

È possibile una nutrizione basata sull'evidenza?

Giorgio Bedogni^{1,2}, Carlo Agostoni¹

¹ Dipartimento di Scienze Maternali e Pediatriche, Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda – Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

² Unità di Epidemiologia Clinica, Centro Studi Fegato, Basovizza, Trieste.

Riassunto

L'estensione dei principi della medicina basata sull'evidenza alla nutrizione ed agli studi in campo nutrizionale ha contribuito alla identificazione dei punti in comune e di distinzione relativamente a questo approccio. In particolare, mentre i farmaci sono concepiti per essere efficaci in un tempo relativamente breve, l'impatto dei nutrienti sulla riduzione del rischio di malattia cronica può richiedere decenni per essere dimostrato – una differenza con implicazioni significative per la possibilità di condurre *trial* randomizzati controllati. Per fare fronte a questo *gap* temporale sono nella maggior parte dei casi utilizzati "surrogati" (es. indici antropometrici, ematochimici, neurofisiologici) che non rappresentano la malattia, ma indicano un'associazione con un livello di rischio di malattia o di protezione da essa. In campo pediatrico, questo si è tradotto in studi che hanno sviluppato il concetto del *programming* nutrizionale, in particolare relativo a nutrizione intrauterina, allattamento e divezzamento. In considerazione dei limiti evidenziati, ma anche dell'importanza che la nutrizione riveste nel contesto generale della vita di ogni individuo, la trasmissione di un messaggio equilibrato, che preveda l'inserimento della alimentazione in un contesto più ampio che tenga anche conto dello stile di vita e della genetica, potrebbe contribuire alla prevenzione delle malattie cronico-degenerative dell'età adulta.

Summary

The extension of the concept of the evidence-based medicine to nutrition and studies within the nutritional field has emphasized similarities and discrepancies between the two areas. While drugs are usually prescribed to have an short-term effect, the impact of nutrients on the reduction of the risk of chronic diseases may require years to demonstrate a long-term target. The difference has enormous implications when we consider the feasibility of randomized, controlled clinical trials. To match this temporal "gap" the use of "surrogates" has entered the common practice of research. Surrogates (such as anthropometric, haematochemical and neurophysiological indices) do not directly stand for the disease, but may indicate an association with a level of risk for a disease, or a protection from a disease. Within pediatrics, the concept has developed as "nutritional programming", referring to intrauterine nutrition, breastfeeding and complementary feeding. Considering the relevance of nutrition for the individual every-day life, the diffusion of balanced recommendations in which nutrition, lifestyle and genetics are closely connected might contribute to the prevention of chronic degenerative disorders of adulthood.

Introduzione: dall'EBM all'EBN

La Medicina basata sull'evidenza (EBM, *evidence-based medicine*), che "richiede l'integrazione della miglior ricerca disponibile con l'esperienza clinica e i valori del paziente" (Straus, 2005), ha ottenuto un consenso crescente negli ultimi 20 anni e ha finito col permeare molti aspetti dell'attuale pratica clinica (Liberati et al., 2004). L'EBM utilizza una gerarchia di livelli di evidenza per valutare l'efficacia dei trattamenti e le metanalisi di *trial* randomizzati controllati (RCT) occupano il primo livello di tale gerarchia (Straus, 2005). Ciò dipende dal fatto che soltanto gli RCT possono dimostrare in senso stretto una relazione di causa-effetto.

Al di là delle difficoltà epistemologiche intrinseche al concetto di causa (Rothman et al., 2005), è necessario osservare che una relazione causa-effetto può essere postulata ed infine accettata anche sulla base di studi osservazionali. Il ruolo del fumo di tabacco nella cancerogenesi polmonare è stato accettato proprio in ragione dell'evidenza convergente di numerosi studi osservazionali (Vandenbroucke, 2009).

Ciò non toglie che sia molto più complicato inferire una relazione di causa-effetto da studi osservazionali che non da RCT e che la letteratura medica sia piena di esempi dove l'evidenza fornita da studi osservazionali è stata "confutata" da RCT (Rubin, 2007).

Obiettivo e metodologia

Queste precisazioni metodologiche sono essenziali per comprendere la domanda che è all'origine di questo articolo:

"Può la Nutrizione basata sull'Evidenza (EBN, *evidence-based nutrition*), intesa come una serie di raccomandazioni relative all'assunzione dei nutrienti *nella popolazione generale*, utilizzare gli stessi criteri dell'EBM?"

Punti salienti: può esistere un'"EBN"?

Blumberg et al. (2010), riprendendo il lavoro di Heaney (2008), hanno formulato sei obiezioni all'applicazione dei criteri EBM alla Nutrizione (Tab. I). Prima di passare in rassegna tali obiezioni, è necessario considerare il contesto in cui esse sono originate. Il primo impiego dei criteri EBM per la valutazione della "base di evidenza" sottostante le raccomandazioni nutrizionali è stato fatto dall'Institute of Medicine nel 1997. Tale approccio ha conosciuto rapidamente un'ampia diffusione grazie alla popolarità dell'EBM. Il problema, come osservano Blumberg et al. (2010), è che la stessa base di evidenza è stata utilizzata in maniera differente da Enti differenti per fornire raccomandazioni nutrizionali. Anche se riteniamo che ci sia un'inevitabile componente soggettiva nella valutazione di prove "oggettive" – un punto su cui torneremo in chiusura – le obiezioni di Blumberg et al. (2010) hanno certamente il potenziale per far avan-

Tabella I.

Sei obiezioni all'EBN (Blumberg et al., 2010).

1. Gli interventi di tipo medico sono concepiti e testati per curare una malattia non prodotta dalla loro assenza, mentre i nutrienti prevengono disfunzioni che risultano da un loro introito inadeguato;
2. Non è generalmente possibile assumere un *equipoise* clinico per gli effetti di base dei nutrienti e ciò crea impedimenti di natura etica per molti *trial*;
3. Gli effetti dei farmaci sono per lo più selettivi ed ampi mentre gli effetti dei nutrienti sono di regola multipli e piccoli;
4. Gli effetti dei farmaci tendono ad essere monotoniche, con risposta variabile in proporzione alla dose, mentre gli effetti dei nutrienti hanno spesso un carattere sigmoide, con una risposta utile che corrisponde a una porzione ristretta dell'intervallo di introito alimentare;
5. Gli effetti dei farmaci possono essere valutati utilizzando un gruppo di controllo non esposto (placebo) mentre è impossibile e/o non etico utilizzare un gruppo di controllo con introito "zero" di nutrienti;
6. I farmaci sono concepiti per essere efficaci in un tempo relativamente breve mentre l'impatto dei nutrienti sulla riduzione del rischio di malattia cronica può richiedere decenni per essere dimostrato – una differenza con implicazioni significative per la possibilità di condurre *trial* randomizzati controllati.

zare la conoscenza nutrizionale e meritano l'attenzione dei pediatri italiani, da sempre in prima linea nell'educazione nutrizionale. Vediamo dunque in dettaglio le sei obiezioni di Blumberg et al. (2010) all'adozione "acritica" dei criteri EBM alla Nutrizione (Tab. I).

Sei obiezioni metodologiche all'"EBN"**Obiezione 1**

La formulazione di livelli di assunzione raccomandata di nutrienti per la popolazione generale non mira a curare una malattia ma a prevenire la comparsa di disfunzioni e patologie imputabili alla carenza di nutrienti. Il fatto che i nutrienti apportino dei benefici – osserva Blumberg *et al.* (2010) – è implicito nella loro definizione. Ciò è particolarmente vero per i nutrienti essenziali, che non possono essere sintetizzati dall'organismo e devono pertanto essere assunti con l'alimentazione. Pertanto, l'"ipotesi nulla" tipicamente fatta nei *trial* clinici che "il trattamento X non conferisce alcun beneficio" non ha un corrispettivo per molti nutrienti. Desideriamo osservare che quest'obiezione non si applica, almeno in linea generale, alla valutazione dell'efficacia della supplementazione di un nutriente nella prevenzione/trattamento di una patologia, come ad esempio il ruolo dell'acido folico nella prevenzione della spina bifida (esempio su cui torneremo in quanto si presta a numerose considerazioni).

Obiezione 2

L'"*equipoise*" (o principio di equipollenza) discusso in questa obiezione è quel principio etico fondamentale che consente di arruolare pazienti in un RCT solo se c'è un'incertezza reale su quale gruppo tra quelli arruolati nel *trial* otterrà il miglior beneficio (Straus, 2005). Questa sicurezza manca ovviamente nel caso in cui un gruppo di pazienti debba consumare *per disegno* un basso livello o peggio ancora, un "livello zero" di un nutriente.

Obiezione 3

Quest'obiezione condensa due concetti: 1) la dimensione dell'effetto di un nutriente è di regola inferiore a quella di un farmaco e, 2) l'effetto di un nutriente coinvolge più bersagli rispetto a un farmaco.

Per quanto attiene alla dimensione dell'effetto, non c'è dubbio che un effetto "piccolo" richieda più accorgimenti – in primo luogo una maggior numerosità campionaria – per essere rilevato ma, in linea generale, il problema è affrontabile da un punto di vista metodologico.

Ben più complicato è il problema dei "bersagli" e, quindi, degli "*outcome*" multipli di un nutriente. Heaney (2008) ha suggerito l'impiego di "indici globali" che siano "l'*endpoint* primario per molti studi sugli effetti dei nutrienti". Quest'approccio, teoricamente valido, deve però considerare che "il peso relativo attribuito ai vari *outcome* può essere controverso e richiede un consenso se i risultati di tali studi debbono essere accettati dalla comunità scientifica" (Heaney, 2008) e, cosa non meno importante, il fatto che esso non ha ancora trovato una formulazione operativa concreta. Secondo Blumberg et al. (2010), le funzioni multiple dei nutrienti dovrebbero rappresentare il *punto centrale* della ricerca sui nutrienti, che dovrebbe rispondere a due interrogativi: "1) qual è l'intero spettro di disfunzioni o malattie prodotte dall'introito ridotto di un nutriente? e, 2) qual è il suo introito sufficiente ad assicurare funzioni fisiologiche ottimali o una riduzione del rischio di malattia considerando tutti i sistemi corporei e gli *outcome*". Si tratta di due domande estremamente ambiziose che complicano in misura notevole la ricerca sui nutrienti rispetto ad altre aree della ricerca biomedica.

Le attuali raccomandazioni per l'assunzione di nutrienti si basano sulla scelta di una "malattia indice" per la quale vi è l'evidenza maggiore o quanto meno il consenso maggiore. Secondo Blumberg et al. (2010), questo crea un problema nella misura in cui la prevenzione di una "malattia non-indice" richiede una quantità di nutriente superiore a quella della malattia indice. È il caso, ad esempio, della quantità di acido folico necessaria per la prevenzione della spina bifida (malattia non indice), superiore a quella necessaria per la prevenzione dell'anemia macrocitica (malattia indice nelle attuali raccomandazioni).

Obiezione 4

Quest'obiezione considera la tipica natura sigmoide della curva introito-risposta di un nutriente (Heaney, 2008). La risposta al nutriente è rilevabile massimamente nella prima parte del braccio ascendente della curva sigmoide, cioè negli individui con un introito del nutriente relativamente basso. Ciò rappresenta una potenziale spiegazione del perché la supplementazione di un nutriente nel corso di un RCT che coinvolge un gruppo sperimentale e uno di controllo con introito di quel nutriente simile e prossimo ai valori normali (o quanto meno giudicati tali sulla base dell'evidenza disponibile) possa dare un risultato negativo. A scanso di equivoci: ciò non equivale a negare che la supplementazione di quel nutriente non ha ottenuto l'effetto cercato in quella "popolazione" ma soltanto a mettere in evidenza che l'ipotesi testata da un RCT come questo non ha nulla a che vedere col ruolo di quel nutriente nella prevenzione dell'*outcome*.

Obiezione 5

Quest'obiezione – assieme all'obiezione 2 – rappresenta una barriera formidabile all'impiego di un RCT per la valutazione dei livelli di assunzione raccomandata di un nutriente. È impensabile che il gruppo di controllo di un RCT sia artificialmente tenuto a livello zero o pericolosamente basso di un determinato nutriente (sempre sulla base della conoscenza disponibile). Questa è probabilmente la ragione per cui gli RCT sui nutrienti tendono ad essere effettuati su popolazioni con introiti per lo più adeguati, con i problemi inevitabili discussi all'obiezione 4.

Obiezione 6

Non c'è dubbio che il tempo richiesto per valutare l'efficacia di un nutriente nella prevenzione di una malattia cronica sia molto più lungo rispetto a quello per il quale è disegnata la grande maggioranza degli studi farmacologici. Ciò rende difficile la valutazione dell'effetto dei nutrienti non solo attraverso RCT ma anche attraverso studi di coorte.

Alcuni suggerimenti metodologici

In Tabella II sono riportati in forma sintetica i suggerimenti di Blumberg et al. (2010) per migliorare la qualità degli studi nutrizionali.

La valutazione del rapporto rischio-beneficio

Un punto importante della critica di Blumberg et al. (2010) riguarda il rapporto rischio-beneficio percepito delle raccomandazioni nutrizionali rispetto a quelle farmacologiche. In sintesi, mentre per i farmaci sarebbero necessarie prove di efficacia estremamente rigorose, le decisioni relative ai nutrienti dovrebbero essere prese sulla base dell'evidenza disponibile relativa alla quantità di nutriente capace di causare un danno per difetto o per eccesso.

Per quanto plausibile in linea generale, quest'argomentazione può scontrarsi con diverse linee di evidenza. Prendiamo ancora una volta il caso della supplementazione di acido folico in gravidanza. Heaney et al. (2011) hanno argomentato che il ritardo nell'implementazione routinaria della supplementazione nell'acido in gravidanza ha causato un numero elevato di neonati con spina bifida evitabile. Ciò sembra "ragionevole" ma la conclusione potrebbe essere *molto* differente se si considerasse l'evidenza – preliminare ma di estrema importanza nell'ottica di una valutazione del rapporto costo-beneficio – relativa a un ruolo dell'eccesso di acido folico circolante come possibile (con?) causa di cancro e ipoevolutismo psichico.

EBN: realtà possibile?

In una versione più recente e divulgativa della loro critica all'EBN, Heaney et al. (2011) si chiedono se sia giunto il momento di passare a una "versione 2.0" dell'EBN. In verità, ciò che gli autori propongono è meno drammatico di quanto suggerito dal titolo provocatorio del loro articolo. Essi non hanno infatti mai suggerito che "gli standard di prova per i nutrienti debbano essere rilassati" (Blumberg et al., 2010; Fenton et al., 2011; Heaney et al., 2011) ma che "le decisioni relative ai nutrienti possano [e spesso, aggiungiamo noi, debbano] essere fatte a un livello di certezza inferiore rispetto a quelle fatte per i farmaci... con una confidenza necessariamente inferiore nella correttezza delle conclusioni" (Blumberg et al., 2010). La precisazione sulla confidenza è molto importante perché chiarisce che non si sta cercando di modificare in maniera più o meno arbitraria la gerarchia delle prove di efficacia. Nella nostra personale interpretazione, ciò corrisponde ad ammettere innanzitutto il carattere fallibile e congetturale della conoscenza scientifica e, secondariamente, l'impossibilità di sottrarsi all'evidenza di fornire raccomandazioni nutrizionali, se non altro in ragione del fatto che esse hanno un ruolo importante (quanto meno percepito) per il mantenimento dello stato di salute. Desideriamo inoltre aggiungere che, se è certamente imbarazzante il fatto che Enti regolatori forniscano raccomandazioni nutrizionali diverse utilizzando (almeno in apparenza) la stessa "base di evidenza" (Heaney et al., 2011), questa è almeno in parte una conseguenza del fatto che l'evidenza deve essere interpretata in un contesto non soltanto di fatti ma anche di opinioni e di valori individuali (Shrier et al., 2008; Liberati et al., 2004).

Opinione personale ed interpretazione alla luce della "EDN" (*every-day nutrition*) in età pediatrica

Secondo la teoria del *nutritional programming* (costruita sulla base di evidenze ottenute da studi osservazionali), modificazioni nutrizio-

Tabella II.

Suggerimenti per gli studi nutrizionali (Blumberg et al., 2010).

Tipo di studio	Fattori
Trial randomizzato controllato	Gruppo di controllo (o tempo di esposizione) con introito del nutriente sufficientemente basso Accuratezza della stima dell'introito di nutrienti Perdita minima di soggetti Replicazione dell'effetto Aderenza/compliance al trattamento Ottimizzazione/controllo dell'introito di co-nutrienti Dimensione dell'effetto (ad es. rischio relativo < 0.5 o > 2.0)
Studio di coorte	Gruppo di controllo con basso introito del nutriente Validazione del metodo di stima dell'introito alimentare Corretta sequenza temporale Relazione dose-tempo Replicazione/molteplicità di studi Bassa variabilità (varianza) tra i soggetti Plausibilità biologica Controllo adeguato per l'introito di co-nutrienti Controllo adeguato per i fattori confondenti Dimensione dell'effetto (ad es. rischio relativo < 0.5 o > 2.0)
Studio caso-controllo	Basso introito del nutriente nel gruppo di controllo Confronto di gruppi ottenuti in maniera casuale dalla popolazione generale Plausibilità biologica Controllo adeguato per l'introito di co-nutrienti Dimensione dell'effetto (ad es. rischio relativo < 0.5 o > 2.0)

in corsivo: punti maggiormente all'origine di errori e/o deficit metodologici in studi nutrizionali.

nali in periodi sensibili dello sviluppo possono avere effetti a lungo termine sullo stato di salute (Lucas, 2010). Questa teoria ha paralleli molto stretti con l'epigenetica, che ha dimostrato la possibilità di modificare il fenotipo indipendentemente da modificazioni del genoma come tale (Berni Canani et al., 2011). Anche se le implicazioni pratiche di queste scoperte non sono ancora chiare, è più che comprensibile l'entusiasmo che esse hanno generato nella comunità dei ricercatori. Ciò è alquanto rilevante ai fini di una definizione accettabile di "EBN". Gli effetti del *nutritional programming* dovrebbero essere valutati seguendo per tutta (o gran parte del) la vita soggetti esposti a livelli diversi di un nutriente in un periodo sensibile dello sviluppo e gli *outcome* da investigare dovrebbero essere clinicamente rilevanti (es. mortalità cardiovascolare). Non essendo questo possibile, anche in ragione di una forte richiesta da parte dei cosiddetti *stake-holders*, si è accettato in generale l'impiego di "marcatori surrogati" che dovrebbero rappresentare un analogo precoce di malattia. Naturalmente, un indicatore surrogato di un qualche valore deve essere stato associato ad un *outcome* clinicamente rilevante possibilmente con un buon controllo dei fattori confondenti. La Comunità Europea distingue, in maniera assai corretta da un punto di vista metodologico ma con tutti i problemi rilevati dalle obiezioni 3 e 6, le indicazioni salutistiche funzionali dalle indicazioni sulla riduzione del rischio di malattia. Chiediamoci dunque qual è lo scopo dell'EDN (garantire una crescita ottimale non solo per il presente ma anche per il futuro?) e, soprattutto, consideriamo i limiti intrinseci alla natura congetturale e ipotetica della conoscenza e le inevitabili divergenze di opinioni anche in presenza degli stessi fatti apparenti. L'efficacia del singolo provvedimento nutrizionale più importante in età pediatrica, l'allattamento al seno, è inferita da studi osservazionali e da un solo *trial* "parzialmente randomizzato" (Kramer et al. 2009a), in cui peraltro gli effetti positivi attribuiti al latte materno risultano attenuati (Kramer et al., 2009b). Un altro tema affrontato con notevole coinvolgimento di gruppi di studio e di mezzi di inda-

gine nel corso degli ultimi decenni è quello relativo al ruolo dei nutrienti nelle precoci fasi dello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale e delle sue funzioni. Tra questi, il ruolo degli acidi grassi polinsaturi della serie n-3, ed in particolare dell'acido docosaesaenoico, è stato identificato come possibile determinante sia della crescita strutturale che funzionale del cervello. Tuttavia, limitazioni metodologiche, la eterogeneità dei disegni di studio e l'incertezza sulla predittività dei test usati non hanno ancora raggiunto un livello di evidenza che ne sanciscano definitivamente un ruolo positivo (Simmer et al., 2011). Inoltre, la sua efficacia in termini di supplementazione esogena è legata probabilmente alla variabilità genetica inter-individuale che solo negli ultimi anni è stata identificata (Caspi et al., 2007). Relativamente all'alimentazione nel primo anno di vita, poco può essere affermato con ragionevole certezza (Agostoni et al., 2008; EFSA, 2009) e le attuali raccomandazioni potrebbero cambiare in ragione di nuove evidenze. L'evidenza attualmente sottostante al concetto di *nutritional programming* è valida per il primo anno di vita e si basa principalmente su indicatori surrogati (Socha et al., 2011). Per le età successive, la scienza della nutrizione si divide essenzialmente tra gli effetti di diversi dosaggi di singoli nutrienti e l'analisi della composizione corporea e le sue conseguenze.

Conclusioni e prospettive per il futuro

Fornire un messaggio equilibrato, inserendo l'alimentazione in un contesto più ampio che tenga conto anche dello stile di vita e della genetica, *potrebbe* aiutare nella prevenzione delle malattie cronicodegenerative dell'età adulta. Questa è la grande sfida che attende la Nutrizione pediatrica negli anni a venire. L'uso del condizionale è d'obbligo perché quest'evidenza è attualmente disponibile in contesti ancora limitati e deve essere sottoposta al vaglio del metodo, con gli strumenti più adeguati al contesto e sempre tenendo conto delle loro limitazioni.

Box di orientamento: l'evidenza in nutrizione

Cosa si sapeva prima:

Le applicazioni e le raccomandazioni in campo nutrizionale, in particolare quelle relative ai primi anni di vita, venivano derivate soprattutto da tradizioni. Di conseguenza la metodologia legata alla medicina basata sull'evidenza ha suscitato immediato interesse per la possibilità di creare un percorso scientifico all'interno della nutrizione, soprattutto per le indicazioni nelle prime fasi di vita.

Cosa sappiamo adesso:

Modelli diversi di nutrizione si associano a pattern differenti dal punto di vista della antropometria e del quadro ematochimico, almeno a breve termine. A medio e lungo termine, altre variabili legate alla genetica ed all'ambiente arrivano a modificare il programming nutrizionale, in maniera ancora poco definita. Per ovviare alla mancanza di evidenza diretta degli effetti di nutrienti a lungo termine si utilizzano negli studi clinici dei surrogati, che rappresentano potenziali marcatori associati ad alcune fasi della malattia che si desidera prevenire.

Quali ricadute sulla pratica clinica:

La trasmissione di un messaggio equilibrato alle famiglie, dalla nascita alla adolescenza, sulla nutrizione e gli stili di vita potrebbe contribuire alla prevenzione delle malattie cronicodegenerative dell'età adulta. In questo contesto, l'allattamento al seno prolungato rimane la pratica maggiormente raccomandabile benchè non comprovabile con la metodologia EBM classica.

Bibliografia

Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110

** La prima raccomandazione in base alla evidenza sulle modalità di divezzamento nei Paesi Europei, ripresa anche della European Food Safety Authority, EFSA, nel 2009.

Berni Canani RB, Di Costanzo M, Leone L, et al. *Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life*. *Nutr Res Rev* 2011;24:198-205.

Blumberg J, Heaney RP, Huncharek M, et al. *Evidence-based criteria in the nutritional context*. *Nutr Rev* 2010;68:478-84.

** L'articolo che ha ispirato questa revisione. Si raccomanda di leggere anche l'appendice elettronica che sviluppa in maggior dettaglio alcune questioni metodologiche.

Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, et al. *Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104: 18860-5.