceridi, HbA1c, pressione arteriosa e potenziamento delle HDL): se classicamente il mantenimento di tali risultati nel tempo è stato accertato soltanto per la dieta bilanciata mediterranea (32), vi sono però recenti studi che, al *follow-up* (12-36 mesi), mettono in evidenza buoni risultati anche per le diete chetogeniche. Un possibile vantaggio dal punto di vista metabolico, specie in soggetti sovrappeso/obesi, affetti da diabete mellito/insulino-resistenza, dislipidemia, è stato recentemente ipotizzato per diete a ridotto contenuto di carboidrati (*Low-Carbohydrate-Diet e Very-Low-Carbohydrate-Ketogenic-Diet*), ma normoproteiche: risultati incoraggianti rispetto alla rapidità del calo di peso nei primi sei mesi di trattamento rispetto alle diete equilibrate mediterranee classiche (ipocaloriche, ipolipidiche, normoproteiche), anche se i risultati a 12 mesi risultano sovrapponibili (11, 13, 32, 35).

2.2.3 La *Very-Low-Calory-Ketogenic-Diet* è stata ultimamente somministrata con maggiore frequenza a pazienti in cui era necessario ottenere, in breve tempo, un consistente calo di peso e un miglioramento della sindrome metabolica: ridurre l'apporto di carboidrati a quote inferiori a 30g/die, unitamente ad un "compenso" percentuale di grassi e proteine (rispettivamente 44 e 43%, per un *intake* proteico comunque ancora vicino alle linee guida, di 1.2-1.5g/kg di peso corporeo), in condizione di normale capacità di secrezione insulinica, conduce alla formazione di corpi chetonici utilizzabili come substrato energetico al posto del glucosio, con vantaggi di riduzione della sensazione di fame (azione centrale) e mantenimento di buoni livelli di energia psico-fisica (il SNC utilizza i corpi chetonici agevolmente, tanto che in origine le diete chetogeniche venivano proposte per le epilessie farmaco-resistenti in

età pediatrica e ad oggi sono proposte per varie malattie neurodegenerative quali sclerosi multipla, SLA, emicranie severe farmaco-refrattarie). Le raccomandazioni secondo il *Cardiovascular Endocrinology Club* e la Società Italiana di Endocrinologia per la somministrazione della VLCKD sono: obesità grave morbigena, associata o meno a diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità sarcopenica, management pre-chirurgia bariatrica, epilessie in contesto di severa obesità infantile o importante insulino-resistenza (11, 12).

Tuttavia, se ampie sono le fonti da cui attingere risultati incoraggianti a breve termine per i regimi VLCKD, limitati sono ancora i dati rispetto ai possibili *outcome* a lungo termine, per cui dovrebbero essere incoraggiati studi in tal senso (36).

2.2.4 Diete tipo *Atkins* e *Atkins*-simili, con massima restrizione dei carboidrati e alto introito proteico e lipidico, sono state associate ad aumentato rischio cardiovascolare a lungo termine (34) principalmente a causa dell'aumento della colesterolemia, turbe dell'apparato gastroenterico (nausea, costipazione ed altre alterazioni del microbiota) tumore al colon, turbe a livello del sistema nervoso centrale (in particolare del sonno, alterazioni del ritmo circadiano). Controversa la questione del rimodellamento osseo: l'effetto pro-osteoporotico dato dall'aumentata escrezione di calcio ed ossalato è probabilmente compensato, se non addirittura invertito, dall'aumentato assorbimento intestinale di calcio, favorito dalla ionizzazione del medesimo, a sua volta facilitata dall'abbassamento del pH gastrico, nonché dallo stimolo sulla sintesi di IGF-1 indotta da elevati *intakes* proteici (19, 35, 37). Risultati di non superiorità a lungo termine (12 mesi) sono emersi confrontando diete a ridotto contenuto di CHO *Atkins* simili (Dieta *Atkins*, Dieta Zona e altre, tutte ipoglicidiche, iperproteiche e normo/iperlipidiche) ed altre "diete d'autore" tipicamente *low-fats* (Dieta Ornish, Dieta dei volumi ed altre, tutte ipolipidiche e tendenzialmente normoglicidiche e normoproteiche); dati di superiorità sono emersi per le diete ipoglicidiche soltanto nel breve termine (6 mesi) (34, 38, 39). Comune a tutti i regimi dietetici l'importanza dell'attività fisica, sia durante che dopo la dieta, per il mantenimento degli obiettivi raggiunti. La dieta *Atkins*, unica peraltro formalmente "condannata" dall'*American Medical Association Council on Food and Nutrition* per il rischio cardiovascolare correlato all'elevato apporto di grassi, aveva inizialmente dimostrato nel breve termine migliori risultati sul calo ponderale, riduzione delle LDL, aumento delle HDL e diminuzione della trigliceridemia, rispetto alle diete con il 55% o più di introito di CHO.

La *Nutrition Committee of the Council on Nutrition*, già nel 2001, sosteneva la teoria

che gli incoraggianti risultati della dieta iperproteica non fossero da attribuire alle componenti in termini di percentuali di macronutrienti, bensì al solo calo ponderale. Se, negli studi, il confronto tra dieta iperproteica e dieta mediterranea equilibrata a 6 mesi poneva di fronte ad una apparente superiorità della prima sulla seconda, maggiormente evidenti in soggetti che al *baseline* erano francamente obesi e “dismetabolici” (40), a 12 e 24 mesi tali risultati venivano ampiamente “livellati” e superati dalla dieta ipocalorica mediterranea.

3. DIETA MEDITERRANEA

La dieta mediterranea è stata studiata nel breve e nel lungo termine. Gli studi hanno evidenziato le sue potenzialità, in termini di prevenzione sia primaria che secondaria. La dieta mediterranea, grazie alla presenza degli acidi grassi omega-3, derivanti da pesce, frutta secca ed oleosa ed all'utilizzo dell'olio extravergine di oliva, si è dimostrata efficace nel controllo sia del peso corporeo che dei meccanismi metabolici sottendenti l'aumentato rischio cardiovascolare: diminuzione di livelli di trigliceridi sierici, delle VLDL, delle LDL, con ridotta formazione delle LDL piccole e dense, dunque facilmente ossidabili e maggiormente aterogene, riduzione dell'espressione di ApolipoproteinaB, aumento delle HDL, ottimizzazione del metabolismo degli zuccheri, potenziamento dei sistemi antiinfiammatori con miglioramento della funzione endoteliale e conseguente riduzione dei markers di infiammazione, degli eventi cardio/cerebrovascolari, del diabete mellito e delle patologie croniche autoimmuni e neurodegenerative, unitamente a migliori outcomes in termini di riduzione del rischio di ri-ospedalizzazione in soggetti con anamnesi positiva per una o più delle suddette patologie. Tra gli studi che hanno indagato l'efficacia dell'applicazione di un regime alimentare di tipo mediterraneo in prevenzione secondaria si segnalano i seguenti: il Lyon DietHeartStudy (Francia 2001), l'Indo-MediterraneanHeartStudy (estensione del precedente: India-Europa 2002), Mediet Project (Italia 2002) e Medi-RIVAGE Study (Francia 2004). Tali studi hanno tutti confermato la superiorità della dieta mediterranea rispetto a schemi alimentari semplicemente ipocalorici ipolipidici. Per quanto riguarda l'efficacia in termini di prevenzione primaria si segnala lo studio PREDIMED (PREvenzione con Dieta MEDiterranea, Spagna 2013), nel quale è stato considerato il seguente end-point composito: infarto miocardico acuto non fatale, morte cardiovascolare, stroke non fatale unitamente a mortalità per tutte le cause, incidenza di angina pectoris, interventi di rivascolarizzazione miocardica, scompenso cardiaco, sviluppo di diabete mellito, demenza e cancro. Nella valutazione clinica sono stati misurati i seguenti parametri: profilo glicometabolico, assetto lipidico, pressione arteriosa sistemica, markers di infiammazione, peso e composizione corporei. Al termine del follow-up, durato 5 anni, si dimostrava una riduzione del 30% del rischio cardiovascolare (9, 13, 41, 42, 43). Inoltre, la dieta mediterranea si è dimostrata efficace nella riduzione degli introiti energetici grazie alla ricchezza di fibre, che determinano un prolungato senso di sazietà, favoriscono il transito intestinale con preservazione di un microbiota "sano". A ciò si associano una "densità energetica" e un indice e carico glicemico inferiori (carboidrati complessi a basso IG), un ridotto apporto di grassi saturi a favore di quelli mono e poli-insaturi e una vasta gamma di alimenti aventi proprietà antiossidanti, da cui la possibile potente azione anti-ageing e la correlazione con l'aumentata longevità delle popolazioni "mediterranee" (9, 10, 13, 17, 34, 44).

4. DIETE IPERPROTEICHE NELLO SPORTIVO

- 4.1 La dieta iperproteica è stata ed è spesso proposta, anche da soggetti che non ne hanno titolo, a chi fa esercizio fisico abituale di una certa intensità, nonché ad atleti e cultori del fitness. A tutt'oggi, purtroppo, risultano ancora sostanzialmente inconsistenti i dati di sicurezza rispetto a regimi ad elevato introito proteico, non solo nella popolazione normale con livello di attività fisica abituale medio-basso, ma anche negli atleti agonisti, specialmente *long-term*.
- 4.2 Non vi sono evidenze che oltre un certo limite (oltre i 2g/kg/die) l'introito proteico, nel soggetto sano ed atletico, sortisca i risultati desiderati in termini di implementazione della massa muscolare se non supportato da adeguato apporto di CHO: in particolare nell'esercizio fisico di durata (resistenza), le scorte di glicogeno muscolare vanno ad esaurirsi in toto e, per ripristinarle, l'organismo attinge alle fonti di energia disponibili, fra cui, in assenza di glucidi di pronto utilizzo, anche le proteine muscolari. Infine, l'ultrafiltrazione indotta a livello renale dall'*intake* proteico sopra soglia induce di per sé una deplezione di liquidi che va tutt'altro che sottovalutata in soggetti che normalmente svolgono attività fisica intensa (in particolare atleti di endurance), per via del rischio di disidratazione (17, 18, 45, 46, 47, 48, 49). Mentre i carboidrati sono il macronutriente fondamentale per sostenere l'allenamento intenso, le proteine e gli aminoacidi sono il macronutriente chiave per massimizzare l'"adattamento" al medesimo (mantenimento/implementazione della massa muscolare, della forza, della resistenza e della potenza, della capacità di recupero post-esercizio, della diminuzione del rischio di infortuni e del potenziamento della risposta immunitaria). Dato che l'*intake* proteico giornaliero raccomandato è di 0,8g/kg di peso corporeo, è sempre necessario tenere conto delle differenze individuali nel metabolismo delle proteine (bilancio azotato) (17); differenti inoltre risultano le proteine alimentari in termini di qualità (valore biologico e digeribilità). Tale quantità nell'atleta può non essere sufficiente a compensare il catabolismo proteico muscolare durante l'esercizio fisico, né a supportare un adeguato accrescimento della massa magra funzionale alla performance. La *National Strength and Conditioning Association* (NSCA) raccomanda agli atleti di consumare 1.5-2g / kg di proteine al giorno e negli USA uno studio condotto su *marines* ha dimostrato un netto calo di incidenza di infezioni batteriche e virali, infortuni ed altri malesseri correlati all'esercizio fisico, in chi aveva assunto regolarmente supplementi proteici ad alto valore biologico (caseina, proteine del siero del latte e uova). L'esatta quantità di proteine raccomandabili ad un atleta è estremamente variabile per una serie di fattori, qua-

li *intake* calorico giornaliero totale, modalità ed intensità degli allenamenti, *total energy expenditure*, modalità e timing di assunzione dei vari macronutrienti (18, 45, 46, 47).

4.3 Nell'atleta l'alimentazione gioca sicuramente un ruolo cruciale: una nutrizione adeguata e bilanciata in tutte le componenti determina la possibilità di migliorare ed ottimizzare le performance, attraverso il potenziamento della massa muscolare scheletrica. L'allenamento e le performance sportive non possono prescindere da adeguati introiti energetici, bilanciati in tutti i macronutrienti. I carboidrati sono essenziali in quanto forniscono energia durante l'allenamento/performance e permettono il ripristino delle riserve di glicogeno muscolare durante le fasi di recupero post-esercizio considerando che la deplezione di glicogeno durante l'attività fisica di resistenza, a seconda della durata e dell'intensità, può arrivare al 25-40%. La pronta ricostituzione delle riserve di glicogeno fornisce peraltro uno stimolo fondamentale per l'attivazione dell'anabolismo muscolare e la sintesi proteica (e dunque segnala che l'organismo può attuare tutti gli eventuali processi di potenziamento della massa muscolare). A proposito dell'introito proteico invece, se da linee guida International Society of Sport Nutrition (2017) sono raccomandati dagli 1.4 ai 2 g/kg di peso corporeo di proteine al giorno, molto spesso gli sportivi seguono regimi alimentari a più alto contenuto di proteine (non di rado si raggiunge un introito di oltre 4 g/kg/die), sia attraverso gli alimenti che attraverso integrazione con prodotti in commercio (integratori, "meals" -es. barrette e merende proteiche-, "drinks" ecc.). Un eccessivo introito proteico, per quanto costituito da proteine ad alto valore biologico e aminoacidi di alta qualità, non esclude però danni a lungo termine a livello di più organi ed apparati. Si ritiene che regimi iperproteici *long-term* si possano ripercuotere su (19):

- omeostasi del calcio osseo (acidificazione delle urine ed aumentata escrezione renale di calcio, ossalato e urato, con possibile associato aumento del rischio di litiasi renale);
- funzione renale (iperfiltrazione ed esaurimento dei nefroni, con eccesso di residui azotati circolanti);
- funzionalità epatica (possibile alterazione della sintesi di proteine e lipoproteine, conseguenze certamente gravi se già presente epatopatia);
- apparato cardiovascolare (malattia coronarica e aumento del rischio cardiovascolare);
- rischio neoplastico (stimoli anabolici persistenti).

4.4 Le diete relativamente ipoglicidiche e iperproteiche con inadeguato apporto energetico potrebbero favorire una condizione definita dal CIO (Comitato Olimpico Internazionale) *Consensus Group*, come *Relative Energy Deficiency in Sport* (RED-S, 2014 e 2018). Tale condizione ha, come problema di fondo, l'inadeguatezza dell'energia che serve per supportare le funzioni corporee coinvolte nella salute e nelle prestazioni sportive ottimali. Il risultato potrebbe essere il realizzarsi di gravi condizioni mediche (psicologiche e psicofisiologiche), associate ad una bassa riserva di energia, anormale prolungata diminuzione di *Fat Mass*, sostanziale diminuzione del peso, interferenza nella crescita attesa e nello sviluppo negli atleti adolescenti, alterazioni del ciclo mestruale nelle femmine, disturbi alimentari, osteopenia, anomalie elettrocardiografiche e negli esami di laboratorio (49, 50, 51).

5. DIETE IPERPROTEICHE E FUNZIONALITA' RENALE

- 5.1 La controversa tematica della compromissione della funzione renale attraverso i meccanismi di ultrafiltrazione glomerulare glucagone-mediati innescati dall'aumentato apporto di proteine (che condurrebbero a lungo termine a sofferenza glomerulare ed esaurimento della capacità di filtrazione del rene), appare motivo fondato di preoccupazione nei soggetti ad alto rischio per malattia renale o con già presente malattia renale sottostante (19, 52, 53, 54).
- 5.2 Non sono stati eseguiti sufficienti studi rispetto alle conseguenze della dieta iperproteica sulla funzione renale: i rischi temuti, da cui la comunità scientifica è stata da sempre ampiamente messa in guardia (*National Kidney Foundation*), hanno impedito, per motivi di natura etica, lo sviluppo di studi a lungo termine che avrebbero comportato il sottoporre soggetti, sia sani che con malattia renale, a regimi dietetici comunque non sicuri (52,55). In tutti i casi, negli studi finora eseguiti, l'entità del supplemento proteico giornaliero non era superiore a 1.2-1.5g/kg di peso corporeo ideale, per cui non vi sono dati sufficienti per gli introiti superiori che spesso vengono raggiunti nelle diete iperproteiche ipoglicidiche e nelle diete degli sportivi. Da non dimenticare come una dieta ad elevato contenuto di proteine conduca, comunque, ad un'acidificazione delle urine, ad un'aumentata escrezione renale di calcio, ossalato e urato e ad una diminuzione dell'escrezione di citrato, con conseguente aumentato rischio di litiasi renale (19, 37, 38, 56).

6. TEMI APERTI: DIETA IPERPROTEICA E CANCRO

Interessante infine, per quanto resti ancora un ampio terreno da approfondire, è la stimolazione dell'aumentato *intake* proteico (oltre che dell'ipoglicemia) sulla secrezione ipofisaria dell'ormone della crescita GH (somatotropina) che a sua volta ha molteplici ripercussioni metaboliche sull'organismo (57, 58). Il GH infatti esplica le seguenti azioni:

- Lipolitica (maggior liberazione degli FFA ad opera della LPL);
- Protidoanabolica (aumentato up-take degli aminoacidi da parte del tessuto muscolare a scopo strutturale);
- Ridotta produzione di LDL e conversione di VLDL in LDL; potenziamento delle HDL;
- Aumentata sintesi di NO (ossido nitrico) endoteliale;
- Riduzione della sensibilità insulinica, unitamente a stimolazione della gluconeogenesi e glicogenolisi;
- Produzione di IGF-1 e 2;
- Stimolazione della sintesi di RNA, quindi stimolo alla proliferazione cellulare.

E' stato visto che aminoacidi, come arginina e lisina in particolare, stimolino l'increzione di ormone somatotropo. Gli effetti di promozione della replicazione cellulare da parte del GH, a carico dei vari tessuti dell'organismo, ha, quindi, lasciato ampio spazio di speculazione in merito al suo possibile potenziale cancerogeno quando, nel contesto di un sistema *up/dis*-regolato (per esempio per inadeguati stimoli provenienti degli introiti alimentari), è stata osservata associazione tra sviluppo di neoplasie, non solo del grande intestino, ma anche della mammella e della prostata, in popolazioni con elevato consumo di proteine, soprattutto di origine animale (59, 60, 61, 62).

Bibliografia

1. Manninen, A. H. (2006). Very-low-carbohydrate diets and preservation of muscle mass. *Nutrition & Metabolism*, 3, 9
2. Ten Haaf, D. S. M., Eijsvogels, T. M. H., Bongers, C. C. W. G., Horstman, A. M. H., Timmers, S., de Groot, L. C. P. G. M., et al., (2019). Protein supplementation improves lean body mass in physically active older adults: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*, 10(2), 298-310.
3. Tieland, M., Franssen, R., Dullemeijer, C., van Dronkelaar, C., Kyung Kim, H., Ispoglou, T., et al., (2017). The Impact of Dietary Protein or Amino Acid Supplementation on Muscle Mass and Strength in Elderly People: Individual Participant Data and Meta-Analysis of RCT's. *Journal of Nutrition Health and Aging*, 21(9), 994-1001.
4. Verreijen, A. M., Verlaan, S., Engberink, M. F., Swinkels, S., de Vogel-van den Bosch, J., Weijs, P. J. (2015). A high whey protein-, leucine-, and vitamin D-enriched supplement preserves muscle mass during intentional weight loss in obese older adults: a double-blind randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 101(2), 279-286.
5. Batsis, J. A., & Villareal, D. T. (2018). Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *National Reviews Endocrinology*, 14(9), 513-537.
6. Alemán-Mateo, H., Carreón, V. R., Macías, L., Astiazaran-García, H., Gallejos-Aguilar, A. C., & Enríquez, J. R (2014). Nutrient-rich dairy proteins improve appendicular skeletal muscle mass and physical performance, and attenuate the loss of muscle strength in older men and women subjects: a single-blind randomized clinical trial. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 1517-1525
7. Hanach, N. I., McCullough, F., & Avery, A. (2019). The Impact of Dairy Protein Intake on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Middle-Aged to Older Adults with or without Existing Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, 10(1), 59-69.
8. Istituto Superiore di Sanità- sezione web ISS Salute; www.iss.it
9. CREA, Linee guida per una sana alimentazione, 2018; www.crea.gov.it
10. Seimon, R. V., Wild-Taylor, A. L., McClintock, S., Harper, C., Gibson, A. A., et al., (2020). 3-Year effect of weight loss via severe versus moderate energy restriction on body composition among postmenopausal women with obesity - the TEMPO Diet Trial. *Heliyon*, 6(6), e04007.

11. Kirkpatrick, C. F., Bolick, J. P., Kris-Etherton, P. M., Sikand, G., Aspary, K. E., Soffer, D. E., et al., (2019). Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *Journal of Clinical Lipidology*, 13(5), 689-711.
12. Pezzana, A., Amerio, M. L., Fatati, G., Negrin, L. C., Muratori, F., Rovera, G. M., & Zanardi, M. (2014). La dieta chetogenica. *ADI*, 2, 38-43.
13. Pinto, A., & Cannella, C. (2007). Criteri per la formulazione di una dieta equilibrata nel paziente obeso. *L'Endocrinologo*, 8(2), 69-79.
14. Donini, L. M., Busetto, L., Bauer, J. M., Bischoff, S., Boirie, Y., Cederholm, T., et al., (2020). Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clinical Nutrition*, 39(8), 2368-2388.
15. Paddon-Jones, D., & Leidy, H. (2014). Dietary protein and muscle in older persons. *Current Opinions in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(1), 5-11.
16. Parrinello, E., & Donini, L. M. (2020). Obesità sarcopenica. *L'Endocrinologo*, 21(5), 354-358.
17. Società Italiana di Nutrizione Umana. (2014). Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la Popolazione Italiana (IV revisione), ed. SIdN Umana
18. Vici, G., Cesanelli, L., Belli, L., Ceci, R., & Polzonetti, V. (2019). The Impact of Protein Content on Athletes' Body Composition, *World Academy of Science. Engineering and Technology International Journal of Sport and Health Sciences*, 13(7), 328-332.
19. Castillo Velarde, E. R. (2021). Long-term effects of hyperproteic diet on functional renal reserve and natriuresis. *Journal of Renal Injury Prevention*, 10(2), e13
20. Donini, L. M., Pinto, A., & Cannella, C. (2004). Diete iperproteiche ed obesità. *Annali Italiani di Medicina Interna*, 19(1), 36-42
21. Piatti, P. M., Monti, F., Fermo, I., Baruffaldi, L., Nasser, R., Santambrogio, G., et al., (1994). Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spares lean body mass: comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet. *Metabolism*, 43(12), 1481-1487
22. Jekins, D. J., Kendall, C. W., Vidgen, E., Augustin, L. S., van Erk, M., Geelen, A., et al., (2001). High-protein diets in hyperlipidemia: effect of wheat gluten on serum lipids, uric acid, and renal function. *American Journal of Clinical Nutrition*, 74(1), 57-63.
23. Deibert, P., König, D., Schmidt-Trucksäss, A., Zaenker, K. S., Frey, I., Landmann, U., et al., (2004). Weight loss without losing muscle mass in pre-obese

and obese subjects induced by a high-soy-protein diet. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 28(10), 1349-1352.

24. Denke, M. A. (2001). Metabolic effects of high-protein, low-carbohydrate diets. *American Journal of Cardiology*, 88(1), 59-61
25. Lacroix, M., Gaudichon, C., Martin, A., Morens, C., Mathé, V., Tomé, D., et al., (2004). A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. *American Journal of Physiology. Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 287(4), R934-942.
26. Trouwborst, I., Verreijen, A., Memelink, R., Massanet, P., Boirie, Y., Weijs, P., et al., (2018). Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients*, 10(5), 605.
27. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., et al., (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 48(1), 16-31.
28. Fatati, G. Fragilità e aminoacidi, (2019). *Attualità in dietetica e Nutrizione Clinica*, N.2, Vol. 11, pp. 89.
29. Orlandoni, P., (2019). Fragilità e sarcopenia: integrazione con aminoacidi essenziali. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* (102). , N.2, Vol. 11, pp. 102.
30. Segala, A., Nisoli, E., & Valerio, A. (2019). Aminoacidi essenziali, omeostasi mitocondriale e prevenzione della fragilità nell'anziano. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica*, N.2, Vol. 11, pp.91.
31. Dioguardi, F. S. (2011). Sarcopenia, Wasting e Cachessia nell'anziano. *GERIATRIA Vol. XXIII*.
32. Evert, A. B., Dennison, M., Gardner, C. D., Garvey, W. T., Lau, K. H. K., MacLeod, J., et al., (2019). Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*, 42(5), 731-754.
33. Claessens, M., van Baak, M. A., Monsheimer, S., & Saris, W. H. M. (2009). The effect of a low-fat, high-protein or high-carbohydrate ad libitum diet on weight loss maintenance and metabolic risk factors. *International Journal of Obesity*, 33(3), 296-304.
34. Luisi, M. L. E., & Gensini, G. F. (2004). "La rivoluzione americana": confronto tra la dieta iperproteica di Atkins e quella mediterranea di Keys. *Recenti Progressi in Medicina*, 95(9), 427-431.
35. Dumesnil, J. G., Turgeon, J., Tremblay, A., Poirier, P., Gilbert, M., Gagnon, L., et al., (2001). Effect of a low-glycaemic index-low-fat-high protein diet on the atherogenic metabolic risk profile of abdominally obese men. *British Journal of Nutrition*, 86(5), 557-568.
36. Caprio, M., Infante, M., Moriconi, E., Armani, A., Fabbri, A., Mantovani, G., et

- al., (2019). Very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(11), 1365-1386.
37. Reddy, S. T., Wang, C. Y., Sakhaee, K., Brinkley, L., & Pak, C. Y. (2002). Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *American Journal of Kidney Diseases*, 40(2), 265-274.
 38. Cuenca-Sánchez, M., Navas-Carrillo, D., & Orenes-Piñero, E. (2015). Controversies surrounding high-protein diet intake: satiating effect and kidney and bone health. *Advances in Nutrition*, 6(3), 260-266
 39. Johnston, B. C., Kanters, S., Bandayrel, K., Wu, P., Naji, F., Siemieniuk, R. A., et al., (2014). Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA*, 312(9), 923-933.
 40. Walińko, E., Napierała, M., Brykiewicz, M., Fronczyk, A., & Majkowska, L. (2021). High-Protein or Low Glycemic Index Diet-Which Energy-Restricted Diet Is Better to Start a Weight Loss Program? *Nutrients*, 13(4), 1086.
 41. Buckland, G., Bach, A., & Serra-Majem, L. (2008). Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obesity Reviews*, 9(6), 582-593
 42. Serra-Majem, L., Roman, B., & Estruch, R. (2006). Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 64(2 Pt 2), S27-47.
 43. Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2014). Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutrition*, 17(12), 2769-2782.
 44. Trichopoulou, A., & Vasilopoulou, E. (2000). Mediterranean diet and longevity. *British Journal of Nutrition*, 84 Suppl 2, S205-209.
 45. American College of Sports Medicine; American Dietetic Association; Dietitians of Canada. (2000). Joint Position Statement: nutrition and athletic performance. American College of Sports Medicine, American Dietetic Association, and Dietitians of Canada. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(12), 2130-2145.
 46. Campbell, B., Kreider, R.B., Ziegenfuss, T., La Bounty, P., Roberts, M., Burke, D. et al., (2007). International Society of Sports Nutrition posi-

tion stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 4, 8.

47. Massaroni, M. (2012). Il fabbisogno proteico degli atleti, Quality Club – NABBA.
48. Tripton, K. D. (2011). Efficacy and consequences of very-high-protein diets for athletes and exercisers. *Proceedings of the Nutrition Society*, 70(2), 205-214.
49. Esmarck, B., Andersen, J. L., Olsen, S., Richter, E. A., Mizuno, M., & Kjaer, M. (2001). Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *Journal of Physiology*, 535(Pt 1), 301-311
50. Mountjoy, M., Sundgot-Borgen, J. K., Burke, L. M., Ackerman, K. E., Blauwet, C., Constantini, N., et al., (2018). IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. *British Journal of Sports Medicine*, 52(11), 687-697.
51. Mountjoy, M., Sundgot-Borgen, J., Burke, L., Carter, S., Constantini, N., Lebrun, C., et al., (2014). The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad - Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *British Journal of Sports Medicine*, 48(7), 491-497.
52. Friedman, A. N., Ogden, L. G., Foster, G. D., Klein, S., Stein, R., Miller, B., et al., (2012). Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(7), 1103-1111
53. Juraschek, S. P., Appel, L. J., Anderson, C. A., & Miller, E. R. 3rd. (2013). Effect of a high-protein diet on kidney function in healthy adults: results from the OmniHeart trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(4), 547-554.
54. Martin, W. F., Armstrong, L. E., & Rodriguez, N. R. (2005). Dietary protein intake and renal function. *Nutrition & Metabolism*, 2, 25.
55. Eisenstein, J., Roberts, S. B., Dallal, G., & Saltzman, E. (2002). High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutrition Reviews*, 60(7 Pt 1), 189-200.
56. Friedman, A. N. (2004). High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(6), 950-962.
57. Scacchi M., Pincelli A.I., & Cavagnini F. (2002). Il deficit di secrezione di orme della crescita nell'adulto come sindrome plurimetabolica. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*, 22, 49-52
58. Scacchi, M., Fedeli, C., Ascoli, P., & Cavagnini, F. (2005). Aspetti endocrini dell'anoressia nervosa. *L'Endocrinologo*, 6(4), 155-167.
59. Bingham, S. A. (1999). High-meat diets and cancer risk. *Proceeding of the Nu-*

trition Society, 58(2), 243-248.

60. Cassidy, A., Birmingham, S. A., & Cummings, J. H. (1994). Starch intake and colorectal cancer risk: an international comparison. *British Journal of Cancer*, 69(5), 937–942.
61. Miller, A. B. (1990). Diet and cancer. A review. *Acta Oncologica*, 29(1), 87-95.
62. Trichopoulou, A., Psaltopoulou, T., Orfanos, P., Hsieh, C. C., & Trichopoulos, D. (2007). Low-carbohydrate-high-protein diet and long-term survival in a general population cohort. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(5), 575-581.

www.salute.gov.it

