“LA NEOPLASIA PANCREATICA: ASPETTI NUTRIZIONALI”

STATO DELLA REVISIONE			
N.	**Data/Anno**	**Modifiche**	**Autori**
00	2026	Prima emissione	Componenti Gruppo di Stesura Anno 2026

Gruppo di Studio Nutrizione Anno 2026

Coordinatori: *Allasia Arianna, Collo Alessandro, Lenta Elena, Micunco Costanza, Monge Taira, Zanardi Michela*

Partecipanti: *Agnello Elena, Alessiato Annalisa, Argiola Federica, Bianciotto Chiara, Bonfanti Daria , Brovia Carlotta, Capizzi Irene, Capuano Francesca, Casalone Valentina, Catale Teresa, Cravero Leila, De Carli Luca, Diberti Sara, Ferraro Michelangelo, Fontana Alessandra, Gervasio Silvia, Linzalata Cristina, Longoni Domenico, Mazzetto Elisa , Pasqualini Giorgia, Patrito Elena , Piccillo Daniela, Scalvini Veronica, Scotto Busato Raffaella, Segre Olivia, Serioli Marcella , Tiozzo Elisa, Vassallo Daniela*

Documento approvato dal Gruppo di Studio

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

LA NEOPLASIA PANCREATICA: ASPETTI NUTRIZIONALI

Gruppo di Studio Nutrizione

Anno 2025-2026

Indice

Fattori dietetici di prevenzione del tumore del pancreas 4
Fattori di rischio non modificabili 4
Fattori di rischio modificabili 4
Bibliografia 7

Nutrizione enterale (NE) vs nutrizione parenterale (NP) nel Ca pancreas: indicazioni, limiti e real practice 9
Introduzione 9
Supporto nutrizionale nel paziente non chirurgico 9
Paziente chirurgico 10
Fisiopatologia nella chirurgia pancreatica 10
Supporto nutrizionale 11
NE versus NP 12
Cure palliative 13
Conclusioni 13
Bibliografia 14

Terapia enzimatica, supplementazione vitaminica e protocolli ERAS in chirurgia pancreatica 16
1. Applicazione di ERAS, immunonutrizione e preabilitazione nel tumore del pancreas 16
- Disfunzione endocrina 19
- Disfunzione esocrina 20
2. Deficit di micronutrienti dopo pancreasectomia per tumore pancreatico 21
3. Terapia enzimatica sostitutiva pancreatica (PERT) 24
4. Conclusioni e take-home messages 25
Bibliografia 26

Gestione dell'iperglicemia nel paziente con carcinoma pancreatico 28
1. Iperglicemia nel tumore del pancreas: cenni patogenetici 28
2. Gestione nutrizionale 29
3. Nutrizione parenterale 33
4. Gestione della glicemia in corso di terapia con corticosteroidi 34
5. Gestione della glicemia in palliazione 34
Bibliografia 35

Sindrome metabolica nel paziente lungosopravvivente: epidemiologia, clinica e nutrizione 38
Inquadramento generale ed epidemiologia del Ca pancreas 38
Fattori di rischio 39
Follow-up oncologico 40
Complicanze metaboliche nei lungosopravviventi 41
Correlazione tra composizione corporea e ca pancreas 41
Prevenzione terziaria nei pazienti lungosopravviventi sottoposti a chirurgia 42
Indicazioni dietoterapiche 42
Attività fisica 43
Take home messages 44
Bibliografia 44

Revisione dei documenti del 2020 presenti sul sito della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta riguardanti la neoplasia pancreatica: la nutrizione per os dopo chirurgia e in corso di terapia medica 48
1. Screening nutrizionale 48
2. Ripresa dell'alimentazione per os dopo chirurgia pancreatica oncologica 48
3. Composizione della dieta 49

4. Terapia enzimatica sostitutiva....49
5. Sintomi a impatto nutrizionale di interesse per la ripresa dell'alimentazione dopo chirurgia oncologica del pancreas....50
6. Sintomi a impatto nutrizionale associati alla chemioterapia....52
7. Diabete di tipo 3c post-pancreasectomia totale: gestione dietetica per os....53
8. Diabete di tipo 3c (PDAC-DM) associato a malattia attiva e alla terapia medica....54
9. Follow-up nutrizionale....54
10. Take-home messages....54
Bibliografia....55

Fattori dietetici di prevenzione del tumore del pancreas

Coordinatore Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione: Dott.ssa M. Zanardi
Dietisti: Dott.sse A. Alessiato, F. Argiola, T. Catale, M. Ferraro, D. Piccillo

L'incidenza del cancro al pancreas (PC) e la relativa mortalità stanno aumentando in tutto il mondo, soprattutto tra le donne e gli individui sopra i 50 anni. La sopravvivenza rimane estremamente bassa: meno del 9 % dei pazienti sopravvive oltre i 5 anni. Si prevede che entro il 2030 il PC diventerà la seconda causa principale di decessi per tumore. Si tratta di un tumore molto aggressivo, poco responsivo ai trattamenti chemio e radioterapici, con prognosi spesso infausta. Particolare attenzione merita l'aumento dell'incidenza in individui giovani, da correlare probabilmente alla crescente prevalenza di obesità infantile (1,2).
Come per qualsiasi patologia cronico-degenerativa, esistono fattori di rischio modificabili e fattori di rischio non modificabili.

Fattori di rischio non modificabili

Tra questi rientrano sesso, età, etnia e genetica. In particolare, studi osservazionali e prospettici hanno dimostrato che avere un parente stretto affetto da PC è associato a un aumento del rischio compreso tra 1,5 e 13 volte; inoltre, i familiari dei pazienti che ne sono affetti presentano un rischio maggiore di sviluppare tumori in altre sedi anatomiche: mammella, ovaie, prostata, colon, dotti biliari e fegato. L'identificazione di mutazioni genetiche può orientare le scelte terapeutiche per i pazienti e guidare i programmi di screening e diagnosi precoce per i parenti a rischio. Le varianti patogene del gene BRCA2 costituiscono la causa genetica ad alto rischio più frequentemente riscontrata nei pazienti affetti da questo tumore (3,4,5).

Fattori di rischio modificabili

I fattori di rischio modificabili sono riconducibili a uno stile di vita scorretto. Ricordiamo:

Diabete mellito: il diabete mellito è sia un fattore di rischio per il cancro al pancreas (il diabete con una durata superiore a 3 anni è stato associato a un aumento del rischio di 1,5–2,4 volte), sia una conseguenza della malattia stessa. Nei mesi che precedono la diagnosi di tumore al pancreas, infatti, si riscontra frequentemente la comparsa imprevista di diabete o, nei pazienti già diabetici, un improvviso peggioramento del controllo glicemico. La nuova insorgenza di diabete potrebbe essere una spia di un tumore al pancreas sottostante. La crescente prevalenza del diabete è probabilmente uno dei motivi per cui i tassi di incidenza del cancro al pancreas, corretti per età, stanno aumentando in molte nazioni nonostante la prevalenza del fumo di sigaretta sia in calo (6,7).

Colesterolo: una metanalisi condotta nel 2015 suggerisce che un maggior apporto dietetico di colesterolo risulti correlato a un incremento della probabilità di sviluppare un PC. Tale evidenza emerge prevalentemente dalle indagini caso-controllo piuttosto che dalle coorti prospettiche, evidenziando una proporzionalità diretta secondo cui ad ogni incremento giornaliero di 100 mg di colesterolo corrisponde un aumento stimato del rischio pari a circa l'8% (8).

Uno studio caso-controllo del 2024 ha evidenziato una spiccata correlazione inversa tra l'adozione di un regime alimentare prevalentemente vegetale a ridotto apporto di grassi saturi e colesterolo (caratterizzato da elevato tenore di fibre viscose, basso indice glicemico e selezione di grassi monoinsaturi e semi oleosi) e l'incidenza del tumore al pancreas. Tale effetto protettivo potrebbe tuttavia risultare meno marcato negli individui che svolgono un'intensa attività motoria (9).

Una revisione sistematica con metanalisi del 2026 ha indagato la relazione intercorrente tra l'apporto dietetico di colesterolo e lipidi e la suscettibilità allo sviluppo di PC, integrando i dati provenienti da indagini caso-controllo e coorti prospettiche. Nello specifico, l'analisi ha preso in esame 25 pubblicazioni scientifiche, costituite da 17 studi caso-controllo e 8 indagini di coorte. Analizzando le indagini di coorte prospettica, l'assunzione dietetica di colesterolo non ha evidenziato una correlazione significativa con la suscettibilità allo sviluppo del PC; analogamente, ogni incremento di 100 mg al giorno non ha mostrato associazioni rilevanti. Al contrario, le

evidenze derivanti dagli studi caso-controllo indicano che un elevato apporto di colesterolo si correla a un incremento del rischio oncologico evidenziando un aumento della probabilità di malattia pari al 13% per ogni ulteriore quota quotidiana di 100 mg. Relativamente all'introito complessivo di lipidi totali, le analisi condotte sulle coorti prospettiche non hanno documentato alcuna associazione statisticamente significativa con l'incidenza del PC (10).

Altra indagine di randomizzazione mendeliana del 2026 a due campioni evidenzierebbe un ruolo protettivo e causale di livelli più elevati di colesterolo HDL sulla suscettibilità allo sviluppo del PC, evidenza che si conferma significativa anche considerando fattori di confondimento quali abitudine al fumo, consumo alcolico e indice di massa corporea. Sebbene l'indagine suggerisca un'azione protettiva dei livelli ematici di colesterolo HDL rispetto alla suscettibilità al PC, tali risultati non permettono di affermare in modo univoco una valenza protettiva costante e generalizzata. Le evidenze scientifiche derivanti dai diversi studi risultano infatti disomogenee, evidenziando una dipendenza dalle specifiche frazioni lipidiche analizzate e dai marker genetici presi in esame (11).

Un'indagine temporale del 2022 inerente alla relazione tra colesterolemia totale e incidenza del carcinoma pancreatico ha evidenziato come livelli ematici misurati nel breve termine (0–3 anni antecedenti la diagnosi) risultano inversamente correlati al rischio oncologico. In aggiunta, un calo ponderale dei valori lipidici in individui precedentemente ipercolesterolemici potrebbe configurarsi quale spia clinica di malattia, in linea con l'ipotesi di un'azione ipocolesterolemizzante esercitata dalla neoplasia nella propria fase subclinica (12).

Frutta e verdura: una review del 2022 (13) sintetizza 23 articoli che hanno valutato gli effetti di diverse diete, modelli alimentari e componenti alimentari sul rischio di PC. Complessivamente, i risultati di questa review indicano che i modelli alimentari che privilegiano il consumo di verdura, frutta, cereali integrali, noci e composti di origine vegetale, e che limitano gli alimenti con potenziale azione pro-infiammatoria, carne rossa e lavorata, sono associati a un minor rischio di PC, anche attraverso un effetto protettivo sul diabete mellito di tipo 2, fattore di rischio ben riconosciuto per il PC.

Tuttavia, la qualità metodologica delle metanalisi incluse in questa revisione sembra essere bassa, il che incoraggia ulteriori ricerche sull'effetto dei componenti e dei modelli alimentari sul rischio di PC al fine di trarre conclusioni più solide.

Interessante uno studio di coorte coreano (14) che ha individuato effetti differenziati tra i sessi sull'assunzione di frutta e verdura e sul rischio di cancro al pancreas. L'assunzione di verdura ha ridotto significativamente il rischio di PC nelle donne, ma non sono stati osservati effetti negli uomini, mentre l'assunzione di frutta ha ridotto il rischio di PC negli uomini, ma non sono stati osservati effetti nelle donne.

Due review, una del 2024 (15) e una del 2025 (16), illustrano come alcuni composti bioattivi, ubiquitari in frutta e verdura, come i polifenoli, i flavonoidi, i carotenoidi e i composti delle crucifere, hanno dimostrato di poter inibire la crescita delle cellule tumorali, ridurre l'infiammazione e promuovere l'apoptosi cellulare, modulando lo stress ossidativo, influenzando le vie infiammatorie e regolando la sopravvivenza e la morte cellulare e possano quindi essere associati a una minore incidenza di PC.

Alcol: sempre più evidenze scientifiche dimostrano che il consumo eccessivo di alcol aumenta la probabilità di ammalarsi di PC. In una revisione sistematica del 2024 è descritta una possibile associazione tra il consumo regolare di alcol e l'insorgenza in età più giovanile del PC rispetto ai non consumatori. In particolare, il consumo di alcol superiore a 26 g/giorno sembra associarsi a un aumentato rischio di PC con una tendenza a un impatto ancora più marcato nei soggetti sotto i 45 anni (17). Inoltre, il binge drinking ("abbuffata alcolica"), definito come l'assunzione di 6 o più unità alcoliche (oltre 60 grammi di alcol puro) in un breve lasso di tempo e in un'unica occasione, aumenta di 2,5 volte il rischio di tumore del pancreas. Ricordiamo che il consumo eccessivo di alcol significa anche aumentato rischio di pancreatite, un fattore di rischio accertato per il cancro al pancreas (6,7). Uno studio osservazionale del 2022 ha confermato un rischio maggiore di tumore pancreatico all'aumentare del consumo di alcol, ipotizzando tuttavia che tale associazione possa essere in parte mediata o spiegata dal tabagismo. Poiché il fumo è un noto fattore di rischio per il cancro al pancreas e spesso coesiste con l'abuso di alcol, rimane da chiarire fino a che punto influenzi direttamente questa correlazione o se l'aumento di rischio attribuito all'alcol sia legato alla frequente concomitanza dei due vizi (18).

Fumo di sigaretta: è emerso come smettere di fumare riduce la probabilità di ammalarsi di PC: l'odds ratio negli ex fumatori è pari a 1,2 rispetto ai non fumatori. È interessante notare che il rischio di sviluppare un PC negli ex fumatori decresce progressivamente con gli anni di astensione dal fumo fino a tornare sovrapponibile a quello dei non fumatori dopo 10-20 anni dall'interruzione (6).

Fruttosio: il fruttosio è un monosaccaride con la stessa formula chimica del glucosio, ma con una diversa struttura e diversa capacità di utilizzo da parte delle cellule tumorali, in quanto incrementa il livello di glucosio post-prandiale che può avere un effetto diretto sul rischio di tumore al pancreas.

Dai dati di letteratura esaminati, in particolare da una Review del 2023 in cui sono state incluse 41 metanalisi di studi prospettici osservazionali, è emerso che il 90% dell'insorgenza del PC sarebbe associato a fattori ambientali e ad uno stile di vita non salutare. Nello specifico è emersa una significativa associazione tra l'intake di fruttosio ed il rischio di incidenza del PC. Diversi studi epidemiologici e sperimentali suggeriscono che un alto intake di fruttosio possa aumentare il rischio di resistenza all'insulina, di obesità e di diabete tipo 2 ed è possibile che il ruolo del fruttosio nel rischio di incidenza del PC sia legato a questi fattori di rischio (19).

Un'altra metanalisi pubblicata sul World Cancer Research Fund, comprensiva di sei studi riguardanti la relazione dose-risposta di bevande e alimenti contenenti fruttosio e l'incidenza del tumore al pancreas, ha affermato un aumento statisticamente significativo del 22% di rischio di PC per un consumo giornaliero di 25 grammi di fruttosio senza differenze significative tra uomini e donne (20,21,22).

Inattività fisica: diversi studi epidemiologici hanno descritto i benefici dell'attività fisica ed i rischi associati ad uno stile di vita sedentario in relazione al PC.

Uno studio randomizzato Mendeliano del 2024 avrebbe identificato un'associazione tra la predisposizione genetica a trascorrere ore davanti alla TV e l'aumentata suscettibilità a sviluppare il PC. Tale studio non fornisce però un'evidenza conclusiva dei potenziali benefici dell'attività fisica e dei rischi associati ad uno stile di vita sedentario (23).

Un'altra metanalisi e Systematic Review del 2024 analizzata ha dimostrato che più elevati livelli autoriportati di attività fisica si assocerebbero in modo statisticamente significativo ad un più basso rischio di sviluppare il PC. Non rimangono chiari il tipo, l'intensità, la durata e la frequenza della stessa, ma viene raccomandato di praticare 150 min./settimana di attività aerobica moderata-vigorosa per ridurne il rischio. Inoltre, non è stata trovata un'associazione statisticamente significativa tra l'attività fisica valutata nella fase di pre-diagnosi e la mortalità del tumore al pancreas. Un importante limite di questo studio riguarda i dati dell'attività fisica i quali risultano essere autoriportati ed i metodi di valutazione della stessa risultano eterogenei (24).

Obesità: l'obesità, in particolare quella addominale e viscerale, è fortemente correlata alla sindrome metabolica e all'insulino-resistenza. Questa condizione favorisce l'accumulo di tessuto adiposo negli organi addominali, determinando la steatosi epatica e pancreatica. Quest'ultima gioca un ruolo chiave nella carcinogenesi pancreatica: gli adipociti alterano il microambiente tissutale e regolano il metabolismo endocrino mediante la secrezione di adipochine, citochine e chemochine che innescano processi infiammatori capaci di accelerare lo sviluppo e la progressione della neoplasia (25).

In un report del 2020, ricavato dai database del Global Cancer Observatory e del Global Health Observatory, la prevalenza del PC mostra correlazioni positive con obesità ($r = 0,508$, $p < 0,001$), insufficiente attività fisica ($r = -0,417$, $p < 0,001$) ed elevati livelli di colesterolo ($r = 0,780$, $p < 0,001$). Nelle analisi multivariate, la presenza di obesità e di alti livelli di colesterolo è stata identificata come fattori predittivi indipendenti per l'insorgenza di PC (26).

Inoltre, l'obesità (BMI - Body Mass Index - ≥30 kg/m2) è stata associata ad un maggior rischio di incidenza di PC con un Hazard Ratio compreso tra 1,12 e 1,71; metanalisi recenti indicano che un incremento di BMI pari a 5 kg/m2 corrisponde a un Rischio Relativo (RR) di 1,10 mentre un aumento di 4,6 kg/m² eleva l'HR a 1,34. Anche il sovrappeso, la sindrome metabolica e l'aumento della circonferenza vita incrementano significativamente il rischio (27). Per quanto riguarda la differenza tra uomini e donne, sebbene un precedente studio abbia suggerito che l'obesità è un rischio di PC maggiore tra le donne rispetto agli uomini, metanalisi più ampie concludono che il

relativo rischio legato all'obesità sia sovrapponibile tra i due sessi (28). Un BMI elevato durante l'infanzia sembra sia associato a un aumento del rischio di PC prima dei 70 anni (7).

Chirurgia bariatrica: la riduzione dell'infiltrazione adiposa e il miglioramento del metabolismo pancreatico rappresentano i principali meccanismi che spiegano la diminuzione del rischio di sviluppare il PC nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica (29). Diversi studi di coorte confermano questo importante effetto protettivo. In particolare, lo studio retrospettivo di Schauer et al., che includeva 22.198 pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica e 66.427 pazienti che non avevano subito l'intervento, selezionati per età, genere, luogo di ricerca, BMI ha rilevato che coloro che erano stati sottoposti a chirurgia bariatrica hanno avuto un più basso rischio, statisticamente significativo, di sviluppare PC (HR 0,59; 95% CI 0,51-0,61, $p < 0,0001$) comparati con i pazienti che non erano stati sottoposti ad intervento (30). Un altro studio di coorte retrospettivo, condotto da Rustgi et al. su 98.090 pazienti con obesità grave e diagnosi recente di steatosi epatica non alcolica (NAFLD), ha evidenziato che i 33.435 soggetti (34,1%) sottoposti a chirurgia bariatrica hanno registrato un rischio di sviluppare un PC significativamente più basso rispetto al gruppo non operato (HR = 0,46; IC 95%) (31).

Allergia: il ruolo del sistema immunitario nello sviluppo del cancro al pancreas è oggetto di crescente interesse scientifico. Diverse evidenze epidemiologiche documentano un'associazione inversa tra le patologie atopiche (quali rinite allergica e dermatite) e l'incidenza dell'adenocarcinoma pancreatico. Tale effetto protettivo supporta l'ipotesi della immuno-sorveglianza, secondo cui l'iperreattività immunitaria tipica dei soggetti allergici favorirebbe il riconoscimento precoce e l'eliminazione delle cellule pre-cancerose. Gli studi hanno dimostrato che gli individui allergici hanno un rischio ridotto di cancro e una sopravvivenza migliore rispetto a quelli senza allergie (6,7).

Bibliografia

1. Mohd Haris J. et Al. Developments in pancreatic cancer emerging therapies, diagnostic methods, and epidemiology. Pathology - Research and Practice 2025; 271: 156012
2. Junjie H. et Al . Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. Gastroenterology 2021;160: 744-54
3. Tonini V et Al. Pancreatic cancer in 2025: Have we found a solution?. World J Gastroenterol . 2025; 31(43):111433
4. Chen F. et al. Genome-wide analysis to assess if heavy alcohol consumption modifies the association between SNPs and pancreatic cancer risk. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2019; 28: 1238–45.
5. Lichtenstein P. et Al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 78–85
6. Alison P. Klein. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2021; 18: 493–502
7. Maisonneuve P et Al. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. Int J Epidemiol 2015; 44:186–98
8. Chen H. et Al. Association between cholesterol intake and pancreatic cancer risk: Evidence from a meta-analysis. Sci Rep. 2015; 5: 8243
9. Di Maso M. et Al. Association between cholesterol intake and pancreatic cancer risk: Evidence from a meta-analysis. Nutrients 2024; 16(15): 2508
10. Syed O Ahmad et Al. Association Between Dietary Total Fat and Cholesterol Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Dose–Response Meta-Analysis of Cohort and Case-Control Studies. Nutrients. 2026; 18(16): 2674. doi: 10.3390/nu18162674
11. Shao Y. et Al. HDL Cholesterol Levels and Pancreatic Cancer Risk: Protective Effects Revealed. Curr. Cancer Drug Targets 2026; 26: 198–207
12. Wang Q. L. et Al. Temporal Association of Total Serum Cholesterol and Pancreatic Cancer Incidence. Nutrients 2022; 14: 4938

13. Gianfredi V. et Al. Association between Daily Pattern of Physical Activity and Depression: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022; 10: 19
14. Nam S. et Al. The sex discrepancy effects of fruit and vegetable intake on pancreatic cancer risk; a large Korean cancer screening cohort study. Digestive and Liver Disease 2021; 54: 365-70
15. Helen H. et Al. Synthesis and Evaluation Biological Activity of Bis-Flavones Imines Ethyl Acetate Derivatives. Biomed Pharmacother. 2024; 179: 117347
16. Brugiapaglia S. et Al. Unlocking the Potential of Bioactive Compounds in Pancreatic Cancer Therapy: A Promising Frontier Biomolecules. 2025; 15: 15(5)
17. Sreenivasa R. Chandana et Al. Risk factors for early-onset pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic literature review. European journal of cancer 2024; 198: 113471
18. Aage Tverdal et Al. Alcohol consumption and incidence of pancreatic cancer. Global Epidemiology 2022; 4: 100078
19. Xianpeng Q. et Al. Dietary Factors and Pancreatic Cancer Risk: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Prospective Observational Studies. Advances in Nutrition 2023; 14: 451-64
20. World Cancer Research Fund 2012, revised 2018
21. Simon MS et Al. Glycemic index, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study and Clinical Trial. Cancer Causes Control 2010; 21: 2129-36
22. Meinhold CL et Al. Available carbohydrates, glycemic load, and pancreatic cancer: is there a link? Am. J. Epidemiol. 2010; 171: 1174-82
23. Gentiluomo M. et Al. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Pancreatic Cancer Risk: A Mendelian Randomization Study. Journal of the Endocrine Society 2024; 8: 1-10
24. Mylena D. B. et Al. Association Between Physical Activity and Pancreatic Cancer Risk and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers 2024; 16: 3594
25. Shuei S et Al. Obesity and Pancreatic Cancer: Recent Progress in Epidemiology, Mechanisms and Bariatric Surgery. Biomedicines 2022; 10: 1284
26. Safiri S et Al. Global, regional, and national burden of cancers attributable to excess body weight in 204 countries and territories, 1990 to 2019 Obesty 2022; 30: 535- 45
27. Aune D et Al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. Ann. Oncol. 2012; 23: 843-52
28. Johansen D et Al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. Cancer Epidemiol. Prev. Biomark. 2010; 19:2307-17
29. Zachary D.Leslie et Al. Influence of prior bariatric surgery on pancreatic cancer stage at presentation and inpatient outcomes. Pancreatology 2025; 1169-75
30. Schauer, D.P et Al. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. Ann. Surg. 2019; 269: 95 -101
31. Winod K.Rustgi et Al. Bariatric Surgery Reduces Cancer Risk in Adults With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe Obesity. Gastroenterology 2021; 161: 171-84

Nutrizione enterale (NE) versus nutrizione parenterale (NP) nel Ca pancreas: indicazioni, limiti e real practice

Coordinatore Dietista: Dott.ssa C. Micunco
Medici Specialisti in Scienza dell'Alimentazione: Dott.sse D. Bonfanti, S. Gervasio, D. Vassallo
Dietisti: Dott. C. Brovia, D. Longoni

Introduzione

È stata condotta una revisione della letteratura scientifica recente con l'obiettivo di analizzare le indicazioni in ambito nutrizionale nel paziente affetto da carcinoma pancreatico. L'attenzione è stata focalizzata sulle strategie di supporto nutrizionale sia mediante integrazione orale (oral nutritional supplements, ONS) sia attraverso nutrizione enterale (NE), con specifico riferimento alle tipologie di miscele impiegate, sia attraverso la nutrizione parenterale (NP).

Supporto nutrizionale nel paziente non chirurgico

La malnutrizione e la perdita di peso sono molto frequenti nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas e molto spesso sono già presenti al momento della diagnosi. Indipendentemente dal calo ponderale il paziente dovrebbe essere sottoposto a screening ed inviato al team nutrizionale per una presa in carico precoce [3] [4].

Il counselling nutrizionale è la prima linea di trattamento nei pazienti oncologici malnutriti o in quelli a rischio nutrizionale, grazie alla sua comprovata efficacia nell'aumentare l'apporto nutrizionale di proteine, calorie e di conseguenza nel migliorare la composizione corporea [2] [3]. L'insufficienza pancreatica esocrina (PEI) può contribuire a peggiorare la malnutrizione; pertanto, la terapia sostitutiva con enzimi pancreatici (PERT) deve essere sempre presa in considerazione anche nel paziente non chirurgico e rivalutata nel decorso di malattia [6]. Alcuni studi evidenziano un'associazione positiva tra prescrizione di PERT e sopravvivenza e qualità di vita [7][8].

La dieta, in generale, deve prevedere un apporto calorico e proteico adeguato ai fabbisogni, non vi è indicazione a diete ipocaloriche o ipolipidiche. È inoltre indicata la riduzione degli apporti totali di fibre e la ripartizione degli alimenti in pasti piccoli e frequenti ad elevato contenuto energetico. I consigli nutrizionali dovrebbero essere personalizzati e non dovrebbero prevedere l'uso di diete alternative [2] [9].

La complessità di questa tipologia di pazienti e il rischio nutrizionale possono rendere necessaria la supplementazione precoce con ONS [4]. Non vi sono indicazioni a scegliere ONS patologia-specifici, ma l'utilizzo di ONS arricchiti con omega 3 è risultato sicuro e ben tollerato nel paziente affetto da Ca pancreas [5]. L'evidenza a favore dell'uso di olio MCT come supporto nutrizionale è limitata. La supplementazione può essere valutata caso per caso laddove altre strategie risultino inefficaci o mal tollerate [5] [13].

L'utilizzo di ONS semielementari non è indicato se non in rari casi di grave malassorbimento non responsivi a PERT e con anoressia persistente [9].

Quando l'alimentazione orale supplementata con ONS non è sufficiente a coprire i fabbisogni (<50% per 5-7 giorni) le principali linee guida concordano che la nutrizione artificiale debba essere avviata tempestivamente [10] [11].

La nutrizione enterale, in assenza di ostruzione intestinale completa o altre controindicazioni che ne vietino l'utilizzo, dovrebbe avere la precedenza sulla nutrizione parenterale (sia come integrazione sia come nutrizione esclusiva), in quanto meglio preserva la funzione della mucosa intestinale e per il minor rischio di complicanze [10] [12]. Ovviamente laddove possibile la nutrizione orale deve essere mantenuta.

Si può affermare che la NE potrebbe in teoria essere preferibile rispetto alla NP a causa dei costi inferiori e delle minori potenziali complicanze [2], ma quest'ultima risulta più tollerabile ed efficace, maggiormente accettata e spesso più accessibile nella pratica clinica [3] [4].

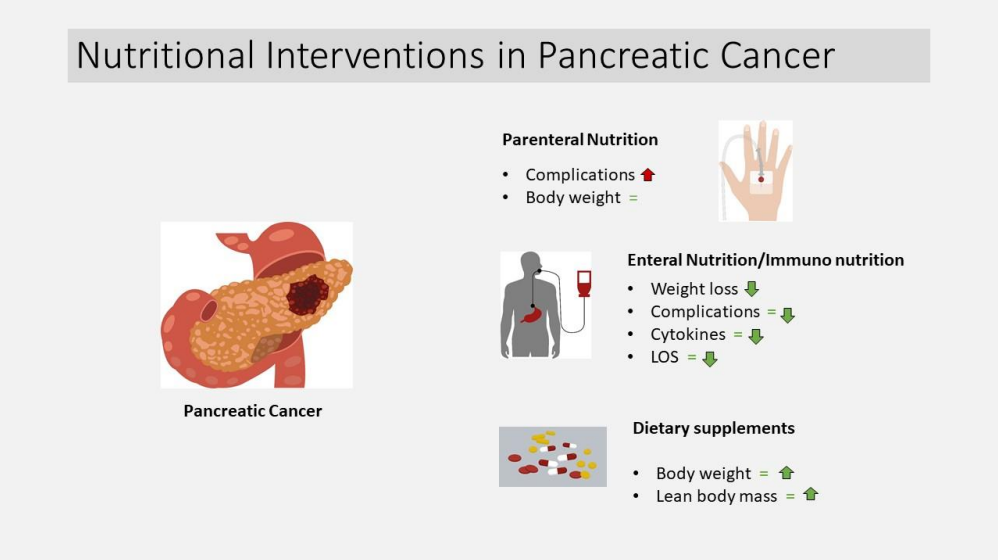


Immagine 1. Nutritional intervention in pancreatic cancer [15].

Paziente chirurgico

Fisiopatologia nella chirurgia pancreatica

La duodenocefalopancreasectomia (o intervento di Whipple) rappresenta la resezione pancreatica più comunemente eseguita nel contesto della patologia maligna. Prevede la rimozione di duodeno, colecisti, tratto biliare comune distale e parte dello stomaco.

La resezione estesa degli organi e la ricostruzione del tratto alimentare che ne conseguono conducono all'inibizione della funzione pancreatica nella maggior parte dei pazienti.

I suoi effetti sulla funzione pancreatica esocrina hanno eziologia multifattoriale. In particolare, ricordiamo [16] [17]:

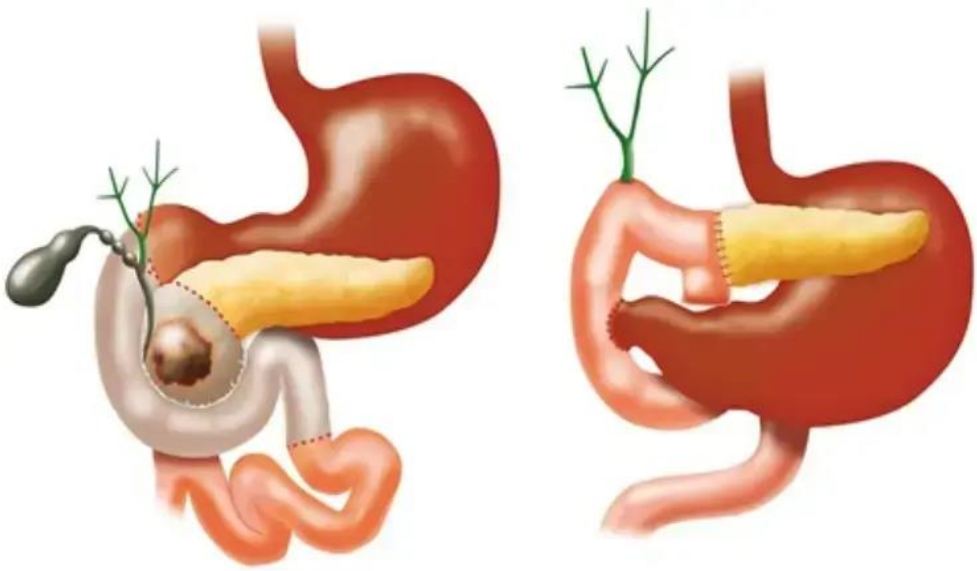
- Conservazione o resezione dell'antro gastrico e del duodeno. La resezione del duodeno, infatti, determina la riduzione dei livelli di secretina, CCK e motilina con conseguente ridotto rilascio di fluidi ricchi in bicarbonato e ridotta attivazione di amilasi, lipasi e tripsinogeno indotta dalle enterochinasi.

- Utilizzo di un'anastomosi con ansa alla Roux che determina un'asincronia del rilascio di enzimi pancreatici. Il digiuno viene infatti anastomizzato al tratto biliare e allo stomaco, mentre il pancreas residuo viene collegato al digiuno e allo stomaco.

- Utilizzo perioperatorio di octreotide che inibisce la secrezione pancreatica

Alterazioni endocrine:

La ragione principale delle alterazioni endocrine che vengono riscontrate sembra essere causata dalla perdita delle cellule enteroendocrine che si trovano nel duodeno e nel digiuno prossimale. La riduzione della massa di beta e alfa cellule delle insule localizzata nella testa del pancreas sembra tuttavia causare solo una minima riduzione delle funzioni endocrine. La resezione del duodeno, al contrario, compromette le relazioni tra il rilascio di ormoni gastrointestinali e la secrezione di insulina, a causa dell'interruzione delle connessioni neurali pancreatico-duodenali e della perdita dei fattori umorali sensibili al vago [16] [17].



Supporto nutrizionale

Per tutti i pazienti candidati a chirurgia, si può valutare la gestione nell'ambito di un programma di Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) [14] [1]. Le raccomandazioni generali sono quelle indicate dalle linee guida ESPEN (Immagine 2) [1].

I punti cardine del periodo peri- e post-operatorio sono i seguenti [1]:

- Immunonutrizione perioperatoria (anche nei 7 giorni post-intervento)
- Monitoraggio glicemico
- Valutazione del ristagno gastrico
- Rialimentazione precoce
- Valutazione periodica della PEI (+ PERT)

La presa in carico nutrizionale dovrebbe essere avviata il più precocemente possibile (entro le 24 ore dall'intervento) nei pazienti stabili [1].

La via orale, se percorribile, è quella da privilegiare adattando la dieta al tipo di intervento e con un avvio graduale.

Nel periodo post-operatorio come indicazioni nutrizionali generali valgono quelle specifiche per patologia già citate [1][9]. In questa tipologia di pazienti va posta particolare attenzione alla valutazione periodica della PEI ed al monitoraggio delle glicemie. Un approccio ancora più cauto e personalizzato va attuato nei pazienti anziani (> 75 anni) [1].

Il cambiamento dell'anatomia a seguito dell'intervento potrebbe portare a carenze di micronutrienti in particolare vitamine liposolubili e minerali quali ferro, zinco e selenio. Per tale motivo l'adeguamento della PERT risulta uno dei punti cardine della terapia. L'integrazione inizialmente è consigliata per os e quando non efficace si può pensare ad altre vie (es. i.m., e.v.) [1] [9]. Il monitoraggio delle vitamine liposolubili è consigliato annualmente [9].

Nel caso di impossibilità all'alimentazione per os per più di 5 giorni o apporti per os inferiori al 50% per più di 7 giorni nel periodo perioperatorio, la NA deve essere immediatamente avviata [1].

In generale per la nutrizione enterale (totale o integrativa) post-operatoria sono indicate formule polimeriche standard [1] non essendoci raccomandazioni esplicite riguardo l'utilizzo di formule semielementari [1] [5]. Non vi sono, al momento, raccomandazioni riguardo l'utilizzo di glutammina [1].

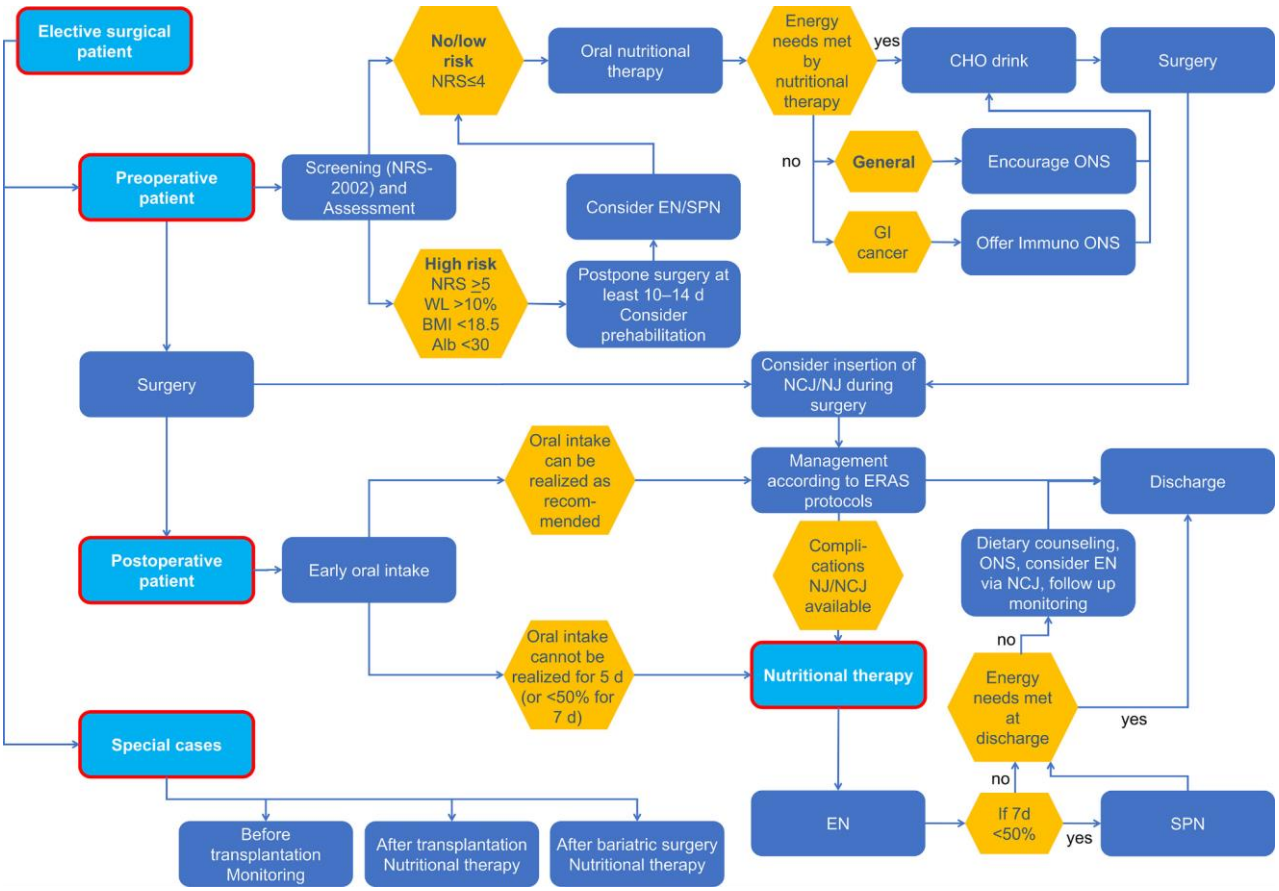


Immagine 2. Nutritional management of elective surgical patients [1].

NE versus NP

Una review sistematica molto recente [18] che ha messo a confronto i differenti tipi di supporto nutrizionale ha evidenziato:

-La nutrizione enterale tramite *digiunostomia,* quando confrontata con la *nutrizione parenterale totale*, risulta in una durata inferiore della degenza ospedaliera, mentre non sembrano esservi differenze nell'insorgenza di fistola pancreatica post-operatoria, nel rallentato svuotamento gastrico e nell'emorragia post - pancreasectomia

- Non sono state evidenziate differenze tra la nutrizione tramite *sonda nasodigiunale* e *nutrizione parenterale totale* per quanto riguarda la durata della degenza, il rallentato svuotamento gastrico e l'emorragia post-operatoria.

- Il confronto tra nutrizione tramite digiunostomia e nutrizione per os non ha mostrato differenze sulla durata della degenza, il ritardato svuotamento gastrico o l'emorragia post pancreasectomia.

Nei pazienti affetti da carcinoma pancreatico sottoposti ad intervento chirurgico la nutrizione enterale post-operatoria tramite digiunostomia o sonda nasodigiunale può essere presa in considerazione come opzione in alternativa alla nutrizione parenterale totale per ridurre la durata della degenza ma senza differenze significative nell'insorgenza delle complicanze maggiori. Nei pazienti con malnutrizione o ad alto rischio nutrizionale si dovrebbe considerare il posizionamento intraoperatorio di un SNJ, di una PEJ o di una digiunostomia per l'alimentazione. Quando l'accesso enterale non è possibile o controindicato, la parenterale rappresenta l'alternativa sicura. Resta fondamentale personalizzare la strategia nutrizionale in base alle condizioni cliniche, alla tolleranza e agli obiettivi di recupero, con un coinvolgimento precoce dello specialista in nutrizione clinica.

Nei pazienti con malnutrizione o ad alto rischio nutrizionale si dovrebbe considerare il posizionamento intraoperatorio di un SNJ, di una PEJ o di una digiunostomia per l'alimentazione.

Cure palliative

Nel carcinoma del pancreas l'integrazione precoce delle cure palliative con i trattamenti oncologici migliora significativamente la qualità della vita e la prognosi.

La gestione ottimale della terapia si fonda su un approccio multidisciplinare e "simultaneo" (Early Palliative Care), che prevede il controllo del dolore, il supporto psicologico, la pianificazione anticipata delle cure e il supporto nutrizionale.

La persona affetta da tumore del pancreas in fase avanzata di malattia spesso presenta sarcopenia, malnutrizione, cachessia e richiede un più stretto coinvolgimento delle cure palliative per il controllo dei sintomi.

In questo contesto la nutrizione artificiale (NA), spesso già attivata nel percorso di cura, può essere proseguita solo quando si prevede un beneficio sulla qualità della vita e il rischio di morire per malnutrizione è più alto di quello dovuto alla progressione del cancro.

È importante utilizzare criteri di selezione che permettano l'identificazione precoce e corretta dei pazienti che possono beneficiare della NA. La NA, infatti, può essere efficace nel prevenire la morte per malnutrizione e nel mantenere e migliorare il performance status, ma dipende dal grado di cachessia rilevata all'inizio della nutrizione artificiale. Sebbene la sopravvivenza media dei pazienti con cachessia refrattaria sia superiore a 6 settimane, il lieve beneficio della NA sul performance status e sulla qualità della vita rende la scelta di iniziare la NA in una fase molto avanzata della malattia una questione più etica che clinica/nutrizionale [19].

L'obiettivo della terapia nutrizionale è garantire l'apporto di nutrienti e liquidi per migliorare la qualità della vita e gli esiti di cura. Quando la cachessia diventa refrattaria, i rischi e gli oneri del supporto nutrizionale artificiale tendono a superare il potenziale beneficio per il paziente.

La NA non dovrebbe essere prescritta di routine in prossimità dello stadio avanzato di malattia, sebbene le linee guida raccomandino di prenderla comunque in considerazione se il tratto gastrointestinale non è funzionante, in assenza di malattia metastatica e se la prognosi è condizionata dallo stato nutrizionale piuttosto che dalla malattia [20].

La decisione di somministrare la NA dovrebbe sempre essere presa individualmente, insieme al paziente, valutandone l'impatto sulla qualità di vita residua [21].

In conclusione, si ribadisce l'utilità dell'attivazione della Early Palliative Care.

Conclusioni

Un supporto nutrizionale tempestivo e adeguato è obbligatorio in tutti i pazienti con carcinoma del pancreas a partire dalle fasi iniziali della malattia. Per garantire la migliore efficacia possibile, è necessaria una gestione multidisciplinare adeguata e tempestiva da parte di professionisti con competenze e formazione specifiche. Gioca un ruolo chiave la terapia enzimatica sostitutiva da considerare come parte integrante del supporto nutrizionale stesso.

Dalla letteratura esaminata si evince che la nutrizione enterale rappresenta, in linea teorica, l'opzione di prima scelta quando vi sia necessità di un supporto nutrizionale; tuttavia, risulta essere in molti casi non facilmente eseguibile nella pratica clinica a causa delle alterazioni fisiopatologiche e funzionali conseguenti alla malattia e all'intervento chirurgico.

Pertanto, un supporto parenterale, totale o integrativo, temporaneo rappresenta spesso l'opzione meglio accettata e realizzabile nella pratica clinica anche durante il trattamento chemioterapico quando l'alimentazione orale non risulta sufficiente.

A prescindere dal tipo di supporto scelto, ciò che è più importante, al fine di migliorare la prognosi del paziente, è che la nutrizione sia avviata precocemente e adeguata ai fabbisogni.

Bibliografia

1. Arved Weimanna, Mihailo Bezarevic, Marco Braga, M. IsabelT.D.Correia, Pamela Funk-Debleds, Luca Gianotti, Chelsia Gillis,Martin Hübner, Jesus Fernando. Inciong, Mohammad Shukri Jahit, Stanislaw Klek, Takayuki Kori, Alessandro Laviano,Olle Ljungqvist, Dileep N.Lobo,Carmelo Loinaz Segurola, Isacco Montroni, B.Ravinder Reddy,Nicole M.Saur, Anna Schweinlin,Han-PingShi, Hiroya Takeuchi, Dan L. Waitzberg, Ola Wallengren, Paul E.Wischmeyer, Dirk Ysebaert, Stephan C. Bischoff. ESPEN guideline on clinical nutrition in surgery–Update2025. ESPEN Guideline Volume 53 p222-261 October 2025
2. Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, et al. Nutritional Support in Cancer Patients: a position paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). J Cancer. 2016; 7: 131-135.
3. Riccardo Caccialanza MD, Federica Lobascio MD, Silvia Brugnatelli MD, Paolo Pedrazzoli MD. Nutritional Support in Pancreatic Cancer. J Cancer. 2020, 8: 1811-1812.
4. J Arends 1, F Strasser 2,3, S Gonella 4,5, TS Solheim 6,7, C Madeddu 8, P Ravasco 9,10,11, L Buonaccorso 12, MAE de van der Schueren 13,14, C Baldwin 15, M Chasen 16,17,18, CI Ripamonti 19; ESMO Guidelines Committee. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Open. 2021 Jun 16;6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092
5. Pires Luciana Bicalho Cevolani, Salaroli Luciane Bresciani, Podesta Olívia Perim Galvão de, Haraguchi Fabiano Kenji, Lopes-Júnior Luís Carlos- Omega-3 Supplementation and Nutritional Status in Patients with Pancreatic Neoplasms: A Systematic Review. Nutrients. 2024 Nov
6. Marco Cintoni, Futura Grassi, Marta Palombaro,Emanuele Rinninella, Gabriele Pulcini, Agnese Di Donato, Lisa Salvatore, Giuseppe Quero, Giampaolo Tortora, Sergio Alfieri, Antonio Gasbarrini and Maria Cristina Mele, Nutritional Interventions during Chemotherapy for Pancreatic Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies, Nutrients 2023, 15(3), 727; https://doi.org/10.3390/nu15030727
7. Domínguez-Muñoz, J.E.; Nieto-Garcia, L.; López-Díaz, J.; Lariño-Noia, J.; Abdulkader, I.; Iglesias-Garcia, J. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective analysis. BMC Cancer 2018, 18, 534.
8. Layer, P.; Kashirskaya, N.; Gubergrits, N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. World J. Gastroenterol. 2019, 25, 2430–2441
9. Whitcomb David C, Buchner Anna M, Forsmark Chris E. Gastroenterology. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. 2023 Nov
10. Conroy T, Ducreux M, et Al. ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of metastatic pancreatic cancer. ESMO Guidelines Committee. 2025 Apr
11. Maurizio Muscaritoli, Jann Arends, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz, Federico Bozzetti, Elisabeth Hütterer, Elizabeth Isenring, Stein Kaasa, Zeljko Krznaric, Barry Laird, Maria Larsson, Alessandro Laviano, Stefan Mühlebach, Line Oldervoll, Paula Ravasco, Tora S. Solheim, Florian Strasser, Marian de van der Schueren, Jean-Charles Preiser, Stephan C. Bischoff. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition 40 (2021) 2898e2913
12. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly E M, Hackert T, Golan T, Prager G, Haustermans K, Vogel A, Ducreux M. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. Nov. 2023
13. Werner Kristin, Küllenberg de Gaudry Daniela, Taylor Lenka A, Keck Tobias, Unger Clemens, Hopt Ulrich T, Massing Ulrich. Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind trial. Lipids in health and disease. June 2017

14. A. Carrato, L. Cerezo, J. Feliu, T. Macarulla, E. Martín-Pérez, R. Vera, J. Álvarez & J. I. Botella-Carretero. Clinical nutrition as part of the treatment pathway of pancreatic cancer patients: an expert consens. Volume 24, 112-126. 2022
15. Aline Emanuel 1, Julia Krampitz 2,3,Friederike Rosenberger 4,5,Sabine Kind 5 and Ingeborg Rötzer 4,6, Nutritional Interventions in Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Cancers* 2022, *14*(9), 2212.
16. Adithya M Pathanki, Joseph A Attard, Elizabeth Bradley, Sarah Powell-Brett, Bobby V M Dasari, John R Isaac, Keith J Roberts, Nikolaos A Chatzizacharia. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management. 2020
17. Hans G. Beger1,3, Benjamin Mayer2 & Bertram Poch3 1c/o University of Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, Ulm, 89081, Germany. Resection of the duodenum causes long-term endocrine and exocrine dysfunction after Whipple procedure for benign tumors- Results of a systematic review and meta analysis
18. Robertson RH, Russell K, Jordan V, Pandanaboyana S, Wu D, Windsor J. Postoperative nutritional support a"er pancreaticoduodenectomy in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2025, Issue 3. Art. No.: CD014792.DOI: 10.1002/14651858.CD014792.pub2.
19. Ruggeri E, Giannantonio M, Agostini F, Ostan R, Pironi L, Pannuti R. Home artificial nutrition in palliative care cancer patients: Impact on survival and performance status. Clin Nutr. 2020 Nov;39(11):3346-3353. doi: 10.1016/j.clnu.2020.02.021. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32143890
20. Vedie AL, Neuzillet C. Pancreatic cancer: best supportive care. Presse Med. 2019;48(3 Pt 2):e175–e85
21. Emanuel A, Rosenberger F, Krampitz J, Decker-Baumann C, Märten A, Jäger D, Rötzer I. Effects of parenteral nutrition + best supportive nutritional care vs. best supportive nutritional care alone on quality of life in patients with pancreatic cancer-a secondary analysis of PANUSCO. Support Care Cancer. 2024 Jun 27;32(7):466. doi: 10.1007/s00520-024-08666-1. PMID: 38935156; PMCID: PMC11211116.

Terapia enzimatica, supplementazione vitaminica e protocolli ERAS in chirurgia pancreatica

Coordinatore Dietista: Dr.ssa E. Lenta
Medici Specialisti in Scienza dell'Alimentazione: Dott.sse E. Agnello, R. Scotto Busato
Dietisti: Dott.sse C. Bianciotto, G. Pasqualini, E. Patrito

1. Applicazione di ERAS, immunonutrizione e preabilitazione nel tumore del pancreas

La diffusione del tumore del pancreas nel mondo è stimata a circa 496000 nuovi casi all'anno con una fascia di età compresa prevalentemente tra 50 e 80 anni.

Nel 2024 sono state stimate circa 13.585 nuove diagnosi di tumore pancreatico in Italia.

Nel 2030 si stima che il tumore del pancreas possa rappresentare la seconda causa di morte per tumore.

La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è dell'11% negli uomini e del 12% nelle donne. Il 40% dei pazienti presenta una patologia localmente avanzata ed il 40% metastatica.

Solo il 15%-20% dei pazienti con tumore adenocarcinoma duttale pancreatico presenta una malattia resecabile chirurgicamente. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico è del 40%.

Diversi studi hanno rilevato che la malnutrizione è presente in quasi il 70% dei casi di tumori gastrointestinali superiori in grado di influenzare negativamente la prognosi. Per il tumore al pancreas la percentuale di pazienti che manifestano perdita di peso alla diagnosi e nel corso delle terapie è maggiore dell'80%, arrivando a sviluppare anche forme gravi di cachessia.

Per i pazienti sottoposti a interventi chirurgici oncologici, la malnutrizione è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di complicazioni, che influenza la durata e i costi del ricovero ospedaliero ed è associata ad un aumento della mortalità.

È stato stimato che circa il 40% dei pazienti al momento dell'intervento chirurgico manifestavano un quadro di cachessia con valori inferiori alla norma di emoglobina, albumina, proteine totali; inoltre, ormai è noto che la cachessia non dipende dalle dimensioni del tumore

Nonostante i ben consolidati benefici del protocollo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), come il recupero funzionale, una minore incidenza di complicanze post-operatorie, la riduzione dei tempi di degenza, i costi ospedalieri ridotti e l'aumento della soddisfazione del paziente, esso risulta ancora implementato in modo graduale e non uniforme tra i vari centri.

ERAS è un percorso multimodale basato sulle evidenze cliniche (EBM) volto ad attenuare lo stress chirurgico, cercando di mantenere l'omeostasi corporea al fine di consentire una rapida ripresa post-operatoria del paziente sottoposto a chirurgia maggiore.

I principi fondamentali del protocollo ERAS sono:

- controllo ottimale del dolore con un approccio multimodale;
- tecniche chirurgiche mininvasive;
- prehabilitation, counselling preoperatorio e riabilitazione post-operatoria precoce

Il termine preabilitazione definisce un programma che include una serie di interventi prericovero da iniziare 3-6 settimane prima dell'intervento chirurgico con l'obiettivo di migliorare la composizione corporea e prestazioni fisiche, riducendo la morbilità correlata all'intervento chirurgico e facilitando il recupero del paziente.

La preabilitazione supervisionata somministrata da un team specialistico dovrebbe essere presa in considerazione per pazienti con alto rischio di esiti chirurgici avversi, che possono includere pazienti con malnutrizione grave, anziani con punteggio III/IV della American Society of Anesthesiologists, test di camminata di sei minuti <400 m o soglia anaerobica preoperatoria ≤11,1 ml/kg/min (come determinato dai test cardiopolmonari di esercizio).

L'intensità dei servizi di preabilitazione dovrebbe essere stratificata per rischio, variando in base alla gravità dei deficit identificati.

Per quel che riguarda nello specifico i pazienti che sono sottoposti a duodenopancreasectomia, la preabilitazione è fortemente raccomandata dalle recenti linee guida ERAS per la cura perioperatoria con un livello di evidenza moderato. Tuttavia, non vi è ancora una raccomandazione globale della preabilitazione prima della chirurgia del tumore pancreatico per la debole evidenza di un'associazione diretta tra preabilitazione e miglioramento degli esiti perioperatori ed il rischio di un potenziale ritardo dell'intervento chirurgico.

Dal punto di vista metabolico e nutrizionale, gli aspetti chiave della cura perioperatoria includono:

a) l'integrazione della nutrizione nella gestione complessiva del paziente,

b) l'evitamento di lunghi periodi di digiuno preoperatorio

c) la ripresa dell'alimentazione orale il prima possibile dopo l'intervento

d) l'inizio della terapia nutrizionale precoce, non appena si manifesta un rischio nutrizionale

e) il controllo metabolico, ad esempio della glicemia

f) riduzione dei fattori che aggravano il catabolismo legato allo stress o compromettono la funzione gastrointestinale,

g) riduzione del tempo di utilizzo di agenti paralizzanti nel periodo post-operatorio,

h) mobilitazione precoce per facilitare la sintesi proteica e la funzione muscolare

1.2 Screening nutrizionale

Gli interventi chirurgici del pancreas determinano alterazioni metaboliche che compromettono lo stato nutrizionale e incrementano l'incidenza di complicanze post-operatorie e di mortalità.

La precoce presa in carico nutrizionale diventa quindi fondamentale per contribuire a migliorare l'outcome clinico dei pazienti.

Un punto critico di questo processo riguarda la somministrazione del test di screening del rischio di malnutrizione, in quanto non c'è un consenso universale su quale test utilizzare.

Le linee guida ESPEN in ambito oncologico raccomandano l'uso dei seguenti test di screening validati:

- NRS-2002
- MUST
- MST
- MNA-SF

La Rete Oncologica ha individuato nel MST il test di screening da somministrare precocemente già a livello di CAS (Centro Assistenza e Servizi) da parte dell'infermiere. Per i pazienti con uno score che correla con rischio di malnutrizione o franca malnutrizione (MST >=2) è indicata una valutazione dietistica.

Secondo le linee guida ESPEN, nei pazienti candidati a chirurgia, è raccomandato l'uso del test NRS-2002 durante il prericovero e all'ingresso del paziente in ospedale (entro 24-48 ore dal ricovero); il test deve essere ripetuto 1 volta alla settimana.

Secondo le linee guida ESPEN nei pazienti con rischio nutrizionale severo è raccomandato ritardare l'intervento chirurgico elettivo di 7-14 giorni al fine di massimizzare la risposta dell'intervento nutrizionale.

Inoltre, indipendentemente dallo stato nutrizionale, qualora i pazienti non riuscissero a soddisfare i fabbisogni nutrizionali con l'alimentazione spontanea orale (intake > 50 % dei fabbisogni) si raccomandano i supplementi nutrizionali orali (ONS).

Nei pazienti malnutriti in elezione è opportuno considerare anche la possibilità di avviare la Nutrizione Artificiale (NA) preoperatoria. Tale valutazione deve essere attentamente esaminata caso per caso.

Le evidenze attuali suggeriscono che qualora la NA debba essere presa in considerazione, la Nutrizione Enterale (NE) è preferibile alla Nutrizione Parenterale (NP), la quale dovrebbe essere praticata qualora la via enterale non fosse fruibile. Tuttavia, nella pratica clinica, in questi casi, spesso vengono attuati interventi di NP.

1.3 Immunonutrizione e carico orale di zuccheri

Nell'ambito del protocollo ERAS, l'intervento dietistico preoperatorio, oltre al counselling nutrizionale personalizzato contempla anche l'immunonutrizione orale / enterale, che consiste nell'utilizzo di specifici nutrienti (arginina, nucleotidi e acidi grassi omega-3) nel tentativo di modulare il sistema immunitario e la risposta infiammatoria, con l'obiettivo di ottenere benefici clinici nel trattamento di una condizione patologica.

Al momento non sono disponibili dati specifici sulla quantità necessaria di ciascun nutriente per poter ottenere l'effetto benefico ma risulta fondamentale la sinergia tra di essi.

L'integrazione con immunonutrizione gioca un ruolo chiave nei pazienti sottoposti a chirurgia pancreatica in quanto non solo fornisce un supporto calorico ma migliora l'immunità cellulare e umorale, modula l'infiammazione e fornisce supporto metabolico con effetti potenzialmente rilevanti sugli esiti clinici.

Gli studi ad oggi disponibili supportano un ruolo positivo dell'immunonutrizione preoperatoria nei pazienti sottoposti a DCP. Il beneficio dell'immunonutrizione può impiegare fino a 7 giorni per manifestarsi.

I dati di letteratura attualmente disponibili non riscontrano alcun effetto aggiuntivo significativo dell'immunonutrizione perioperatoria rispetto all'immunonutrizione preoperatoria sull'immunità post-operatoria e sulle complicanze infettive nei pazienti sottoposti a DCP.

Le Linee Guida del protocollo ERAS sul pancreas del 2012 suggerivano di considerare l'immunonutrizione per 5-7 giorni nel periodo perioperatorio, tuttavia, l'uso perioperatorio dell'immunonutrizione nei pazienti sottoposti a DCP non è stato raccomandato dalle Linee Guida ERAS aggiornate al 2019 a causa dell'eterogeneità e della scarsità degli studi disponibili.

Studi successivi alle Linee Guida ERAS 2019 parlano di possibili benefici che tuttavia devono essere ulteriormente approfonditi.

I prodotti attualmente prescrivibili in Regione Piemonte per l'immunonutrizione presentano le seguenti caratteristiche:

- Volume: tra 200 e 237 ml/brick
- Arginina: tra 2,1 e 4,2 g/brick
- Omega-3: tra 1,4 e 1,5 g/brick
- RNA: tra 0,4 e 0,43 g/brick

Altro cardine fondamentale del protocollo ERAS riguarda il fatto che, diversamente dall'approccio chirurgico tradizionale che prevede un digiuno prolungato sia nella fase pre che post-operatoria, non prevede nessuna restrizione alimentare fino a 6 ore prima dell'intervento ed è possibile assumere liquidi chiari fino a 2 ore prima dell'anestesia.

Secondo le Linee Guida del Protocollo ERAS sul pancreas del 2019 e secondo le Linee Guida ESPEN 2025 il carico di carboidrati è sicuro e con effetti benefici come il miglioramento dell'insulino resistenza e della disidratazione. Tuttavia, un effetto significativo sulle complicanze post-operatorie deve essere ancora dimostrato. È raccomandata la somministrazione di una bevanda preoperatoria a base di maltodestrine nella quantità di 800 ml la sera prima dell'intervento (contenenti 100 g di maltodestrine in totale) e 400 ml fino a 2 ore prima dell'intervento (contenenti 50 g di maltodestrine in totale).

1.4 Rialimentazione post-operatoria

La pancreaticoduodenectomia comporta modifiche specifiche e peculiari dell'apparato digerente e il mantenimento di un adeguato stato nutrizionale (ottimizzando gli esiti clinici e consentendo il ritorno a una normale alimentazione) rappresenta una sfida nei pazienti oncologici sottoposti a un intervento chirurgico maggiore.

L'obiettivo nutrizionale deve essere:

- prevenire la malnutrizione;
- favorire il recupero post-operatorio;
- mantenere un adeguato controllo glicemico;
- sostenere eventuali trattamenti oncologici successivi.

1.4.1 Modalità di rialimentazione (orale, enterale, parenterale)

La malnutrizione costituisce un fattore di rischio dopo pancreaticoduodenectomia, sia per la complessità dell'intervento sia per l'elevata frequenza di complicanze post-operatorie. Dopo l'operazione, i pazienti possono essere nutriti per via orale, enterale o parenterale. L'alimentazione orale può iniziare con liquidi e progredire gradualmente fino ai cibi solidi, oppure essere lasciata libera (*ad libitum*). La nutrizione enterale può essere somministrata tramite sondino naso-digiunale o tramite digiunostomia. La nutrizione parenterale può essere erogata attraverso un accesso venoso centrale o periferico e può fornire un supporto nutrizionale completo (nutrizione parenterale totale, TPN) oppure supplementare. Da una revisione sistematica recente, è emerso che rispetto alla nutrizione parenterale, la nutrizione enterale mediante **digiunostomia** probabilmente riduce la durata del ricovero ospedaliero di 1,6 giorni e non sembra modificare l'incidenza delle complicanze post-operatorie. Rispetto alla nutrizione parenterale, la nutrizione enterale tramite **sondino naso-digiunale** non sembra influenzare né il tasso di complicanze né la durata della degenza. Confrontando la digiunostomia con l'alimentazione orale, non emergono differenze chiare nelle complicanze post-operatorie o nella lunghezza del ricovero, ma le prove disponibili sono molto incerte.

ESPEN raccomanda di valutare l'avvio di una NE precoce (entro 24 ore dall'intervento) nei pazienti in cui non è possibile iniziare la nutrizione orale precoce e nei quali l'assunzione orale sarà inadeguata (< 50% dei fabbisogni) per più di 7 giorni.

Nella pratica clinica generalmente il paziente riprende ad alimentarsi per os, secondo l'indicazione del chirurgo.

1.4.2 Gestione delle disfunzioni d'organo

L'intervento nutrizionale deve essere adattato in base al tipo di intervento eseguito e, di conseguenza, alle eventuali disfunzioni d'organo che insorgono.

- ***Disfunzione endocrina***

La pancreatectomia comporta frequentemente una disfunzione endocrina, come il **diabete mellito di nuova insorgenza (NODM, New-Onset Diabetes Mellitus)**.

L'incidenza complessiva del **diabete mellito di nuova insorgenza (NODM)** è risultata pari al **24,5%**. In particolare:

- nel gruppo sottoposto a **pancreaticoduodenectomia (PD)** l'incidenza è stata del **23,2%**;
- nel gruppo sottoposto a **pancreatectomia distale (DP)** l'incidenza è stata del **26,3%**.

I fattori associati a un rischio più elevato di sviluppare NODM sono risultati:

- età avanzata;
- indice di massa corporea (**BMI**) elevato;
- iperglicemia preoperatoria;

- valori elevati di **HbA1c** prima dell'intervento;
- presenza di pancreatite cronica preesistente;
- ridotto volume del pancreas residuo;
- complicanze post-operatorie.

La scelta del supporto nutrizionale più indicato deve tenere conto di questa disfunzione, scegliendo un'alimentazione a ridotto contenuto di zuccheri semplici o, nel caso di nutrizione artificiale, di supplementi nutrizionali orali o miscele a ridotto contenuto di zuccheri semplici.

- *Disfunzione esocrina*

L'insufficienza pancreatica esocrina è comune nell'adenocarcinoma duttale del pancreas. Se non trattata o sotto trattata aggrava la perdita di peso, la sarcopenia, le carenze di micronutrienti e la malnutrizione.

A differenza dei carboidrati e delle proteine, che possono essere digeriti rispettivamente da amilasi salivari e pepsina gastrica, la digestione dei grassi dipende quasi esclusivamente dalla produzione di enzimi pancreatici. L'istologia tumorale, la localizzazione del tumore e le modalità di trattamento impattano sui tassi di prevalenza. Una metanalisi di Iglesia et al ha identificato una prevalenza più elevata di insufficienza pancreatica esocrina nei tumori della testa 56% rispetto a quelli della coda 32% del pancreas. In particolare, tra gli individui che si sottopongono a resezione pancreatica che coinvolge la testa del pancreas il rischio di insufficienza esocrina è particolarmente aumentato. L'incidenza di insufficienza esocrina varia dopo pancreaticoduodenectomia rispetto alla pancreasectomia distale. In generale la prevalenza di insufficienza esocrina pancreatica è del 72% tuttavia la mancanza di un test diagnostico gold standard può portare ad una sotto diagnosi.

La terapia nutrizionale per affrontare il malassorbimento dei grassi e la malnutrizione include indicazioni dietetiche associate o meno all'uso di ONS, la nutrizione enterale o parenterale.

Il trattamento dietetico si basa sul prevedere numerosi pasti di piccolo volume, dove il fabbisogno in grassi sarà ripartito in sei o più pasti garantendo il soddisfacimento del fabbisogno calorico. Un'alimentazione frazionata in numerosi pasti migliora il contatto con gli enzimi digestivi e favorisce ulteriormente l'incorporazione dei grassi alimentari nelle micelle.

Non è invece indicata una restrizione lipidica, che può aggravare la perdita di peso e la malnutrizione.

Per migliorare la sintomatologia può essere utile ricorrere all'uso di olio MCT poiché non sono richiesti gli enzimi biliari o pancreatici per la loro digestione e l'assorbimento avviene nel circolo portale.

Per garantire una migliore tolleranza la dose raccomandata come olio supplementare è 15-30 ml per pasto; è importante non superare i 100 ml al giorno, poiché un consumo eccessivo può aumentare l'intolleranza gastrointestinale aumentando crampi, flatulenza, gonfiore e diarrea.

La dose giornaliera dovrà essere divisa tra ogni pasto compresi gli spuntini.

Si ricorda che qualora l'olio MCT venga somministrato tramite sondino è importante assicurarsi di lavare accuratamente la sonda prima e dopo la somministrazione con 30-60 ml di acqua.

L'olio MCT non può essere consumato come unica fonte di grassi poiché aumenta il rischio di carenza di acidi grassi essenziali che sono tutti LCT.

Quando è previsto l'uso di ONS la scelta del prodotto in presenza di insufficienza esocrina pancreatica e malassorbimento dei grassi deve considerare la miscela lipidica impiegata, l'osmolarità e il contenuto di fibre.

Gli ONS parzialmente idrolizzati forniscono proteine sotto forma di dipeptidi e tripeptidi e comunemente includono MCT come componenti della miscela lipidica per favorire l'assorbimento dei nutrienti.

Tuttavia, man mano che le proteine vengono idrolizzate, l'osmolarità della miscela aumenta, il che rappresenta un ostacolo all'assorbimento. In alcune persone gli ONS con osmolarità >285 mOsm/L contribuiscono alla diarrea e al ritardo nello svuotamento gastrico.

Le fibre alimentari sono implicate come possibile contributo alla riduzione dell'attività enzimatica pancreatica se assunte in quantità >25 g/die. Tuttavia, l'impatto del contenuto di fibre negli ONS sull'insufficienza esocrina non è noto. Le caratteristiche delle fibre probabilmente influenzano la tolleranza, quelle fermentabili e poco solubili sono quelle di più difficile tolleranza.

Il clinico dovrà considerare attentamente l'effetto sui sintomi per scegliere in modo adeguato la miscela migliore.

Qualora sia richiesta una nutrizione enterale sarà importante considerare l'uso di miscele con una proporzione maggiore di MCT rispetto agli LCT.

Dunque, è fondamentale pianificare una rivalutazione regolare dello stato nutrizionale durante la degenza in ospedale offrendo un counselling dietistico personalizzato volto a educare e ad adeguare l'alimentazione alle nuove capacità anatomico-funzionali del tratto gastrointestinale e prevenire o modulare le diverse sintomatologie che possono insorgere nel primo periodo post-operatorio e, se necessario, la continuazione della terapia di supporto nutrizionale in ambito extra ospedaliero.

Nel post-operatorio possono verificarsi complicanze nutrizionali, pertanto è necessario programmare un follow-up ambulatoriale per questi pazienti fino a normalizzazione delle eventuali complicanze.

2. Deficit di micronutrienti dopo pancreasectomia per tumore pancreatico

In seguito a duodenocefalopancreasectomia si riduce la capacità assorbitiva dell'intestino tenue prossimale con riduzione dell'assorbimento dei nutrienti. Interviene inoltre una maldigestione secondaria a insufficienza pancreatica esocrina, che può generare una diarrea osmotica, che riduce ulteriormente l'assorbimento.

La maldigestione dei grassi induce nei pazienti un malassorbimento delle vitamine liposolubili e questo può peggiorare a causa dell'atrofia del pancreas residuo che si può verificare nel tempo.

I segni e sintomi di deficit di micronutrienti non sono sempre evidenti e possono necessitare di una valutazione clinica approfondita. Per esempio, un quadro di osteoporosi, associato a deficit di vitamine D, B12 e K, rame, zinco, manganese, fluoro e boro, può essere messo in evidenza solo con la densitometria ossea o manifestarsi quando il paziente ha una frattura da trauma a basso impatto. Altri segni di deficit dei micronutrienti sono la ritardata guarigione delle ferite o disfunzioni immunitarie, che possono avere genesi multifattoriale e quindi non è facile identificare una causa nutrizionale.

2.2 Sintomi da carenza di micronutrienti:

Vitamina A: ipovisione notturna, anemia

Vitamina D*:* stanchezza, osteopenia, iperparatiroidismo

Vitamina E: miopatia, polineuropatia, neuropatia periferica, disturbi dell'equilibrio e della coordinazione

Vitamina K: alterazione della coagulazione

Vitamine del gruppo B:

- Tiamina: apatia, perdita di memoria a breve termine, confusione, encefalopatia di Wernicke Korsakoff, beri-beri (edema, alterazione dell'andatura, insufficienza cardiaca congestizia)
- Folina: anemia megaloblastica, glossite, pancitopenia, depressione, psicosi, anoressia, stanchezza
- Vitamina B12: anemia, trombocitopenia, neuropatia periferica, vertigine, irritabilità, psicosi, demenza, glossite, stanchezza
- Riboflavina: glossite; stomatite angolare; prurito agli occhi; fotofobia; anemia normocitica; dermatite seborroica al volto, al tronco e allo scroto
- Niacina: pellagra (diarrea, dermatite, demenza)
- Acido pantotenico: ipotensione posturale, tachicardia, intorpidimento /bruciore alle mani, estrema stanchezza, irritabilità

- Piridossina: glossite, anemia microcitica, confusione, convulsioni, stomatite angolare, depressione
- Biotina: dermatite, alopecia, atassia

Elementi traccia:

- Ferro: sensazione di freddo, dispnea da sforzo, vertigine posturale
- Calcio: deficit lieve: iperparatiroidismo, demineralizzazione ossea; deficit severo: tetania
- Rame: sintomi acuti: aritmia, mieloneuropatia, rallentata guarigione delle ferite; sintomi cronici: anemia microcitica, neutropenia, osteoporosi, depigmentazione dei capelli
- Magnesio: atassia, convulsioni, aritmia, demineralizzazione ossea ed ipokaliemia secondaria
- Selenio: debolezza, cardiomiopatia, alterazioni cutanee, artrite reumatica
- Zinco: glossite, alopecia, distrofia ungueale, ritardata guarigione delle ferite, ridotta funzione immunitaria, fotofobia, diarrea, ipogeusia, acrodermatite acquisita enteropatica

2.3 Algoritmo di gestione dei deficit di micronutrienti in caso di duodeno – pancreasectomia

Dopo duodenocefalopancreasectomia

▼

Supplementazione routinaria con multivitaminici e minerali,

calcio (800 mg) e vitamina D (20 µg)

▼

Screening biochimico annuale e revisione clinica;

ripetere annualmente se i risultati sono normali

▼ ▼

Deplezione biochimica identificata

▼

Valutazione clinica delle carenze

Carenza clinica identificata

▼

L'urgenza dipende dalle manifestazioni cliniche e dal nutriente coinvolto.

Calcio e magnesio possono richiedere trattamento EV e controlli ematici quotidiani

▼

Iniziare la supplementazione

▼ ▼

Rivalutazione a 3 mesi

Iniziare/Aumentare la supplementazione

Elementi di ogni valutazione nutrizionale:

- Identificazione e trattamento della malnutrizione proteico-energetica
- Valutare il malassorbimento e ottimizzare la terapia enzimatica pancreatica
- Garantire un adeguato apporto di micronutrienti

In caso di deplezione persistente: Rivalutazione ogni 3 mesi con eventuale aumento della dose.

La deplezione di micronutrienti è comune dopo PD ma un vero stato di deficit appare raramente.

Tuttavia, non ci sono in letteratura studi su ampia scala che identifichino il reale tasso di incidenza.

Inoltre, segni e sintomi sono diversi e possono essere associati ad altre condizioni o possono essere gestiti come parte di un trattamento generale della malnutrizione, risultando in questo modo sottostimati.

La deplezione di ferro e l'anemia sono comunemente citate in letteratura e quindi **la carenza di ferro deve essere ricercata regolarmente.**

La deplezione di vitamina D è anche comune e ad essa si combina la carenza di calcio e di magnesio, associate a maggior incidenza di frattura, per cui è indicata la supplementazione di calcio e di vitamina D.

La carenza di zinco dovrebbe essere ricercata routinariamente perché è comune anche se si manifesta solo in stati di grave malnutrizione e in regioni dove non viene applicata la supplementazione routinaria con PERT.

Il deficit di rame è raro ma siccome è possibile dosarlo contemporaneamente allo zinco merita farlo.

Invece, considerati i costi elevati dei dosaggi di vitamine A, E, K e B e del selenio, si dovrebbe adottare un approccio pragmatico di sorveglianza del loro stato, con valutazione annuale di tutti i pazienti e revisione clinica di segni e sintomi, oltre a dosaggio biochimico di ferro, zinco, vitamina D, livelli di emoglobina, PTH e densitometria ossea.

Questo dovrebbe essere sufficiente ad aiutare la diagnosi precoce in caso di manifestazioni cliniche.

Nei casi di concomitante stato di malnutrizione o di scarsa aderenza alla PERT, è raccomandata una valutazione più ampia e più frequente.

Sebbene non vi siano dati su pazienti con malattia maligna attiva, si dovrebbe adottare un approccio pragmatico considerando routinaria solo la valutazione di quei nutrienti la cui carenza può avere un impatto immediato sulla qualità di vita. Pertanto, è raccomandato lo screening biochimico per l'anemia mentre altri deficit vanno indagati solo se sospetti.

Bisogna attendere altri lavori in letteratura che indaghino la reale incidenza di carenza e l'ottimizzazione della terapia per garantire la prevenzione dei deficit tramite uno screening routinario e il pronto trattamento delle carenze.

Proposta per la frequenza della valutazione dei micronutrienti nei pazienti dopo pancreaticoduodenectomia:

	Pazienti che sono nutrizionalmente sani e assumono PERT	**Pazienti malnutriti o che non assumono/non aderiscono alla PERT**	**Pazienti con neoplasie attive nonostante il trattamento**
Screening per l'anemia: emoglobina, esami sul ferro, ferritina	Annualmente	Ogni 6 mesi	Ogni 3–6 mesi
Salute delle ossa: vitamina D e ormone paratiroideo	Annualmente	Ogni 6 mesi	N/A
Densità ossea:	Ogni 3–5 anni a partire da 12 mesi dopo l'intervento	Ogni 3–5 anni a partire da 12 mesi dopo l'intervento	N/A
Zinco e rame	Annualmente	Annualmente	N/A
Marcatori di infiammazione/valutazione delle variabili di confusione: livello di CRP, test di funzionalità epatica, livello di albumina sierica	Annualmente	Ogni 6 mesi	Ogni 3 mesi
Altri oligoelementi: selenio, magnesio	Non è richiesto a meno che non si sospettino segni clinici di carenza	Annualmente	Testare i sintomi clinici

Altre vitamine liposolubili: vitamine A ed E	Non è richiesto a meno che non si sospettino segni clinici di carenza	Annualmente	Testare i sintomi clinici
Coagulazione: vitamina K/pannello di coagulazione	Non è richiesto a meno che non si sospettino segni clinici di carenza	Annualmente	Non è richiesto a meno che non si sospettino segni clinici di carenza
Vitamine del gruppo B	Non è richiesto a meno che non si sospettino segni clinici di carenza	Non è richiesto a meno che non si sospettino segni clinici di carenza	Non è richiesto a meno che non si sospettino segni clinici di carenza

Abbreviazioni: CRP, proteina C-reattiva; N/A, non applicabile; PERT, terapia sostitutiva enzimatica pancreatica.

3. Terapia enzimatica sostitutiva pancreatica (PERT)

L'insufficienza esocrina pancreatica (PEI) è una condizione clinica caratterizzata da una ridotta secrezione pancreatica esocrina e/o da una ridotta attività intraluminale degli enzimi pancreatici al di sotto della soglia necessaria a garantire la normale digestione dei nutrienti, determinando malassorbimento e la conseguente comparsa di sintomi intestinali e carenze nutrizionali.

Tra le cause più frequenti della riduzione enzimatica si annoverano la perdita di tessuto pancreatico esocrino funzionale, l'ostruzione dei dotti pancreatici e una ridotta stimolazione della secrezione pancreatica.

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, la prevalenza della PEI varia considerevolmente in base alla tipologia di intervento: si attesta al 100% dopo una pancreasectomia totale, al 90% dopo duodenopancreasectomia mentre può variare dal 10% all'80% in seguito a una pancreasectomia distale o centrale. In caso di pancreasectomia totale, non è richiesta alcuna conferma diagnostica per la PEI, mentre per la duodenopancreasectomia il test dell'elastasi fecale non è adatto. Al momento non esiste un approccio universalmente accettato per diagnosticare la PEI dopo la chirurgia pancreatica.

Indipendentemente dall'eziologia della PEI, le manifestazioni cliniche principali sono rappresentate dai disturbi gastrointestinali e dai deficit nutrizionali. I sintomi intestinali comprendono diarrea, steatorrea, gonfiore, crampi addominali e flatulenza. Le carenze nutrizionali possono associarsi a calo ponderale, osteoporosi e sarcopenia

La terapia enzimatica sostitutiva (PERT) costituisce il trattamento cardine di questa condizione, poiché influisce positivamente sul peso corporeo, sullo stato nutrizionale, sulla sintomatologia e sulla qualità di vita dei pazienti.

Nei soggetti adulti, la somministrazione di una dose minima di 40.000–50.000 unità di lipasi in corrispondenza dei pasti principali e della metà (20.000–25.000 unità), in concomitanza degli spuntini, si è dimostrata efficace. Tuttavia, alcune linee guida suggeriscono di iniziare con un dosaggio inferiore, pari a 25.000–40.000 unità di lipasi per pasto. Un dosaggio iniziale più elevato di PERT si è invece rivelato efficace nei pazienti con PEI grave, come coloro che hanno subito una duodenopancreasectomia.

Nella steatorrea refrattaria, nonostante l'aderenza, l'aumento a 75.000–100.000 U lipasi per pasto è ragionevole, associato ad una revisione strutturata di altri fattori modificabili (es. grassi alimentari e fibre in eccesso, SIBO).

Le più recenti linee guida ESPEN 2024 sulla pancreatite cronica non stabiliscono un limite massimo di dosaggio, dato che gli enzimi pancreatici assunti in eccesso rispetto al fabbisogno vengono semplicemente eliminati attraverso le feci. Infine, per garantire un'adeguata miscelazione con il chimo, gli enzimi pancreatici devono essere assunti durante il pasto.

La PERT viene somministrata per via orale, le formulazioni sono progettate per resistere all'acidità gastrica e rilasciare il loro contenuto enzimatico nell'intestino tenue a un pH ≥ 5,5.

Quando si sospetta un pH intraduodenale basso (ad esempio: rapido svuotamento gastrico, anatomia post-chirurgica) o quando i target clinici non sono soddisfatti con dosaggio adeguato può essere prescritta terapia con PPI; tuttavia, le evidenze di un effetto favorevole dei PPI sono contrastanti.

Nei pazienti affetti da disfagia, la somministrazione degli enzimi pancreatici può avvenire aprendo le capsule e mescolando i granuli gastroresistenti con alimenti acidi a consistenza cremosa.

Negli USA è autorizzata una formulazione in cartucce di lipasi per idrolizzare i trigliceridi nella formula enterale al momento dell'alimentazione. L'idrolisi dei grassi avviene mentre la formula scorre attraverso la cartuccia, fornendo acidi grassi liberi nel tratto digestivo che vengono facilmente assorbiti.

Un approccio multidisciplinare (oncologi, dietista, dietologo, gastroenterologo, chirurgo, infermiere esperto) è raccomandato poiché consente un precoce riconoscimento dei sintomi e un trattamento personalizzato durante tutto il follow-up del paziente.

4. Conclusioni e take-home messages

- Un approccio integrato ERAS + prehabilitation + supporto nutrizionale precoce migliora la prognosi e la qualità di vita nei pazienti con tumore del pancreas. Nello specifico nei pazienti che sono sottoposti a duodenopancreasectomia la preabilitazione è fortemente raccomandata dalle recenti linee guida ERAS con un livello di evidenza moderato.
- Screening tempestivo: effettuare MUST o NRS-2002 già in fase preoperatoria (idealmente al CAS), da parte di personale formato (OSS, infermiere o medico). La maggior parte dei pazienti con tumori del pancreas presenta deficit nutrizionali già alla diagnosi, che peggiorano prognosi e decorso post-operatorio.
- Immunonutrizione preoperatoria e carico orale di zuccheri: prevede l'uso di nutrienti immunomodulanti (arginina, nucleotidi, omega-3) nei 5-7 giorni pre-intervento. Le Linee guida ERAS aggiornate al 2019 non raccomandano l'impiego di immunonutrizione, tuttavia, studi clinici successivi suggeriscono un ruolo positivo nei pazienti sottoposti a DCP. Ulteriori studi sono necessari per confermare tali effetti benefici. I dati di letteratura attualmente disponibili non riscontrano alcun effetto aggiuntivo significativo dell'immunonutrizione **perioperatoria** vs **preoperatoria** sull'immunità post-operatoria e sulle complicanze infettive nei pazienti sottoposti a DCP.
    - Al momento non sono disponibili dati specifici sulla quantità necessaria di ciascun nutriente per poter ottenere l'effetto benefico, né indicazioni univoche per la prescrizione degli ONS immunomodulanti.
    - Le Linee Guida ERAS aggiornate al 2019 raccomandano il carico glucidico preoperatorio.
- Rialimentazione post-operatoria: nella pratica clinica generalmente il paziente riprende ad alimentarsi per os, secondo l'indicazione del chirurgo. L'alimentazione dovrebbe essere ripresa precocemente, qualora non fosse possibile le linee guida ESPEN raccomandano di valutare l'avvio di una NE precoce (entro 24 ore dall'intervento) nei pazienti in cui non è possibile iniziare la nutrizione orale precoce e nei quali l'assunzione orale sarà inadeguata (< 50% dei fabbisogni) per più di 7 giorni.
- L'intervento nutrizionale deve essere adattato in base al tipo di intervento eseguito e, di conseguenza, alle eventuali disfunzioni d'organo che insorgono (diabete mellito di nuova insorgenza, insufficienza esocrina pancreatica).
- La deplezione di micronutrienti è comune dopo PD ma un vero stato di deficit appare raramente. Non ci sono in letteratura studi su ampia scala che identifichino il reale tasso di incidenza. Inoltre, segni e sintomi sono diversi e possono essere associati ad altre condizioni o possono essere gestiti come parte di un trattamento generale della malnutrizione, risultando in questo modo sottostimati.
- Si dovrebbe adottare un approccio pragmatico considerando routinaria solo la valutazione di quei nutrienti la cui carenza può avere un impatto immediato sulla qualità di vita. Pertanto, è raccomandato lo screening biochimico per l'anemia, mentre altri deficit vanno indagati solo se sospetti.
- L'insufficienza esocrina pancreatica (PEI) è una condizione clinica caratterizzata da una ridotta secrezione pancreatica esocrina e/o da una ridotta attività intraluminale degli enzimi pancreatici che determina malassorbimento e la conseguente comparsa di sintomi intestinali e carenze nutrizionali. La prevalenza della PEI varia considerevolmente in base alla tipologia di intervento. La terapia enzimatica sostitutiva (PERT)

costituisce il trattamento cardine di questa condizione, poiché influisce positivamente sul peso corporeo, sullo stato nutrizionale, sulla sintomatologia e sulla qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2025, AIOM
2. The efficacy of early progressive resistance exercise in the postoperative management of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. Xuexue liu et al. 2025 front.Surg.12:1609788.
3. Projecting cancer incidence and death to 2030: the unespected burden of thyroid and liver and pancreas cancers in United states cancer Res 2014 Jun1; 74 (11) : 2913-21
4. Perioperative fluid management in pancreaticoduodenectomy in the era of goal-directed fluid therapy: a review of literature. Meghan Grim et al. Journal of Gastrointestinal Surgery 30 (2026) 1023169)
4. Gartner S., Kruger J., et a., Gastrointest Tumors 2016
5. ESPEN guideline on clinical nutrition in surgery – Update 2025 Arved Weimann Clinical Nutrition 53 (2025) 222–261
6. La gestione nutrizionale del paziente affetto da tumore del pancreas , Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta. Rev 2025
7. Immunonutrition and prehabilitation in pancreatic cancer surgery: a new concept in the era of ERAS and neo adjuvant treatment 2023
8. Value of immunonutrition in patients undergoing pancreatic resection: a trial sequential meta-analysis 2023
9. Immunonutrition in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Surgical Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials - 2020
10. Robertson RH, Russell K, Jordan V, Pandanaboyana S, Wu D, Windsor J.Postoperative nutritional support after pancreaticoduodenectomy in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2025, Issue 3. Art. No.: CD014792.
11. Ramgopal AK, Ramalingam C, Balan KS, Raghava KSA, Manish K, Divya KN, Ambedkar Y, Babu VS, Kumar KA. Incidence and risk factors for new-onset diabetes mellitus (NODM) in post-pancreatectomy patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma (PAC): A systematic review. Oncoscience. 2025 Dec 8;12:203-218.
12. Murray et al., Fat malabsorption in pancreatic cancer Pathophysiology and management, Nut in Clin Prac 2024
13. Mary E. Phillips Bsc, Callum Livingstone PhD, Adam E. Frampton PhD4, Kathryn H. Hart PhD Micronutrient deficiencies after pancreatico-duodenectomy: A narrative review of the literature and recommendations for clinical practice Nutr. Clin. Pract. 2025;40:1073–1092
14. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN,ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-basedrecommendations J. Enrique Dominguez-Muñoz et al. United European Gastroenterol J. 2025;13:125–172
15. Recommendations from the European guidelines for the diagnosis and therapy of pancreatic exocrine insufficiency Miroslav Vujasinovic et al.,Pancreatology 25 (2025) 293e300
16. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. Chaudhary A. et al. Dig Dis. 2020;38(1):53–68.
17. Resection of the duodenum causes long-term endocrine and exocrine dysfunction after Whipple procedure for benign tumors - results of a systematic review and meta-analysis. Beger HG. et Al. HPB Oxf. 2020;22(6):809–20.
18. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. Lindkvist B. et al. Pancreatology. 2015; 15(6):589–97.

19. Prevalence and impact of sarcopenia in chronic pancreatitis: a review of the literature.Kuan LL et al. World J Surg. 2021;45(2):590–7.
20. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: a systematic review. Tseng DS. Et al. Pancreas. 2016;45(3):325–30.
21. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatoduodenectomy: a prospective bi-center study. Kroon VJ, Pancreatology. 2022;22(7):1020–7
22. United European Gastroenterology evidence- based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). Löhr JM et al. United Eur Gastroenterol J 2017;5(2):153–99,
23. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. Dominguez-Munoz JE,et al. Pancreatology. 2018;18(8):847– 54.
24. Nutritional Management in Chronic Pancreatitis: From Exocrine Pancreatic Insufficiency to Precision Therapy. Angelo B- et al. Nutrients 2025 Aug 22;17(17):2720.
25. Optimization of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Pancreatic Adenocarcinoma Patients . Jaclyn V. Moore et al.Nutrients 2024, 16, 3499
26. Marianna Arvanitakis ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis Clin Nutr 2024 Feb;43(2):395-412.

Gestione dell'iperglicemia nel paziente con carcinoma pancreatico

Coordinatore Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione: Dott. A. Collo
Medici Specialisti in Scienza dell'Alimentazione: Dott.sse L. Cravero, O. Segre
Dietisti: Dott.sse A. Fontana, C. Linzalata

1. Iperglicemia nel tumore del pancreas: cenni patogenetici

La relazione tra neoplasia del pancreas e iperglicemia è complessa e bidirezionale: la diagnosi di diabete (o comunque una condizione di alterato metabolismo glucidico) può pre-esistere al riscontro di tumore pancreatico oppure può essere riscontrata in diverse fasi della malattia: alla diagnosi, in corso di chemio-(immuno-)terapia, dopo intervento chirurgico di pancreasectomia (parziale o totale), in fase avanzata, quale compromissione diretta della funzionalità pancreatica da parte della neoplasia e/o quale complicanza del trattamento oncologico (farmacologico e/o chirurgico). [1]

L'American Diabetes Association (ADA) riconosce come entità nosologica a sé stante il diabete di tipo 3c (T3cDM) [2], noto anche come pancreatogeno o apancreatico, che si distingue dal diabete mellito tipo 1 (T1DM) e tipo 2 (T2DM) poiché associato ad affezioni della componente esocrina del pancreas quali riscontrabili in neoplasie (9%), esiti di interventi di chirurgia resettiva (3%), pancreatiti acute e croniche (76%), emocromatosi (8%) e fibrosi cistica (4%).

Tuttavia la distinzione tra T3cDM e T1DM e T2DM non è sempre semplice, dal momento che in tutte e tre queste patologie si registra un deficit di insulina (assoluto o relativo, totale o parziale secondo le forme) e può essere presente una componente di insulino-resistenza. Secondo Ewald e Hardt [3,4] la diagnosi di T3cDM (spesso di esclusione) deve soddisfare tutti i seguenti criteri maggiori (riportati con i criteri minori in Tabella 1): insufficienza pancreatica esocrina (PEI), alterazioni patologiche a livello di *imaging* pancreatico, assenza di marcatori autoimmuni associati al diabete mellito di tipo 1 (T1DM). [4,5]

Criteri maggiori	Insufficienza pancreatica esocrina (elastasi fecale o test diretti di funzione)
	Imaging pancreatico patologico (ecoendoscopia, RM, TC)
	Assenza dei marcatori autoimmuni associati al DMT1
Criteri minori	Alterata secrezione di PP
	Alterata secrezione incretinica
	Assenza di eccesso di insulino-resistenza (HOMA-IR)
	Alterata funzione beta-cellulare (HOMA-B, rapporto c-peptide/glucosio)
	Bassi livelli sierici di vitamine liposolubili (A, D, E, K)

Tabella 1. *Criteri Diagnostici di T3cDM proposti da Ewald e Bretzel*

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'iperglicemia riscontrata in concomitanza di tumore del pancreas sono molteplici:

1. Resistenza all'insulina

Il tumore del pancreas secerne molecole ed ormoni (principalmente citochine e mediatori infiammatori) che inducono resistenza insulinica nei tessuti periferici quali tessuto muscolare e fegato. Tra i mediatori più studiati ci sono S100A8/A9 o la galectina-3, i quali hanno dimostrato di interferire con il fisiologico metabolismo del glucosio. L'adrenomedullina, sovraespressa nelle cellule tumorali del pancreas, inibisce la secrezione di insulina. [6]

2. Disfunzione delle cellule β

Il tumore non si limita a bloccare l'azione dell'insulina, ma ne riduce anche la sintesi [1,7], innanzitutto attraverso l'infiltrazione diretta delle isole di Langerhans, ma anche tramite il rilascio di molecole che possono indurre apoptosi delle cellule beta o interferire con la congrua secrezione di insulina in risposta a uno stimolo iperglicemico. [8]

3. Alterazione del microambiente e ormoni

Il tumore può alterare l'omeostasi che modula la secrezione di numerosi ormoni prodotti dal pancreas: spesso accanto alla riduzione della secrezione insulinica si osserva un contestuale aumento dei livelli ematici di glucagone, il quale stimola sia la mobilizzazione di glicogeno dalle riserve epatiche sia la neoglucogenesi a livello epatico e del tessuto adiposo viscerale e muscolare), peggiorando ulteriormente il quadro di iperglicemia. Inoltre le cellule tumorali tendono a far aumentare a livello locale il quantitativo di specie reattive dell'ossigeno (ROS): lo stress ossidativo perpetuato nel tempo aggrava ulteriormente il danno alle cellule β contribuendo allo sviluppo di T3cDM. [1,7,8]

4. Infiammazione cronica

L'infiammazione cronica tipicamente associata alla neoplasia induce una serie di alterazioni metaboliche nel microambiente tumorale che favoriscono l'iperglicemia, principalmente attraverso meccanismi volti a stimolare la neoglucogenesi. [7,8]

In più le stesse fluttuazioni anomale della glicemia possono indurre o comunque accentuare il danno infiammatorio, sino all'attivazione persistente del *pattern* cellulare e molecolare dell'infiammazione cronica. L'ambiente infiammatorio può indurre la trasformazione dei macrofagi delle isole pancreatiche in macrofagi M1, che secernono diverse citochine, tra cui l'interleuchina (IL)-6 e il fattore di necrosi tumorale-α (TNF-α). In particolare l'IL-6 induce resistenza insulinica compromettendo la fosforilazione dei recettori dell'insulina e dei loro substrati. [9,10]

5. Intervento chirurgico

L'iperglicemia successiva a resezione del pancreas (totale o duodenocefalopancreasectomia) è correlata sia alla perdita della massa cellulare endocrina delle isole di Langerhans (situate prevalentemente nella porzione cefalica) sia alla frequente associazione di resezione duodenale: il duodeno secerne il peptide inibitore della gastrina (GIP) e il peptide glucagone-simile (GLP), con conseguente riduzione del rilascio di insulina post-prandiale. [11,12]

Inoltre l'intervento chirurgico in sé rappresenta un insulto infiammatorio per l'organismo, che concorre nell'indurre iperglicemia da *stress* congiuntamente con gli altri fattori finora considerati. Anche eventuali episodi infettivi o altre complicanze intercorrenti nel post-operatorio possono contribuire alla comparsa e/o all'accentuazione dell'iperglicemia. [11,12,13]

Per tutte queste ragioni è raccomandata la sorveglianza pre- e post-operatoria per il T3cDM, tramite dosaggio di glicemia e di emoglobina glicata pre- e post-intervento, e l'applicazione dei protocolli ERAS perioperatori. [12,13]

6. La terapia steroidea

Nei pazienti con neoplasia pancreatica in corso di chemioterapia (o in fase avanzata di malattia) è possibile un'iperglicemia indotta da steroidi (SIHG). [14,15] La letteratura concorda sul fatto che i glucocorticoidi aumentano l'insulino-resistenza post-prandiale, causando un profilo glicemico tipico con iperglicemia pomeridiana e serale e tendenzialmente euglicemia notturna. [14,15,16]

Inoltre una terapia steroidea protratta può determinare ipotrofia muscolare, concorrendo all'iperglicemia tramite la compromissione strutturale e funzionale di un tessuto metabolicamente attivo (oltre ad aggravare la compromissione dello stato nutrizionale). [16,17]

2. Gestione nutrizionale

Gestione nutrizionale

In primis, nel paziente con tumore al pancreas, la malnutrizione rappresenta una minaccia più immediata e grave dell'iperglicemia. L'obiettivo primario della nutrizione è garantire un apporto calorico e proteico adeguato, gestendo l'iperglicemia attraverso la qualità (non la quantità) dei carboidrati e la terapia farmacologica appropriata. La malnutrizione rappresenta una delle complicanze più frequenti e devastanti nel tumore al pancreas. Circa il **63% dei pazienti** presenta cachessia già al momento della diagnosi e la prevalenza di malnutrizione o rischio nutrizionale raggiunge l'89% nei pazienti con malattia avanzata (55,7% a rischio, 33,6% malnutriti).[18,19]

La malnutrizione impatta fortemente sul decorso della patologia in quanto provoca una ridotta tolleranza ai trattamenti oncologici (chemioterapia e chirurgia)[19,20], un aumento delle complicanze post-operatorie e della durata della degenza[20,21] e una riduzione della sopravvivenza globale. Per tale motivo, è essenziale che i pazienti vengano sottoposti precocemente e sistematicamente a screening nutrizionale mediante strumenti validati (ad es. NRS-2002 oppure MNA), indipendentemente dal BMI e dalla storia ponderale. [22,23]

I pazienti con tumore al pancreas presentano fabbisogni nutrizionali aumentati a causa dell'ipercatabolismo tumorale, dell'infiammazione sistemica, del malassorbimento e degli effetti collaterali dei trattamenti. Le linee guida ESPEN raccomandano un fabbisogno energetico di **25–30 kcal/kg/die**. [22,24,25] È possibile arrivare a 35 kcal/kg/die per i pazienti ospedalizzati; tuttavia, è necessaria particolare attenzione a non sovralimentare per non esacerbare l'iperglicemia. [23,26,27] Il fabbisogno proteico in questi pazienti è in linea con quello degli altri pazienti oncologici: **1,0–1,5 g/kg/die**. [25,28,29] Le proteine di origine animale dovrebbero rappresentare la maggior parte dell'apporto raccomandato, per il loro profilo aminoacidico completo e il maggiore potenziale anabolico. [28]

Le linee guida ESPEN raccomandano un approccio multimodale che integri: (1) screening nutrizionale precoce; (2) valutazione della composizione corporea e dei biomarcatori infiammatori; (3) interventi nutrizionali individualizzati combinati con attività fisica adattata. [22][23]

Nei casi in cui la nutrizione per os non sia sufficiente a garantire la copertura dei fabbisogni, è necessario utilizzare integratori orali che abbiano un basso impatto glicemico. In commercio esistono ONS specifici per il diabetico composti da carboidrati a basso indice glicemico (quali amido resistente, amido di tapioca, isomaltulosio, fruttosio), e arricchiti di fibre alimentari che favoriscono un assorbimento graduale degli zuccheri, derivando, mentre parte dell'energia da fonti lipidiche (MUFA).

Un'analoga composizione è valida per le miscele di nutrizione enterale, sebbene nella pratica clinica la loro applicazione sia di difficile attuazione in questi pazienti vista la ridotta tolleranza intestinale. In questo ambito possono trovare indicazione miscele semielementari, soprattutto in particolari contesti (per esempio nel post-chirurgico).

L'insufficienza pancreatica esocrina (IPE) secondaria al tumore del pancreas può impattare fortemente sullo stato nutrizionale del paziente. Essa può derivare da cause ostruttive, dalla resezione chirurgica, oppure da tossicità gastrointestinale dei trattamenti oncologici. I sintomi che possono insorgere comprendono steatorrea, diarrea, gonfiore addominale, crampi e flatulenza [18], ma anche calo ponderale, osteoporosi e osteopenia. Il trattamento dell'IPE prevede la supplementazione di enzimi pancreatici (PERT). L'IPE non trattata porta ad un malassorbimento di macro e micronutrienti [8], con conseguente perdita di peso progressiva, sarcopenia e peggioramento della cachessia [31], deficit di vitamine liposolubili (A, D, E, K)[30], osteopenia, osteoporosi e fratture da fragilità [31] e, in conclusione, ridotta qualità di vita e sopravvivenza. [30] Per tale motivo, secondo le linee guida AGA (2023), lo screening per deficit vitaminici e minerali (vitamine A, D, E, K, B12, folati, magnesio, selenio, zinco e profilo marziale) è raccomandato **al momento della diagnosi e successivamente con cadenza annuale**, in base allo stato clinico del paziente. [30] La supplementazione con vitamine liposolubili deve essere avviata in caso di deficit documentato o di segni clinici di carenza. [31] Tuttavia, la PERT migliora l'assorbimento dei grassi e, di conseguenza, anche l'assorbimento delle vitamine liposolubili; pertanto, l'ottimizzazione della PERT è il primo passo per correggere i deficit. [30] I trigliceridi a catena media (MCT) possono essere utilizzati come fonte lipidica supplementare, poiché vengono assorbiti indipendentemente dalla lipasi pancreatica. [24]

In conclusione, è importante ricordare che è fondamentale **evitare diete a bassissimo contenuto di grassi** nel tentativo di ridurre i sintomi da maldigestione, poiché ciò può aggravare i deficit di acidi grassi essenziali e di vitamine liposolubili. Le linee guida AGA raccomandano una dieta a contenuto di grassi basso-moderato con pasti piccoli e frequenti. [30]

Focus sulla gestione dell'iperglicemia

La restrizione calorica e glucidica comporta rischi significativi di aggravamento della malnutrizione. Per tale motivo, il paziente che potrebbe esprimere timore in merito all'effetto dannoso dell'apporto glucidico sulla crescita tumorale, dev'essere adeguatamente informato ed istruito ad adottare una dieta bilanciata.

Per un miglior controllo glicemico può essere utile scegliere gli alimenti in base all'indice glicemico, purché ciò non rappresenti un'ulteriore limitazione alla copertura dei fabbisogni. Gli alimenti a basso IG producono un rilascio più lento e sostenuto di glucosio nel sangue, con una risposta insulinica più graduale.[32] Una metanalisi Cochrane ha dimostrato che le diete a basso IG riducono l'HbA1c dello 0,5%, un risultato clinicamente significativo e paragonabile a quello ottenuto con alcuni farmaci ipoglicemizzanti.[33]

A tal proposito, è necessario consigliare al paziente con diabete pancreatogeno (tipo 3c) di:

- Scegliere carboidrati a basso IG e ricchi di fibre (cereali integrali come avena e orzo, verdure non amidacee, frutta intera), compatibilmente con la tolleranza gastrointestinale [34] e con eventuali sintomi che possono influenzare l'introito alimentare, quali anoressia, sazietà precoce e nausea.
- Limitare carboidrati ad alto IG: dolci e bevande zuccherate.
- Associare i carboidrati a fonti di proteine e grassi nel pasto, poiché questi nutrienti rallentano lo svuotamento gastrico e attenuano il picco glicemico postprandiale [34]

Oltre all'indice glicemico, per una corretta gestione delle glicemie, soprattutto in pazienti con terapia insulinica multi-iniettiva, è importante valutare anche il carico glicemico dell'intero pasto, ovvero un parametro nutrizionale che misura l'impatto sulla glicemia di una porzione specifica di cibo, combinando la qualità dei carboidrati (Indice Glicemico - IG) con la loro quantità effettiva.

Inoltre, la distribuzione temporale dei pasti è un elemento importante per il controllo glicemico:

- **Pasti piccoli e frequenti (5–6 al giorno)** sono raccomandati sia per ottimizzare l'assorbimento dei nutrienti in presenza di IPE, sia per ridurre i picchi glicemici postprandiali [30,31];
- Il timing dei pasti e la distribuzione calorica durante la giornata devono essere individualizzati in relazione alla terapia medica e all'attività fisica[27];
- Per i pazienti in terapia insulinica a schema fisso, la pianificazione dei pasti dovrebbe enfatizzare un consumo di carboidrati relativamente costante per quantità e orario[34];
- La PERT deve essere assunta con ogni pasto e spuntino contenente grassi, al fine di ottimizzare la digestione e l'assorbimento[35];
- **Adeguare la terapia farmacologica:** l'iperglicemia deve essere gestita con aggiustamenti farmacologici, piuttosto che con restrizioni dietetiche che possano compromettere lo stato nutrizionale;
- Nei pazienti con terapia insulinica multi-iniettiva è possibile utilizzare, analogamente al diabetico insulino-trattato, il conteggio dei carboidrati; tuttavia, in questa tipologia di pazienti, tale approccio non è sempre utilizzabile e la letteratura scientifica disponibile è limitata. Per questo motivo, l'utilizzo del conteggio dei carboidrati dev'essere personalizzato caso per caso [36];
- In letteratura si sta iniziando ad indagare il ruolo delle tecnologie già utilizzate nel diabete insulino-trattato (ovvero patch-pump con automatismo), anche nei pazienti sottoposti a pancreasectomia. Tuttavia, i dati attualmente disponibili sono limitati e sono necessari ulteriori studi per individuare una chiara indicazione all'utilizzo di queste tecnologie.

In conclusione, il counselling nutrizionale rappresenta un elemento fondamentale nella presa in carico multidisciplinare del paziente con neoplasia pancreatica, contribuendo alla prevenzione e alla gestione della malnutrizione, al mantenimento dello stato nutrizionale e al supporto della tolleranza ai trattamenti oncologici. In tale percorso, il dietista svolge un ruolo specialistico e integrato nell'equipe, garantendo una valutazione nutrizionale precoce e periodica, la personalizzazione dell'intervento dietetico e il monitoraggio dell'aderenza e degli esiti nutrizionali, in relazione alle caratteristiche cliniche, metaboliche e terapeutiche del singolo paziente.

Terapia farmacologica:

A differenza del diabete di tipo 2 comune, dove si procede per gradi partendo dallo stile di vita, qui la terapia farmacologica è quasi sempre immediata.

La gestione della terapia ipoglicemizzante nel paziente a rischio di malnutrizione è più complessa, soprattutto per la necessità di assumere adeguati apporti calorico proteici con pasti frazionati e frequenti spuntini. Inoltre, il paziente oncologico frequentemente deve effettuare esami diagnostici che richiedono digiuno e, anche per questo, occorre modulare il dosaggio di insulina rispetto al reale apporto glucidico. [37]

La terapia insulinica è spesso la scelta preferenziale, soprattutto nelle fasi avanzate di malattia o in corso di chemioterapia oltre che nel paziente pancreasectomizzato. Anche quando il paziente non è stato sottoposto a resezione pancreatica, il tumore può causare un deficit nella produzione di insulina con conseguente rialzo glicemico. L'utilizzo di insulina può inoltre contribuire a contrastare il calo ponderale e la sarcopenia grazie all'effetto anabolizzante dell'ormone.

In letteratura stanno comparendo i primi dati sull'utilizzo del microinfusore per un'ottimizzazione della gestione dell'iperglicemia e per prevenire gravi ipoglicemie. I dati sembrano dimostrare un miglior compenso glico-metabolico anche se, essendo spesso pazienti con aspettative di vita ridotte, non si hanno informazioni sul lungo termine sulla reale efficacia.

In questi pazienti l'obiettivo è prevenire le complicanze a breve termine che potrebbero influenzare la morbidità e compromettere i trattamenti oncologici.

In questa tipologia di pazienti, avviata la terapia insulinica, è importante educarli alla somministrazione degli analoghi rapidi al momento o anche subito dopo il pasto in caso di alimentazione imprevedibile/erratica (nausea/vomito, disgeusia). Se in terapia steroidea, l'esigenza primaria è generalmente la copertura delle iperglicemie ai pasti principali.

Spesso gli schemi chemio/radioterapici prevedono l'utilizzo di steroidi secondo schemi "on & off". In tal caso può essere utile prevedere schemi insulinici diversi per i giorni nei quali viene assunta terapia steroidea rispetto agli altri giorni e intensificare l'automonitoraggio nei giorni nei quali è prevista tale terapia (privilegiando controlli post-prandiali). [16]

Correggere la quantità di insulina pre-prandiale sulla base del seguente schema:

glicemia prima del pasto	**insulina rapida**
inferiore a 80 mg/dl	NON praticare insulina e correggere l'ipoglicemia*
compresa tra 80 e 120 mg/dl	praticare metà della dose prevista di insulina
compresa tra 120 e 250 mg/dl	***praticare la dose prevista di insulina***
compresa tra 250 e 300 mg/dl	praticare 2 U in più rispetto alla dose prevista
compresa tra 300 e 350 mg/dl	praticare 3-4 U in più rispetto alla dose prevista
compresa tra 350 e 400 mg/dl	praticare 4-6 U in più rispetto alla dose prevista
superiore a 400 mg/dl	praticare 6-8 U in più rispetto alla dose prevista

Per quanto riguarda la tipologia di insulina da utilizzare, la scelta dipende dall'andamento della glicemia e dalla gravità dello scompenso. E sulla base di questi fattori si introdurrà un'insulina rapida o a lunga durata d'azione. Inoltre, anche in base alla residua funzionalità delle cellule beta, occorrerà definire se l'obiettivo terapeutico è coprire le iperglicemie ai pasti o è necessario prevedere una copertura basale. [9]

Altre terapie:

- la metformina è un farmaco che spesso viene mantenuto se già in terapia e talvolta anche introdotto. È controindicata nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o con importante calo ponderale, ma per il resto spesso è ben tollerata. Alcuni studi osservazionali suggeriscono che la metformina possa avere un effetto protettivo e sinergico con alcuni farmaci chemioterapici, ma occorrono conferme definitive. [38]
- gli inibitori DPP-4 possono essere utilizzati nelle forme lievi perché non causano ipoglicemia e sono generalmente ben tollerati, ma la loro efficacia è limitata alla presenza e all'efficienza delle cellule beta.

- gli analoghi del GLP-1 e SGLT-2i sono poco utilizzati in ambito oncologico soprattutto per i tipici effetti collaterali quali iporessia e nausea. Inoltre sono farmaci controindicati nei pazienti con pancreatite cronica per il loro potenziale ruolo nell'aumentare il rischio di pancreatiti acute e di adenocarcinoma pancreatico. Non bisogna infine dimenticare che l'utilizzo di SGLT-2i è gravato dal rischio di chetoacidosi euglicemica causata dalla combinazione di glucosuria e riduzione dei valori di insulina con incremento di quelli di glucagone che porta a produzione di corpi chetonici.
- le sulfaniluree e glinidi sono controindicate per le severe ipoglicemie che possono provocare, soprattutto in pazienti sottopeso

Nel contesto della gestione farmacologica delle glicemie, occorre ricordare il ruolo importante di una supplementazione con enzimi pancreatici.

Nei casi di insufficienza pancreatica esocrina, se il pancreas non produce abbastanza enzimi vi è malassorbimento. Un'alterazione dell'assorbimento di grassi e proteine può causare picchi glicemici imprevedibili o ipoglicemie paradosse.

L'assumere con regolarità una supplementazione di enzimi pancreatici ai pasti (lipasi/pancreasi) può favorire una stabilizzazione dei valori glicemici. [2,39]

3. Nutrizione parenterale

Nel paziente con patologia oncologica e malnutrizione, in cui l'alimentazione per os non è sufficiente, spesso è necessario un supporto per via parenterale.

Non è facile determinare con precisione la quantità di glucosio da infondere per via parenterale.

Le linee guida ESPEN per la gestione nutrizionale del paziente in terapia intensiva suggeriscono un apporto di destrosio intorno ai 150 g/die, con attenzione a non superare la capacità massima di ossidazione del glucosio, che nel paziente critico è di circa 4 - 5 mg/kg/min. È inoltre indicato un incremento graduale dell'apporto glucidico e calorico per via parenterale, fino a coprire i fabbisogni in modo completo o integratori con un'eventuale alimentazione per os residua. [12,40]

Nei pazienti oncologici con perdita di peso e insulino-resistenza, si raccomanda di aumentare il rapporto tra energia derivante dai lipidi ed energia derivante dai carboidrati (fino a raggiungere un rapporto 30/40) con lo scopo di aumentare la densità energetica e ridurre il carico glicemico. [41,42]

Purtroppo, questo non è sempre applicabile, soprattutto utilizzando sacche per la nutrizione parenterale di tipo standard.

Salvo eccezioni, in questa fase della vita del paziente l'obiettivo NON è la prevenzione delle complicanze a lungo termine, ma il supporto alle esigenze nutrizionali/metaboliche del soggetto sul breve/medio termine e il mantenimento di adeguati comfort/qualità di vita.

È quindi fondamentale prendere in considerazione: l'aspettativa di vita, la necessità di limitare i rischi di ipoglicemie e iperglicemie severe la necessità di limitare disagi aggiuntivi per il paziente e in questo senso, è considerato ragionevole un target glicemico compreso tra 120 e 270 mg/dl.

In corso di Nutrizione Parenterale, la terapia cardine per la gestione delle iperglicemie è l'insulina e si utilizza esclusivamente Insulina Umana Regolare.

Spesso viene aggiunta all'interno delle sacche anche se tale procedura non è universalmente condivisa per la possibilità che parte dell'insulina possa aderire alle pareti della sacca e delle vie di infusione, rendendo il dosaggio meno preciso.

In alternativa viene somministrata insulina lenta (basal bolus) con eventuali integrazioni di insulina rapida nel caso di picchi glicemici oppure, nel paziente ricoverato insulina per via endovenosa in pompa infusionale.

Per quanto riguarda il dosaggio di insulina, si inizia solitamente con un apporto prudente per evitare ipoglicemie soprattutto se il paziente ha diabete di nuovo riscontro.

Rapporto iniziale standard: 1 UI di insulina ogni 10 g di glucosio. [43,44]

Nei pazienti insulinoresistenti (ad esempio obesi, diabetici tipo 2, pazienti in sepsi o in terapia steroidea): possibilità di incrementare il dosaggio a 1 UI ogni 5 - 7 grammi di glucosio.

Nei pazienti sensibili: possibile scendere a 1 UI ogni 15 - 20 grammi di glucosio.

La somministrazione di glucosio determina la velocità massima di infusione di nutrizione parenterale: massimo 5-7 mg di glucosio/kg/min, corrispondente a circa un massimo di 200 g di glucosio in 12 ore in un adulto di 70 kg o 3-6 g di glucosio/kg al giorno.

La gestione dell'iperglicemia in corso di Nutrizione Parenterale è più semplice se l'infusione avviene nelle 24 h. Più complesso è il controllo glicemico se l'infusione è ciclica, nel qual caso potrebbe essere utile l'utilizzo di insuline intermedie.

È importante ricordare che al termine di un'infusione di nutrizione parenterale (ciclica), la velocità di infusione deve essere ridotta per controllare il fabbisogno di insulina ed evitare l'ipoglicemia di rimbalzo.

Riferimenti utili per la gestione della glicemia nel paziente oncologico si possono ottenere dal documento "Indicazioni per la gestione nutrizionale del paziente oncologico diabetico" pubblicato dalla Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta nel 2018 e revisionato nel 2025.

In particolare, può essere utile lo schema per la gestione dello scompenso glicemico acuto nel paziente ricoverato. [45]

4. Gestione della glicemia in corso di terapia con corticosteroidi

Il cut off di glicemia ed emoglobina glicata per diagnosticare l'iperglicemia associata a terapia steroidea sono i medesimi del diabete tipo 1 e 2, anche se spesso è possibile incorrere in falsi negativi. [2,17] Nei pazienti con SIHG, la diagnosi può essere complessa perché la glicemia a digiuno potrebbe essere normale (soprattutto quando i glucocorticoidi ad azione rapida o intermedia vengono somministrati in dosi singole mattutine), mentre l'HbA1c potrebbe risultare nella norma nei pazienti che hanno iniziato da poco la terapia con glucocorticoidi. [2,46,47]

Per queste ragioni si raccomanda di eseguire un frequente monitoraggio della glicemia capillare in coloro che ricevono dosi elevate di glucocorticoidi, definite come una assunzione di prednisolone (o altro steroide equivalente) superiore a 20 mg al giorno. [2,43]

La terapia di scelta del trattamento dell'iperglicemia indotta da steroidi è rappresentata dall'insulina. Se il paziente assume lo steroide al mattino (ad es. prednisone o desametasone), il farmaco di scelta è l'insulina NPH (intermedia), somministrata al mattino insieme allo steroide.

Questa sarebbe la scelta migliore perché l'insulina a durata intermedia ha un picco d'azione a 4-8 ore, nello stesso momento in cui lo steroide causa il massimo dell'insulino-resistenza. Questa opzione terapeutica permette di ottimizzare il controllo glicemico di tutta la giornata, evitando di ricorrere ad eccessivi correttivi con insulina rapida e prevenendo l'ipoglicemia notturna che si rischierebbe di riscontrare utilizzando una insulina a lunga durata (come ad es. glargine). [18,43]

Se il paziente è in Nutrizione Artificiale (NA) si consiglia di aumentare la quota di insulina del 20-30% solo nei giorni di terapia steroidea. [2,43,47]

5. Gestione della glicemia in palliazione

Nel Paziente affetto da neoplasia del pancreas in fase avanzata con indicazione a cure palliative la priorità deve essere data alla qualità di vita, minimizzando i trattamenti invasivi e prevenendo sintomi correlati ad eccessive fluttuazioni della glicemia. Infatti, la letteratura sottolinea che il trattamento aggressivo è spesso più dannoso della malattia stessa in questa fase. [48]

Sono infatti tollerati target glicemici più "permissivi", tenendo come riferimento degli intervalli molto più ampi rispetto al paziente acuto ospedaliero: il target ideale viene considerato tra 150 e 250 mg/dL, indipendentemente dal momento della rilevazione, intervenendo solo se la glicemia sale sopra i 280-300 mg/dL. Viceversa, valori al di sotto di 100 mg/dL in corso di terapia insulinica richiedono già una riduzione della posologia. [43,48]

Nell'ottica di lavorare prevalentemente sulla qualità di vita del paziente anche le indicazioni dietetiche sopra riportate (assunzione di carboidrati a basso indice glicemico ed alimenti ricchi in fibre) possono essere tralasciate a favore di una liberalizzazione delle scelte alimentari, dettate prevalentemente dalle preferenze individuali del paziente stesso (comfort feeding). [49]

È importante evitare assolutamente l'ipoglicemia, che può portare all'insorgenza di tremori, sudorazione e/o confusione, peggiorando la qualità del fine vita. Allo stesso modo vanno evitate polidipsia e poliuria, che potrebbero portare a disidratazione ed eccessiva astenia. [48]

I protocolli suggeriscono una "de-escalation" farmacologica, con l'intento di ridurre il carico sul paziente: si consiglia la sospensione della metformina, la quale potrebbe causare disturbi gastrointestinali (diarrea) e squilibri metabolici (acidosi).

Solitamente viene preferita l'iniezione di insulina a lunga durata (es. glargine) una volta al giorno, la quale serve principalmente a prevenire la chetoacidosi, senza avere l'obiettivo di controllare l'iperglicemia postprandiale o ottimizzare i valori glicemici in corso di nutrizione artificiale.

Le frequenti rilevazioni di glicemia capillare e le correzioni con insulina rapida ogni 4-6 ore vengono scoraggiate poiché troppo invasive. In fase terminale (cioè nelle ultime 48-72 ore) si suggerisce di sospendere del tutto i controlli della glicemia, valutando esclusivamente il comfort del paziente. [43,48]

Bibliografia

1. Pancreatogenic diabetes: Pathophysiology, diagnosis, and management challenges. Wang D,. et Al. World J Gastrointest Surg 2025 Nov 27;17(11):112204. doi: 10.4240/wjgs.v17.i11.112204;
2. ADA Guidelines, sezione 16: Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2025. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care 2025;48(Supplement_1):S321–S334. https://doi.org/10.2337/dc25-SDIS;
3. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Ewald N. And Hardt P.D. World J Gastroenterol 2013 Nov 14;19(42):7276-81. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276;
4. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)— Are we neglecting an important disease? Ewald N. And Bretzel R.G. European Journal of Internal Medicine 2013 24; 203–206;
5. Secondary diabetes mellitus: focusing on type 3c diabetes and post-immunotherapy new onset diabetes. Ragni A. JAMD 2023;26(2):119-127. https://doi.org/10.36171/jamd23.26.2.8
6. Galectin-3 and S100A9: Novel Diabetogenic Factors Mediating Pancreatic Cancer-Associated Diabetes. 2019. Liao W-C. Et Al. Diabetes Care 2019 Sep;42(9):1752-1759.doi: 10.2337/dc19-0217;
7. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. Wu L. et Al. Clinical Endocrinology. 2020;92:396–406. DOI: 10.1111/cen.14168;
8. Functional sequelae after pancreatic resection for cancer. Mulliri A. et Al. J Visc Surg 2023 Dec;160(6):427-443. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2023.09.002;
9. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Hart P.A. et Al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016 Nov;1(3):226-237;
10. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. 2013. Saw R.P. et Al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013 Jul;10(7):423-33. doi: 10.1038/nrgastro.2013.49;
11. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. Gilliland T.M. et Al. Nutrients 2017 Mar 7;9(3):243. doi: 10.3390/nu9030243;

12. Perioperative Nutritional Aspects in Total Pancreatectomy: A Comprehensive Review of the Literature. Furbetta N. et Al. Nutrients 2021, 13, 1765. https://doi.org/10.3390/nu13061765;
13. Perioperative management of endocrine insufficiency after total pancreatectomy for neoplasia. Maker A.V. et Al. Langenbecks Arch Surg 2017 Sep;402(6):873-883;
14. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. Aberer F. et Al. J Clin Med 2021 May 16;10(10):2154. doi: 10.3390/jcm10102154;
15. Glycemic Variability in Pancreatogenic Diabetes Mellitus: characteristics, Risks, Potential Mechanisms, and Treatment Possibilities. Sun Y. et Al. International Journal of General Medicine 2024:17 4297–4309. doi: 10.2147/IJGM.S477497;
16. Diabetes management in cancer patients. An Italian Association of Medical Oncology, Italian Association of Medical Diabetologists, Italian Society of Diabetology, Italian Society of Endocrinology and Italian Society of Pharmacology multidisciplinary consensus position paper. Silvestris M. et Al. ESMO Open 2023 Dec;8(6):102062. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102062;
17. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. Duggan S.N. et Al. Eur J Clin Nutr 2017 Jan;71(1):3-8. doi: 10.1038/ejcn.2016.127.
18. Pancreatic Cancer. Stoop T.F., Javed A.A., Oba A. et al. Lancet 2025; 405(10485):1182-1202. doi:10.1016/S0140-6736(25)00261-2;
19. Impact of Nutritional Status on Chemotherapy Delivery and Outcomes in Advanced Pancreatic Cancer: A Prospective Multicenter Study. Kiriukova M., Orsi G., Sandru V. et al. Clinical Nutrition 2026; 57:106573. doi:10.1016/j.clnu.2025.106573;
20. Recent Advances in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Strategies to Optimise the Perioperative Nutritional Status in Pancreatoduodenectomy Patients. Halle-Smith J.M., Powell-Brett S.F., Hall L.A. et al. Cancers 2023; 15(9):2466. doi:10.3390/cancers15092466;
21. Risk of Malnutrition in Patients With Pancreatic Cancer. Di Vincenzo O., Azzini E., Polito A. et al. Nutrition Reviews 2026; nuag030. doi:10.1093/nutrit/nuag030;
22. ESPEN Expert Group Recommendations for Action Against Cancer-Related Malnutrition. Arends J., Baracos V., Bertz H. et al. Clinical Nutrition 2017; 36(5):1187-1196. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.017;
23. Examining Guidelines and New Evidence in Oncology Nutrition: A Position Paper on Gaps and Opportunities in Multimodal Approaches to Improve Patient Care. Prado C.M., Laviano A., Gillis C. et al. Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2022; 30(4):3073-3083. doi:10.1007/s00520-021-06661-4;
24. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. Gastroenterology 2023; 165(5):1292-1301. doi:10.1053/j.gastro.2023.07.007;
25. Malnutrition in Adults. Cederholm T., Bosaeus I. The New England Journal of Medicine 2024; 391(2):155-165. doi:10.1056/NEJMra2212159;
26. Nutrition Interventions to Treat Low Muscle Mass in Cancer. Prado C.M., Purcell S.A., Laviano A. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2020; 11(2):366-380. doi:10.1002/jcsm.12525;
27. Translation of the Diabetes Nutrition Recommendations for Health Care Institutions. Schafer R.G., Bohannon B., Franz M.J. et al. Diabetes Care 2003; 26 Suppl 1:S70-2. doi:10.2337/diacare.26.2007.s70;
28. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S. et al. Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2022; 28(10):923-1049. doi:10.1016/j.eprac.2022.08.002;
29. High Protein Diet in Digestive Cancers. Laviano A. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2022; 25(5):348-353. doi:10.1097/MCO.0000000000000857;

30. Malnutrition in Adults. Cederholm T., Bosaeus I. The New England Journal of Medicine 2024; 391(2):155-165. doi:10.1056/NEJMra2212159;
31. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. Gastroenterology 2023; 165(5):1292-1301. doi:10.1053/j.gastro.2023.07.007;
32. Guidelines for Nutrition in Adults With Head and Neck Cancer: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Kiss N., Findlay M., Frowen J. et al. JPEN 2026; doi:10.1002/jpen.70067;
33. Diets. Yannakoulia M., Scarmeas N. The New England Journal of Medicine 2024; 390(22):2098-2106. doi:10.1056/NEJMra2211889;
34. Low Glycaemic Index, or Low Glycaemic Load, Diets for Diabetes Mellitus. Thomas D., Elliott E.J. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (1):CD006296. doi:10.1002/14651858.CD006296.pub2;
35. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-Being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2026. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Diabetes Care 2026; 49(Supplement_1):S89-S131. doi:10.2337/dc26-S005;
36. Pancreatic Adenocarcinoma. National Comprehensive Cancer Network. Updated 2026-04-22. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455;
37. Pancreatogenic diabetes: Pathophysiology, diagnosis and management challenges. Wang D. et Al. World Gastrointest Surg. 2025 November 27;17(11):112204. Doi:10.4240/wigs.v17.i11.112204;
38. Diabetes, pancreatic cancer, and metformina therapy. Gong G. et Al. Front Physiol. 2014 Nov 7;5:426. doi:10.3389/fphy;
39. Pancreatogenic Diabetes: special considerations for Management. Cui Y. et Al. Pancreatology 2011; 11.279-294. Doi:10.1159/000329188;
40. Perioperative Nutritional Aspects in Total Pancreatectomy: A Comprehensive Review of the Literature. Furbetta N. et Al. Nutrients 2021 May 22; 13(6):1765. Doi:10.3390/nu13061765;
41. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. Muscaritoli M. et Al. Clin Nutr 2021; 40 2898 – 2913. doi:10/1016/j.clnu.2021.02.005;
42. ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition. Pironi L. et Al. Clin Nutr 2023 Mar;42(3):411-430. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.003;
43. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Adult Patients With Hyperglycemia. Mc Mahon M.M. et Al. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013 Jan;37(1):23-36. doi: 10.1177/0148607112452001;
44. Parenteral nutrition and insulin per protocol improve diabetes management after total pancreatectomy. Andersen S. et Al. Dan Med J 65/4, April 2018;
45. Indicazioni per la gestione nutrizionale del paziente oncologico diabetico. Revisione 2025. Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta.
46. Hyperglycemia predicts adverse prognosis in advanced pancreatic cancer patients. Zhu X. et Al. 2023 Feb;79(2):296-303. doi: 10.1007/s12020-022-03196-4;
47. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). Lohr J.M. et Al. United European Gastroenterol J 2017 Mar;5(2):153-199.doi: 10.1177/2050640616684695;
48. Palliative management of type 2 diabetes mellitus in patients with advanced cancer. 2025. doi: 10.31128/AJGP-01-25-7522;
49. Nutrition in Advanced Disease and End of Life Cancer Care. Ferrell B. Et Al. Semin Oncol Nurs. 2024 Dec 19;41(1):151793. doi: 10.1016/j.soncn.2024.151793.

Sindrome metabolica nel paziente lungosopravvivente: epidemiologia, clinica e nutrizione

Coordinatore Dietista: Dott.ssa T. Monge
Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione: Dott.ssa E. Tiozzo
Dietiste: Dott.sse I. Capizzi, F. Capuano, S. Diberti, V. Scalvini

Inquadramento generale ed epidemiologia del Ca pancreas

Secondo i dati AIRTUM 2024, in Italia sono state stimate circa 13.585 nuove diagnosi di carcinoma del pancreas. Nonostante i numeri delle nuove diagnosi siano in calo rispetto ai numeri relativi al 2023, il tumore del pancreas continua a rappresentare la quarta causa di morte tra le patologie oncologiche e resta una delle neoplasie con la prognosi più infausta. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è dell'11-12%, a 10 anni si riduce al 3%.

Dal paragone dei dati relativi al 2023 e di quelli relativi al 2024, il tumore al pancreas risulta essere una delle poche tipologie di tumore per il quale non si è registrata una riduzione della mortalità in nessuna fascia di età o sesso.

PANCREAS	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 14.800 nuove diagnosi (uomini = 6.800; donne = 8.000)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 14.900 decessi (uomini = 7.000; donne = 7.900). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	11% negli uomini e 12% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	31% negli uomini e 28% nelle donne
Prevalenza	Sono 21.200 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del pancreas (uomini = 11.000; donne = 10.100)

Fig 1. AIOM – NUMERI DEL CANCRO NEL 2023

PANCREAS	
Incidenza	Nel 2024 sono state stimate circa 13.585 nuove diagnosi (uomini = 6.873; donne = 6.712)
Mortalità	Nel 2022 sono stati stimati 14.900 decessi (uomini = 7.000; donne = 7.900)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	11% negli uomini e 12% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	31% negli uomini e 28% nelle donne
Prevalenza	Sono 23.600 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del pancreas (uomini = 11.800; donne = 11.800)

Fig 2. AIOM – NUMERI DEL CANCRO NEL 2024

La percentuale di tumori pancreatici resecabili all'esordio corrisponde al 10-15% delle neodiagnosi.

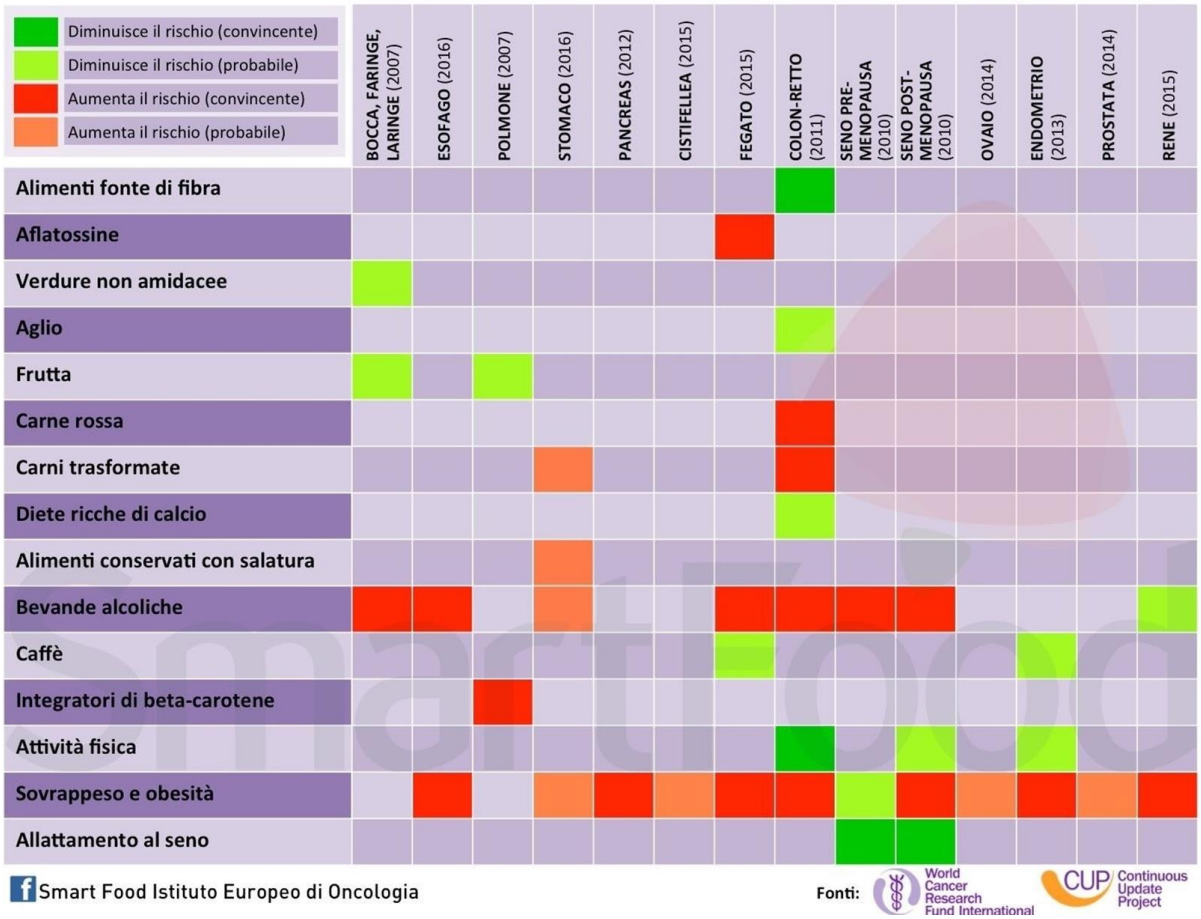
I tumori del pancreas includono anche i **pNET**, neoplasie rare che si sviluppano a partire dalle cellule endocrine delle isole pancreatiche. Rappresentano circa l'1-2% di tutti i tumori del pancreas. L'incidenza annuale dei pNET è

stimata fino a 1 su 100.000 individui. Tuttavia, la loro incidenza è aumentata negli ultimi decenni, probabilmente a causa di una maggiore consapevolezza e della presenza di tecniche diagnostiche migliorate.

Fattori di rischio

Le Linee Guida **WCRF 2018** identificano come principali fattori di rischio per lo sviluppo del tumore pancreatico: il diabete (con rischio 1,5-2 volte più elevato), il sovrappeso, l'obesità, i fattori genetici. Nella tabella sottostante sono riportate le evidenze scientifiche riguardo la correlazione tra fattori di rischio e patologia oncologica.

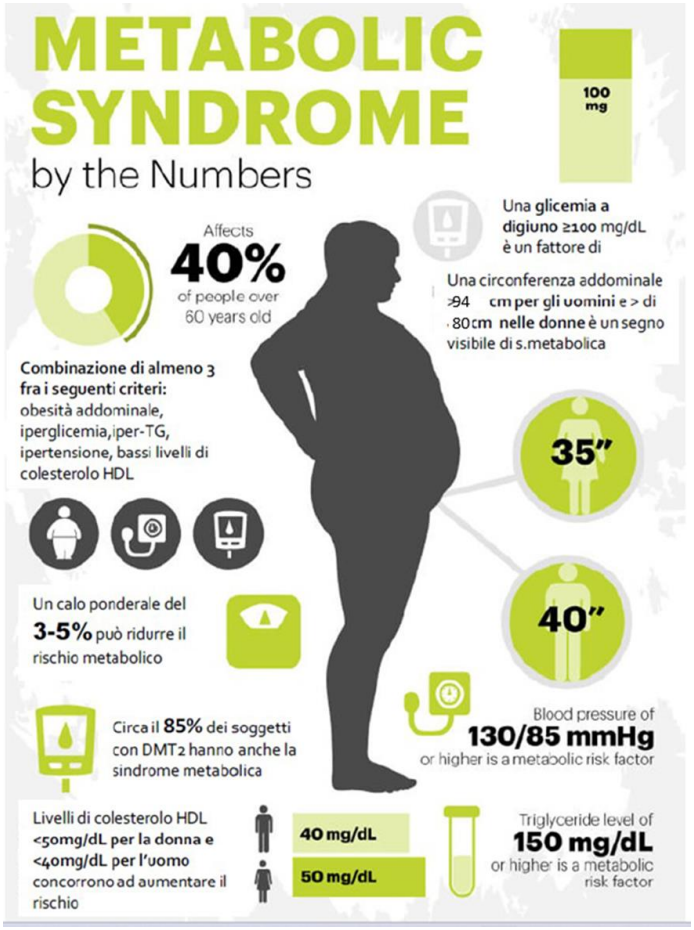
È importante sottolineare che, dal punto di vista delle abitudini alimentari, le citate Linee Guida suggeriscono una limitata evidenza riguardo la correlazione tra consumo di alcol, fruttosio, carni rosse o processate e un aumentato rischio di cancro al pancreas.



Nello specifico, dalla letteratura emerge una forte associazione tra sindrome metabolica ed aumentato rischio di sviluppare cancro al pancreas.

La diagnosi di sindrome metabolica avviene in presenza di 3 fattori tra i 5 qui di seguito elencati:

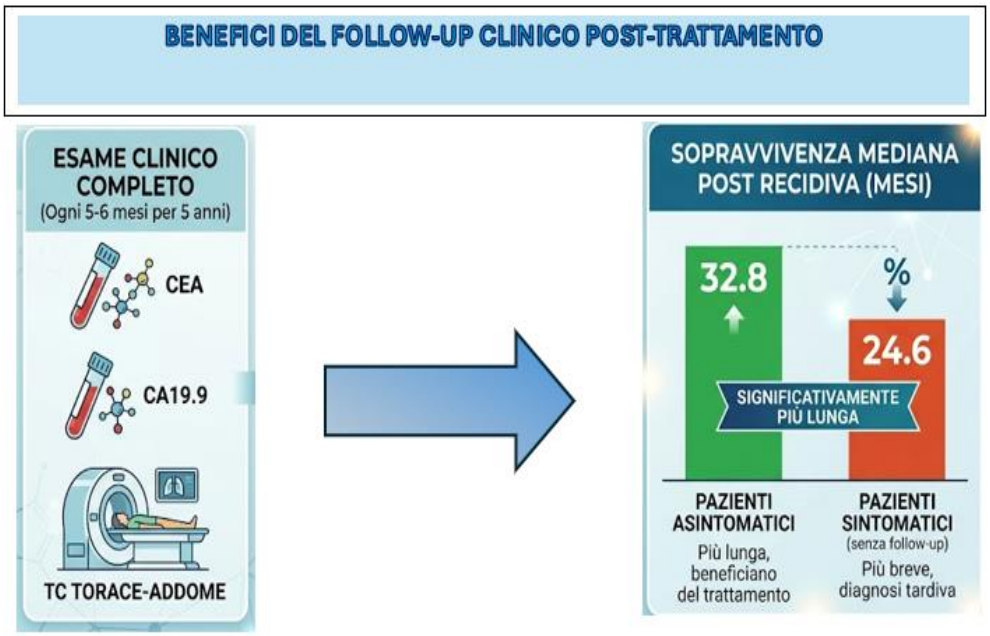
- Circonferenza addominale > 94 cm per gli uomini e > 80 cm nelle donne
- Glicemia a digiuno > 100 mg/dL
- Pressione arteriosa $\geq$ 130/85 mmHg
- Colesterolo HDL < 40 mg/dL negli uomini e <50 mg/dL nelle donne
- Trigliceridi $\geq$ 150mg/dL



Follow-up oncologico

Nelle Linee Guida AIOM 2024 viene suggerito un follow-up comprensivo di esame clinico completo di CEA, CA19.9 e TC torace-addome ogni 5-6 mesi per 5 anni. L'obiettivo è individuare precocemente i pazienti con recidiva asintomatica di malattia.

La sopravvivenza mediana post recidiva è risultata significativamente più lunga nei pazienti asintomatici rispetto ai pazienti sintomatici (32,8 vs 24,6 dei pazienti senza follow-up).



Complicanze metaboliche nei lungosopravviventi

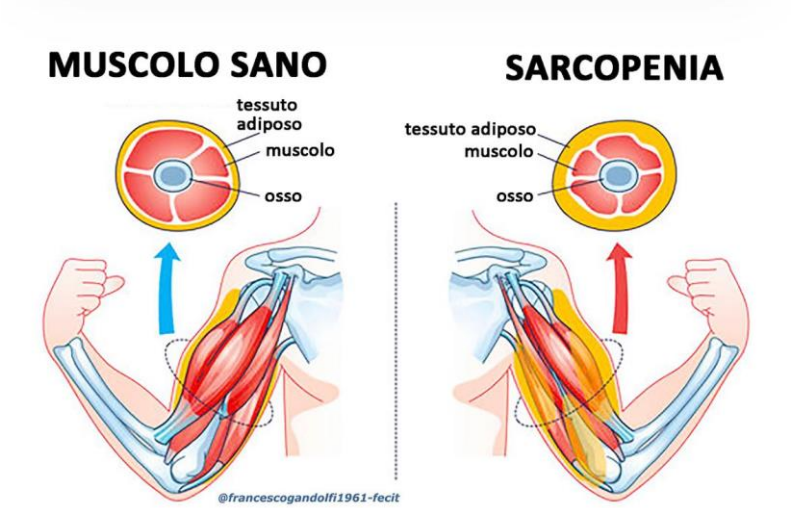
Dal momento che nelle linee guida AIOM lungoviventi 2024, non vi sono indicazioni specifiche per i pazienti sottoposti a chirurgia per tumore del pancreas, le indicazioni per la prevenzione terziaria combaciano con quelle per la prevenzione primaria.

Per i pazienti lungosopravviventi non vi sono indicazioni in merito al follow-up nutrizionale, pertanto le modalità e le tempistiche di rivalutazione clinica e laboratoristica saranno da valutare caso per caso, con un'attenzione particolare al paziente anziano e, in generale al paziente fragile. Vista la complessità della patologia, si suggerisce una **rivalutazione nutrizionale** ogni 5-6 mesi in occasione del follow-up oncologico.

Correlazione tra composizione corporea e ca pancreas

La **prevalenza di sarcopenia**, spesso sottovalutata nel paziente con obesità, è del **39%** (valutata tramite TC) nei pazienti sottoposti a resezione pancreatica.

Dalla revisione della letteratura emerge come la sarcopenia abbia un impatto negativo sulle complicanze post-operatorie e sulla sopravvivenza dei pazienti sottoposti a chirurgia, influenzando l'outcome nel lungo periodo.



Emerge dunque come la sarcopenia non debba essere attenzionata solo in corso di terapia ma anche nel periodo post-operatorio rendendo imprescindibile l'intervento dietoterapico lungo l'intero iter terapeutico.



Prevenzione terziaria nei pazienti lungosopravviventi sottoposti a chirurgia

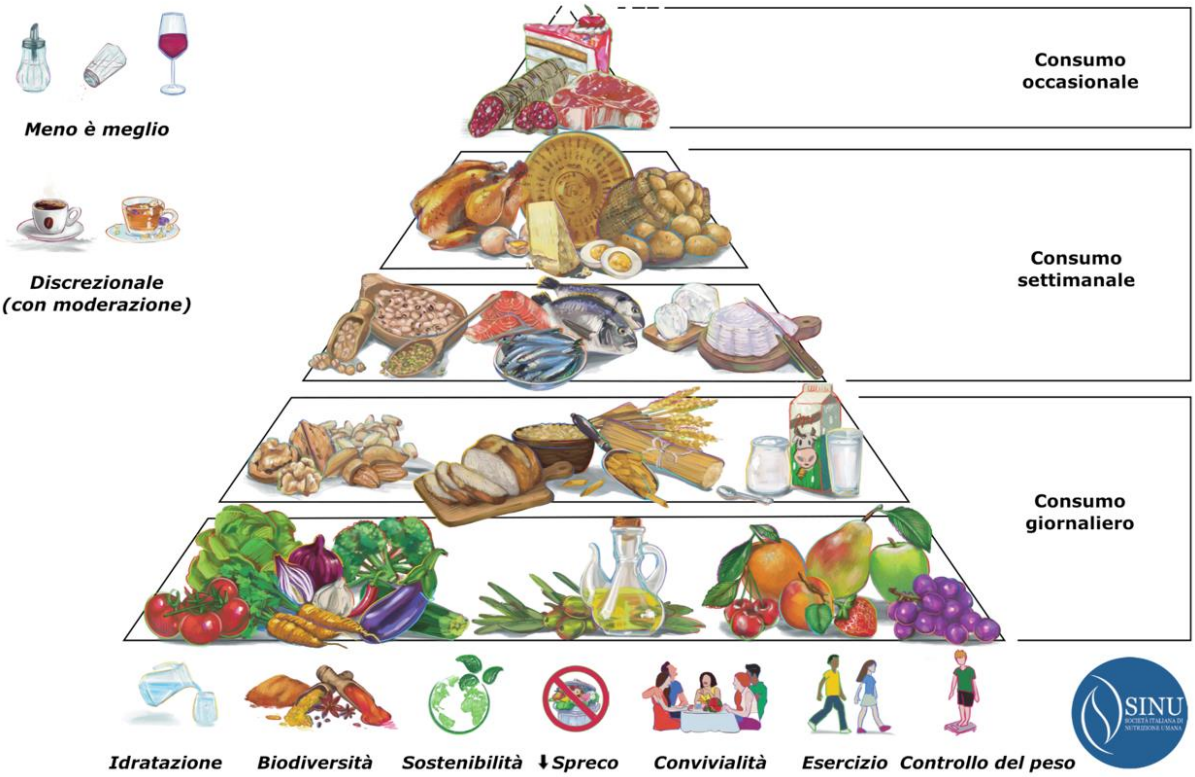
1) Indicazioni dietoterapiche

L'alimentazione per i lungosopravviventi al tumore del pancreas deve bilanciare due necessità opposte: gestire la sindrome metabolica, riducendo zuccheri semplici e grassi saturi, e prevenire la malnutrizione dovuta all'insufficienza pancreatica.

Per questo motivo, una presa in carico nutrizionale personalizzata è fondamentale nella gestione del paziente.

Strategie alimentari:

Obiettivo nutrizionale	Suggerimenti pratici
Migliorare la digestione e l'assorbimento dei macro e micro nutrienti	● Frazionare l'alimentazione in 5-6 piccoli pasti al giorno. ● Associare ai pasti contenenti lipidi l'adeguata integrazione di enzimi pancreatici (posologia consigliata 500 UI lipasiche/g di lipidi da aumentare secondo sintomatologia clinica del paziente fino ad un massimo di 10.000 UI lipasiche/kg di peso corporeo).
Controllo del compenso glicemico	● Limitare gli zuccheri a rapido assorbimento. ● Prediligere alimenti a basso indice glicemico. ● Distribuzione dei carboidrati complessi nei pasti della giornata.
Qualità dei grassi	● Prediligere i grassi mono- e polinsaturi.
Qualità delle proteine	● Alternare le varie fonti proteiche. ● Prediligere le proteine ad alto valore biologico. ● Se i fabbisogni non vengono soddisfatti, utile valutare supplementazione con sieroproteine/leucina.
Vitamine e oligoelementi	● Monitoraggio periodico ed eventuale supplementazione in caso di carenze
Idratazione	● Soddisfare i fabbisogni idrici evitando alcolici e bevande zuccherate.



2) Attività fisica

La riabilitazione oncologica è parte integrante della **prevenzione terziaria**, finalizzata a prevenire le complicanze legate alla patologia e ai trattamenti. Il suo obiettivo è ottimizzare la **qualità di vita** del paziente in ogni fase del percorso di cura, intervenendo sia sulla dimensione fisica sia su quella psicosociale.

Per quanto riguarda la dimensione fisica la fatigue è un aspetto da non sottovalutare al termine dei trattamenti per la neoplasia pancreatica.

L'obiettivo è aiutare il paziente a mantenere la massa muscolare attraverso un adeguato counselling nutrizionale e una regolare attività motoria individuale o di gruppo sotto supervisione specialistica.

Possono essere intrapresi corsi di attività fisica adattata (AFA) con educatori di scienze motorie, spesso sostenuti da associazioni di volontariato. In Italia documenti istituzionali (Ministero della Salute, ISS) e materiali AIOM riconoscono l'AFA come strumento terapeutico nei pazienti oncologici fragili. Dove non siano disponibili questi programmi, il paziente va incoraggiato a svolgere attività fisica anaerobica e aerobica come camminare per mezz'ora al giorno in modo regolare.

Benefici dell'attività fisica:

- Migliora la sensibilità insulinica
- Riduce l'adiposità viscerale (tessuto ad elevata attività pro-infiammatoria)
- Riduce l'infiammazione cronica (riducendo IL-6 e TNF-alfa)
- Stimola l'attività delle cellule NK e dei linfociti T citotossici, incrementando la sorveglianza immunitaria e l'apoptosi cellulare.
- Migliora la perfusione tissutale potenziando ed incrementando la penetrazione dei farmaci.
- Favorisce la produzione di endorfine migliorando il tono dell'umore e riducendo lo stato depressivo. Poiché reazioni d'ansia, stress e sintomi depressivi accompagnano spesso l'esperienza del tumore del pancreas, la fase della lungosopravvivenza richiede un tempo dedicato alla rielaborazione emotiva.

Pertanto, l'inserimento di un supporto psico-oncologico all'interno del percorso di follow-up — anche al termine dei trattamenti principali — costituisce un tassello essenziale per consolidare il benessere dei pazienti e migliorare la qualità di vita a lungo termine.



Nonostante i benefici legati all'attività fisica nella prevenzione primaria e secondaria, ad oggi mancano prove conclusive che l'attività fisica riduca direttamente il rischio di recidiva o migliori la sopravvivenza globale nel carcinoma pancreatico.

Take home messages

Forte legame con la sindrome metabolica: il tumore al pancreas ha una prognosi molto severa e riconosce tra i suoi principali fattori di rischio la sindrome metabolica, il diabete e l'obesità.

Impatto negativo della sarcopenia: nei pazienti sottoposti a chirurgia, la sarcopenia (spesso mascherata da obesità pregressa) è molto diffusa e peggiora sia le complicanze post-operatorie sia la tolleranza ai trattamenti chemioterapici

Importanza di nutrizione e attività fisica: la gestione dei pazienti lungosopravviventi richiede un approccio personalizzato che unisca una dietoterapia specifica (con enzimi pancreatici e controllo glicemico) a una regolare attività fisica, al fine di prevenire la malnutrizione, contrastare la stanchezza e migliorare la qualità di vita.

Bibliografia

1. Rete Oncologica, Regione Piemonte. PSDTA carcinoma pancreas esocrino.
2. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. JAMA. 2021 Sep 7;326(9):851-862. doi: 10.1001/jama.2021.13027. Erratum in: JAMA. 2021 Nov 23;326(20):2081. PMID: 34547082; PMCID: PMC9363152.
3. Helbing A, Menon G, Tuma F. Pancreatic Neuroendocrine Tumors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [updated 2025 May 4]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448121/
4. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Third Expert Report. 2018.
5. AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, PASSI, PASSI d'Argento, ONS. I numeri del cancro in Italia 2023. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2023.

6. AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, PASSI, PASSI d'Argento, ONS. I numeri del cancro in Italia 2025. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2024.
7. Wu L, Cen C, Ouyang D, Zhang L, Li X, Wu H, et al. Interpretable machine learning model for predicting early recurrence of pancreatic cancer: integrating intratumoral and peritumoral radiomics with body composition. Int J Surg. 2025 Nov 1;111(11):8198-8211. doi: 10.1097/JS9.0000000000003078.
8. Brown LR, Sousa MS, et al.; Cancer Cachexia Endpoints Working Group. Body weight and composition endpoints in cancer cachexia clinical trials: Systematic Review 4 of the cachexia endpoints series. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024 Jun;15(3):816-852. doi: 10.1002/jcsm.13478.
9. Jin K, Tang Y, Wang A, Hu Z, Liu C, Zhou H, et al. Body Composition and Response and Outcome of Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. Nutr Cancer. 2022;74(1):100-109. doi: 10.1080/01635581.2020.1870704.
10. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. BMJ. 2017 Feb 28;356:j477. doi: 10.1136/bmj.j477.
11. Xu Y, Chen Y, et al. Integrating Body Composition and Nutritional Indices: A Novel Prognostic Tool for Survival in Pancreatic Cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2025 Jul 9;16(4):e70006. doi: 10.1002/jcsm.70006.
12. Paiella S, Azzolina D, et al. Body composition parameters, immunonutritional indexes, and surgical outcome of pancreatic cancer patients resected after neoadjuvant therapy: A retrospective, multicenter analysis. Front Nutr. 2023 Feb 13;10:1065294. doi: 10.3389/fnut.2023.1065294.
13. Bundred J, Kamarajah SK, Roberts KJ. Body composition assessment and sarcopenia in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2019 Dec;21(12):1603-1612. doi: 10.1016/j.hpb.2019.05.018.
14. Zhong L, Jifeng, et al. Correlation between pancreatic cancer and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol. 2023 Apr 11;14:1116. doi: 10.3389/fendo.2023.1116.
15. Miyashita Y, et al. Metabolic syndrome is linked to the incidence of pancreatic cancer. EClinicalMedicine. 2023 Dec 12;67:102353. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102353.
16. Bundred J, Kamarajah SK, Roberts KJ. Body composition assessment and sarcopenia in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2019;21(12):1603-1612.
17. Xu Y, Chen Y, et al. Integrating Body Composition and Nutritional Indices: A Novel Prognostic Tool for Survival in Pancreatic Cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2025.
18. Brown LR, Sousa MS, et al. Body weight and composition endpoints in cancer cachexia clinical trials: Systematic Review 4 of the cachexia endpoints series. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024;15:816-852. doi: 10.1002/jcsm.13478.
19. Wu L, Cen C, et al. Interpretable machine learning model for predicting early recurrence of pancreatic cancer: integrating intratumoral and peritumoral radiomics with body composition. Tumour Marker Prognostic Study. Int J Surg. 2025.
20. Afghani E, Klein AP. Pancreatic Adenocarcinoma Trends in Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes. Hematol Oncol Clin North Am. 2022;36:879-895. doi: 10.1016/j.hoc.2022.07.002.
21. Griffin OM, Bashir Y, et al. Measurement of Body Composition in Pancreatic Cancer: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Recommendations for Future Study Design. Dig Surg. 2022 May 17;39:141-152. doi: 10.1159/000524575.
22. Conroy T, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v56-v68.
23. Ansari D, et al.; Nordic Pancreatic Cancer Network. Surveillance after surgery for pancreatic cancer: a global scoping review of guidelines and a nordic Survey of contemporary practice. Scand J Gastroenterol. 2024 Sep;59(9):1097-1104.

24. Andel PCM, et al.; European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association. Routine Imaging or Symptomatic Follow Up After Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. JAMA Surg. 2025 Jan 1;160(1):74-84. doi: 10.1001/jamasurg.2024.5024.
25. AIOM. Linee guida CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO. Sistema Nazionale Linee Guida. Roma; Aggiornamento 2024 Jun 14.
26. Sarfraz A, et al. Prevalence and trends of cancer related daily life limitations among gastrointestinal cancer survivors. J Cancer Surviv. 2025 May 24. doi: 10.1007/s11764-025-01833-1.
27. Bauer MR, et al. Quality of Life in Patients With Pancreatic Cancer and Their Caregivers: A Systematic Review. Pancreas. 2018 Apr;47(4):368-375.
28. Vujasinovic M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. Nutrients. 2017.
29. De la Iglesia D. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta analysis. UEG J. 2020.
30. Roberts KJ, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and fat malabsorption related to pancreatectomy and other gastrointestinal surgery: a narrative review. Nutr Clin Pract. 2024.
31. Phillips ME. The use of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer in the US is infrequent and inconsistent. Aliment Pharmacol Ther. 2020.
32. Morris-Stiff G. Exocrine pancreatic insufficiency and fat malabsorption related to pancreatectomy and other gastrointestinal surgery: A narrative review. Nutr Clin Pract. 2024.
33. Bos MD, et al. Association Between Physical Activity and Pancreatic Cancer Risk and Mortality: Systematic Review and Meta-analysis. Cancers (Basel). 2024;16:3594.
34. Hsueh HY, et al. A review of physical activity in pancreatic ductal adenocarcinoma. J Formos Med Assoc. 2022;121:2222-2231.
35. Sekino M, et al. Effects of exercise therapy in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud Adv. 2025;9:100398.
36. Rosebrock K, et al. Exercise training and patient specific outcomes in pancreatic cancer: systematic review. Cancers (Basel). 2023;15:5899.
37. Gentiluomo M, et al. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Pancreatic Cancer Risk: A Mendelian Randomization Study. J Endocr Soc. 2024;8(4):bvae017.
38. Park SK, et al. Daily vigorous intensity physical activity and its preventive effect on pancreatic cancer. Cancer Res Treat. 2021;53:1141-1152.
39. Kurz E, et al. Exercise induced immune remodeling in pancreatic cancer. Cancer Cell. 2022;40(7):720-737.
40. World Health Organization. Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. Geneva: WHO; 2020.
41. Schmitz KH, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: ACSM International Multidisciplinary Roundtable Consensus. Med Sci Sports Exerc. 2019;51:2375-2390.
42. Rock CL, et al. Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors. CA Cancer J Clin. 2022;72:230-262.
43. Okada KI, et al. Supervised Exercise Therapy and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer: A Prospective Phase II Study (S-1 = tegafur + gimeracil + oteracil). J Am Coll Surg. 2022;235:848-858.
44. Streckmann F, et al. Preventive Effect of Neuromuscular Training on Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2024;184:1046-1053.
45. De Lazzari N, et al. PMOVE: randomized trial of exercise in advanced pancreatic or biliary tract cancer receiving chemotherapy. Support Care Cancer. 2024;32:437.
46. Wijma AG, et al. Personalized multimodal prehabilitation reduces postoperative complications after pancreatoduodenectomy: propensity score analysis. HPB (Oxford). 2023;25:1429-1437.
47. Ausania F, et al. Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. Rev Esp Enferm Dig. 2019;111:603-608.

48. Ngo-Huang AT, et al. PancFit RCT: Pragmatic Home Based Exercise During Neoadjuvant Therapy. Ann Surg. 2023;278:22-30.
49. Ngo-Huang AT, et al. Response to Comment on PancFit. Ann Surg Open. 2024;4:e359.
50. ClinicalTrials.gov. Tele-PancFit Trial. NCT05836870.
51. MD Anderson Cancer Center. Tele-PancFit trial protocol. 2023.
52. Nakajima H, et al. Preoperative exercise and nutritional support in hepato-pancreato-biliary surgeries. J Clin Biochem Nutr. 2019;65:161-167.
53. Refaat M, et al. Can we “prehabilitate” pancreatic cancer patients prior to surgery? A critical appraisal of the literature. Clin Nutr ESPEN. 2024;63(5):845-855.
54. AIOM, ISS. I numeri del cancro in Italia. Edizioni 2023-2024.
55. Ministero della Salute. Linee di indirizzo sull’attività fisica. Accordo Stato-Regioni 2019; aggiornamento 2021.
56. Chang PJ, Hendifar AE, Gresham G, Ngo-Huang A, Oberstein PE, Parker N, et al. Exercise Guidelines in Pancreatic Cancer Based on the Dietz Model. Cancers (Basel). 2025;17(4):630.

Revisione dei documenti del 2020 presenti sul sito della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta riguardanti la neoplasia pancreatica: la nutrizione per os dopo chirurgia e in corso di terapia medica.

Coordinatore Dietista: Dott.ssa A. Allasia
Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione: Dott. L. De Carli
Dietiste: Dott.sse V. Casalone, E. Mazzetto, M. Serioli

Il presente documento, destinato agli operatori sanitari, si basa sulle più recenti evidenze scientifiche disponibili (2020–2026) sulla gestione nutrizionale per os del paziente con carcinoma del pancreas, sia nel periodo post-operatorio della chirurgia oncologica sia in corso di chemioterapia. Esso costituisce la base scientifica per la revisione dei libretti informativi destinati ai pazienti: "Tumore del pancreas: guida all'alimentazione dopo la chirurgia" e "Tumore del pancreas: guida all'alimentazione in corso di terapia medica".

Le indicazioni dietetiche non accompagnate da riferimenti bibliografici non derivano da studi specifici e rappresentano indicazioni pratiche condivise dal Gruppo di Studio.

Il documento è organizzato in un paragrafo iniziale di screening nutrizionale, comune a entrambi i percorsi di cura (paragrafo 1), in una parte dedicata al percorso chemioterapico (paragrafi 6 e 8) e in una parte dedicata al percorso chirurgico (paragrafi 2–5 e 7), seguite da un follow-up nutrizionale comune (paragrafo 9) e dai punti chiave conclusivi (paragrafo 10). Le raccomandazioni relative alla ripresa dell'alimentazione per os, alla composizione della dieta, alla terapia enzimatica sostitutiva, alla gestione dei sintomi a impatto nutrizionale e al follow-up nutrizionale sono applicabili sia agli interventi di resezione parziale, come la duodenocefalopancreasectomia, sia a quelli di resezione completa, come la pancreasectomia totale. Differiscono invece il quadro clinico e la gestione del diabete di tipo 3c, in funzione dell'entità del deficit residuo.

1. Screening nutrizionale

È importante che lo screening del rischio di malnutrizione venga effettuato al momento della diagnosi e ripetuto sistematicamente a ogni visita ambulatoriale, sia nel percorso chirurgico sia in quello chemioterapico, e che in caso di ricovero ospedaliero venga effettuato entro 48 ore dal ricovero, utilizzando strumenti validati quali NRS-2002, MUST, MST e MNA-SF. Nei pazienti a rischio, la diagnosi e la valutazione della gravità della malnutrizione si basano sui criteri GLIM [1, 2], che includono anche la valutazione della composizione corporea (TC a livello L3, BIA), utile a identificare sarcopenia e obesità sarcopenica [3, 4].

2. Ripresa dell'alimentazione per os dopo chirurgia pancreatica oncologica

Timing. Le linee guida ESPEN raccomandano di avviare l'alimentazione il prima possibile, entro le prime ore dall'intervento, nel paziente vigile ed emodinamicamente stabile, compatibilmente con la tolleranza (grado A); nella maggior parte dei casi è possibile riprendere subito l'alimentazione per os, mediante dieta ospedaliera bilanciata e/o ONS [1].

Fistola pancreatica e svuotamento gastrico ritardato. Secondo una metanalisi di quattro studi, di cui uno solo randomizzato, l'alimentazione orale precoce non è associata a un aumento statisticamente significativo del rischio di fistola pancreatica e di svuotamento gastrico ritardato clinicamente rilevanti (grado B/C) rispetto alla nutrizione enterale o parenterale [5]; analogamente, in uno studio di coorte olandese su 2.354 pazienti la strategia di rialimentazione non è risultata associata allo svuotamento gastrico ritardato, il cui principale fattore associato era la fistola pancreatica [6]. In presenza di fistola, ERAS ed ESPEN considerano praticabile una dieta secondo tolleranza [1, 7]; le evidenze specifiche al riguardo restano tuttavia poche, limitate a un numero esiguo di studi di piccole dimensioni [8]. In presenza di svuotamento gastrico ritardato già manifesto le raccomandazioni divergono: ERAS mantiene l'alimentazione secondo tolleranza [7], mentre Halle-Smith et al. [5] la sconsigliano per il rischio di vomito e di inalazione. La strategia nutrizionale deve pertanto essere individualizzata sulla base della gravità del

quadro, della tolleranza clinica e della possibilità di garantire un adeguato apporto nutrizionale; quando l'alimentazione orale è praticabile, in analogia con quanto indicato nella gastroparesi, può essere utile una dieta con alimenti finemente sminuzzati o frullati, povera in grassi e a basso residuo [9].

Assenza di uno schema temporale standardizzato. Le revisioni sistematiche documentano una marcata eterogeneità dei protocolli di rialimentazione, con introduzione di liquidi e solidi fra la prima e la settima giornata [10], anche fra i centri che adottano protocolli ERAS [11]. L'eterogeneità non consente un confronto di efficacia fra gli schemi [10], mentre l'assunzione precoce di alimenti solidi figura fra i fattori associati a un recupero più rapido [11]. Quantità e tipologia dell'alimentazione per os devono pertanto essere adattate al tipo di intervento, alla funzione gastrointestinale e alla tolleranza individuale, con particolare cautela nei pazienti ad alto rischio di svuotamento gastrico ritardato o di ileo post-operatorio e in quelli di età superiore a 75 anni; nell'immediato post-operatorio è comunque indicata una dieta il più possibile povera di fibre [1].

3. Composizione della dieta

Pasti piccoli e frequenti. Porzioni ridotte e pasti più frequenti possono migliorare l'efficacia della terapia enzimatica, pur in assenza di evidenze specifiche; la terapia enzimatica deve essere ottimizzata in modo da consentire una dieta il più possibile normale e variegata, poiché una dieta eccessivamente restrittiva può risultare controproducente [2, 12].

Lipidi. In corso di terapia enzimatica adeguata la restrizione dei grassi di norma non è necessaria; una limitazione è da riservare ai casi con sintomi non controllati, dopo esclusione di altre cause di intolleranza [12]. Nel paziente depletato e inappetente può essere indicata una dieta ad elevato contenuto di grassi e proteine, mentre le diete ipolipidiche possono aggravare il quadro di malnutrizione [13]. Costituisce un'eccezione la fistola chilosa di grado A, gestita con dieta priva di grassi, con o senza trigliceridi a catena media [14].

Fibra. Non sono generalmente raccomandati apporti di fibra superiori a 25 g al giorno, poiché la fibra può interferire con l'azione degli enzimi pancreatici e ritardare l'assorbimento dei nutrienti [13]. In presenza di sintomi persistenti nonostante una terapia enzimatica adeguata, può essere necessario valutare un'ulteriore riduzione dell'apporto di fibra [12].

Fabbisogni nutrizionali e impiego degli ONS. Nella prima settimana successiva a un intervento di chirurgia addominale maggiore, circa il 90% dei pazienti non raggiunge un adeguato apporto proteico; dopo pancreasectomia, inoltre, l'alimentazione per os può rimanere insufficiente per un periodo prolungato [1].

Come riferimento possono essere adottati i fabbisogni nutrizionali raccomandati per il paziente oncologico: 25–30 kcal/kg/die e oltre 1 g di proteine/kg/die, fino a 1,5 g/kg/die in relazione alle condizioni cliniche e allo stato nutrizionale. L'impiego dei supplementi nutrizionali orali (ONS) è indicato quando il counselling dietistico e la fortificazione della dieta non consentono di raggiungere il target calorico-proteico [15, 16].

Gli ONS devono integrare, e non sostituire, i pasti; ove possibile, è preferibile assumerli lontano dai pasti principali, così da non ridurre l'assunzione di alimenti. Anche il loro consumo richiede un'adeguata copertura con terapia enzimatica sostitutiva [13]. Nei pazienti con obesità e/o diabete, è importante garantire un adeguato apporto proteico, mentre la prescrizione dell'apporto calorico deve tenere conto del rischio di iperglicemia e della relativa gestione metabolica [17].

4. Terapia enzimatica sostitutiva

L'insufficienza pancreatica esocrina (PEI) può insorgere in qualsiasi fase di malattia — anche prima della chirurgia o in corso di sola chemioterapia — per ostruzione duttale, distruzione del parenchima esocrino da parte del tumore o ridotta stimolazione ormonale della secrezione pancreatica, con conseguente maldigestione di grassi, proteine e vitamine liposolubili [4, 18]. È frequentemente sottodiagnosticata poiché la steatorrea conclamata compare solo dopo una perdita sostanziale della funzione secretoria [12].

La probabilità di insufficienza pancreatica esocrina è superiore al 90% sia dopo duodenocefalopancreasectomia sia dopo pancreasectomia totale; anche in questi casi il trattamento si avvia senza test di funzionalità, sulla base dei sintomi e dello stato nutrizionale [12].

La terapia enzimatica sostitutiva viene approfondita in una sezione dedicata del Libretto operatori 2025-2026; di seguito si riportano le sole indicazioni pratiche rilevanti per l'alimentazione [12, 13]:

- gli enzimi devono essere assunti con il cibo e distribuiti nel corso del pasto, anziché al suo inizio o al suo termine;
- la copertura è necessaria per ogni assunzione alimentare: pasti, spuntini, bevande a base di latte, ONS e pasti consumati fuori casa;
- in caso di difficoltà a deglutire la capsula intera, è possibile aprirla e assumerne il contenuto insieme a un cucchiaio di alimento freddo e acido, come purea di frutta, marmellata o yogurt alla frutta. I granuli non devono essere masticati né frantumati, poiché ciò potrebbe danneggiarne il rivestimento gastroresistente, provocando l'attivazione prematura degli enzimi, con possibile irritazione o ulcerazione della mucosa orale e riduzione dell'efficacia del trattamento. In caso di apertura della capsula è quindi consigliabile sciacquare la bocca con acqua fresca dopo l'assunzione;
- acidità e temperatura influiscono sull'efficacia: le capsule devono essere deglutite con una bevanda fredda o a temperatura ambiente e conservate al di sotto dei 25 °C;
- in caso di risposta insufficiente, prima di incrementare la dose è opportuno verificare l'aderenza, mediante recall delle 24 ore che includa anche la dose enzimatica assunta in occasione di ciascun pasto e l'eventuale esclusione di alimenti, in particolare di quelli contenenti grassi.

5. Sintomi a impatto nutrizionale di interesse per la ripresa dell'alimentazione dopo chirurgia oncologica del pancreas

I sintomi gastrointestinali sono frequenti dopo chirurgia pancreatica e possono compromettere l'introito alimentare e lo stato nutrizionale. Una revisione sistematica di 22 studi, per complessivi 3.244 pazienti operati per tumore del pancreas, documenta un peggioramento post-operatorio dei punteggi di dolore, astenia e diarrea, con ritorno ai valori basali entro tre-sei mesi; la diarrea è il sintomo che si protrae più a lungo, in rapporto all'insufficienza pancreatica esocrina [19].

Sazietà precoce

Nel periodo post-operatorio la sazietà precoce può derivare da un'alterata accomodazione gastrica e da una ridotta capacità funzionale del reservoir gastrico, anche in relazione a una possibile componente di svuotamento gastrico ritardato, per meccanismi in parte assimilabili a quelli della gastroparesi post-chirurgica [9].

Indicazioni dietetiche: pasti piccoli e frequenti ad elevata densità energetica e proteica, evitando preparazioni diluite e voluminose; liquidi lontano dai pasti; masticazione accurata e consumo lento del pasto. Dopo aver escluso e trattato un'eventuale stipsi, può essere considerato l'impiego di procinetici [15]. Se l'introito orale resta insufficiente, è indicata una rivalutazione nutrizionale.

Nausea e vomito

Nausea e vomito non figurano fra i sintomi predominanti dopo chirurgia pancreatica: nella rilevazione prospettica di Tomita et al. [20] il carico sintomatologico della fase post-operatoria precoce è dominato da dolore, astenia, disturbi del sonno e gonfiore addominale. Nausea e vomito possono tuttavia comparire nella fase post-operatoria precoce e, quando persistenti, impongono di escludere cause organiche, quali ostruzione intestinale e fistola pancreatica [14].

Indicazioni dietetiche: pasti piccoli e frequenti; alimenti a temperatura ambiente o freddi, dall'odore poco intenso; limitazione dei cibi fritti e molto elaborati; liquidi a piccoli sorsi, lontano dai pasti; assunzione della terapia antiemetica prescritta.

Dumping syndrome

La dumping syndrome figura fra le possibili complicanze della duodenocefalopancreasectomia [2]. Il consenso internazionale più recente distingue una forma precoce, con sintomi gastrointestinali e vasomotori entro la prima ora dal pasto, e una forma tardiva, caratterizzata da ipoglicemia reattiva 1–3 ore dopo il pasto [21]. Tale consenso non considera specificamente la chirurgia pancreatica; le indicazioni dietetiche che seguono sono pertanto estese per analogia, in particolare al paziente sottoposto a duodenocefalopancreasectomia senza conservazione del piloro.

Indicazioni dietetiche

- la modifica della dieta costituisce il trattamento di prima linea;
- ridurre il volume dei singoli pasti;
- posticipare l'assunzione dei liquidi di almeno 30 minuti dopo il pasto;
- limitare gli zuccheri a rapido assorbimento fuori dai pasti principali nelle forme lievi, fino a eliminarli in presenza di dumping tardivo con ipoglicemia reattiva [21];
- dare priorità all'apporto proteico in ciascun pasto, consumandolo lentamente e masticando con cura, ed evitare le bevande alcoliche [21];
- nei casi refrattari, valutazione specialistica per la terapia farmacologica.

Insufficienza pancreatica esocrina e steatorrea

La steatorrea clinicamente evidente è un indicatore poco sensibile di insufficienza esocrina, al punto che la sua assenza non esclude la necessità di terapia enzimatica [12]; nel paziente operato, del resto, calo ponderale e diarrea sono riferiti più di frequente della steatorrea stessa [22].

Indicazioni dietetiche: in corso di terapia enzimatica adeguata la restrizione dei grassi di norma non è necessaria [12]; la persistenza di segni di malassorbimento, quali feci untuose e maleodoranti o calo ponderale, suggerisce di verificare l'aderenza e l'adeguatezza della dose enzimatica. L'insufficienza esocrina si accompagna tipicamente a carenze di macro- e micronutrienti [12]; per l'approfondimento sulle carenze di micronutrienti si rimanda alla sezione del Libretto Operatori 2025-2026 dedicata a questa tematica.

Diarrea non correlata all'insufficienza esocrina

La diarrea è frequente dopo chirurgia pancreatica, soprattutto dopo pancreasectomia totale e duodenocefalopancreasectomia, e può persistere nei primi mesi nonostante una terapia enzimatica adeguata. Oltre all'insufficienza esocrina, possono contribuire il malassorbimento degli acidi biliari, la sovracrescita batterica intestinale e le alterazioni della motilità intestinale conseguenti all'intervento [23].

Indicazioni dietetiche

- prima di intervenire sulla dieta, escludere una terapia enzimatica inadeguata, infezioni, intolleranze alimentari e cause farmacologiche [12];
- garantire un'adeguata idratazione, con soluzioni reidratanti orali in caso di perdite rilevanti;
- nella fase acuta, ridurre temporaneamente la fibra e limitare caffeina, alcol e polioli, come il sorbitolo;
- ridurre il lattosio in caso di sospetta intolleranza;
- reintrodurre gradualmente la fibra alla risoluzione dei sintomi;
- nei casi persistenti, valutazione medica per la terapia antidiarroica.

Stipsi

La stipsi non figura fra i sintomi predominanti [24]. Può conseguire alla terapia con oppioidi, la cui riduzione è raccomandata nei protocolli ERAS anche per la più rapida ripresa della funzione intestinale [7], e alla terapia

enzimatica, per la quale alcuni studi segnalano nausea e stipsi alle dosi più elevate [25]. Nel paziente oncologico con sazietà precoce, la stipsi deve essere ricercata e trattata prima di considerare l'impiego di procinetici [15].

Indicazioni dietetiche: adeguata idratazione; incremento graduale della fibra, entro la soglia di 25 g/die in corso di terapia enzimatica; attività fisica compatibile con le condizioni cliniche; valutazione medica per la terapia lassativa qualora le misure dietetiche non siano sufficienti, in particolare in corso di terapia con oppioidi.

6. Sintomi a impatto nutrizionale associati alla chemioterapia

Una quota rilevante dei pazienti sottoposti a chirurgia pancreatica riceve anche chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante, in genere secondo schemi FOLFIRINOX o gemcitabina ± nab-paclitaxel. Gli effetti collaterali di questi regimi pongono problematiche nutrizionali in parte distinte da quelle discusse nel capitolo precedente per il periodo post-chirurgico, e possono sovrapporsi ad esse nei pazienti che ricevono chemioterapia nel periodo post-operatorio. Sono di seguito trattati i sintomi chemio-correlati non già affrontati in precedenza, o sostenuti da un meccanismo diverso.

Anoressia

Nel paziente in chemioterapia l'anoressia è un sintomo frequente, in rapporto sia all'effetto diretto dei farmaci sia alla concomitante comparsa di nausea e disgeusia [2].

Indicazioni dietetiche: concentrare i pasti più energetici nei giorni di miglior appetito, tipicamente nella fase tra un ciclo e l'altro; pasti piccoli e frequenti ad alta densità energetico-proteica nei giorni di anoressia più marcata; ricorso a ONS nei periodi di ridotto introito.

Disgeusia e disosmia

Le alterazioni del gusto e dell'olfatto sono un effetto collaterale comune dei regimi chemioterapici impiegati nel tumore del pancreas, con impatto diretto sulla palatabilità degli alimenti [26].

Indicazioni dietetiche: curare l'igiene orale prima dei pasti; privilegiare aromi decisi, spezie e marinature acide; preferire alimenti a temperatura ambiente o freddi, meno soggetti a percezione di sapori metallici; utilizzare posate non metalliche in caso di percezione di sapore metallico.

Mucosite orale

La mucosite orale interessa una quota rilevante dei pazienti in chemioterapia e può compromettere in modo significativo l'alimentazione per os [27].

Indicazioni dietetiche: prediligere consistenze morbide o liquide; evitare cibi secchi, duri, molto caldi, acidi, piccanti o molto salati; valutare l'uso di cannucce per i liquidi; in caso di dolore rilevante, considerare un'analgesia topica o sistemica prima dei pasti.

Nausea e vomito chemio-indotti

A differenza del periodo post-chirurgico, nausea e vomito rappresentano un effetto atteso e frequente dei regimi chemioterapici, la cui incidenza dipende dal potenziale emetogeno del farmaco e la cui gestione si basa in primo luogo sull'ottimizzazione della profilassi antiemetica [28].

Indicazioni dietetiche: pasti piccoli e frequenti, poco elaborati; alimenti a temperatura ambiente o freddi, dall'odore poco intenso; limitare i cibi fritti e ad alto contenuto di grassi; liquidi a piccoli sorsi, lontano dai pasti; assunzione regolare della terapia antiemetica prescritta, anche in assenza di sintomi.

Diarrea chemio-indotta

La diarrea da chemioterapia riconosce un meccanismo diverso da quello dell'insufficienza pancreatica esocrina, poiché conseguente a un danno diretto della mucosa intestinale da parte di farmaci come il 5-fluorouracile e l'irinotecan; può comparire anche a distanza di giorni dalla somministrazione e risultare clinicamente rilevante [29].

Indicazioni dietetiche

- escludere una componente da insufficienza esocrina non adeguatamente trattata prima di attribuire la diarrea alla sola chemioterapia;
- garantire un'adeguata idratazione, con soluzioni reidratanti orali in caso di perdite rilevanti;
- ridurre temporaneamente la fibra insolubile e limitare lattosio, caffeina e alcol nella fase acuta;
- prediligere pasti piccoli e frequenti a basso residuo;
- nei casi persistenti o di grado severo, valutazione medica tempestiva, anche per la possibile necessità di modificare il regime chemioterapico.

Neuropatia periferica indotta da chemioterapia

La neuropatia periferica, in particolare da oxaliplatino nei regimi FOLFIRINOX, può comportare una spiccata sensibilità al freddo e alterazioni della sensibilità tattile alle mani, con ricadute pratiche sulla preparazione e il consumo dei pasti [30].

Indicazioni dietetiche: evitare cibi e bevande molto freddi nei giorni di maggiore sensibilità; privilegiare alimenti e bevande a temperatura ambiente o tiepidi; valutare ausili o il supporto di un familiare per la preparazione dei pasti in caso di difficoltà nella manipolazione di utensili o nell'apertura di contenitori.

Astenia

L'astenia è tra i sintomi più frequenti e limitanti nel paziente in chemioterapia per tumore del pancreas e può ridurre sia l'introito alimentare sia la capacità di preparare i pasti [31].

Indicazioni dietetiche: privilegiare pasti pratici e di rapida preparazione, anche ricorrendo a cibi pronti nutrizionalmente adeguati; concentrare l'attenzione sui pasti principali nei momenti di minore stanchezza; coinvolgere familiari o caregiver nella preparazione dei pasti; mantenere un livello di attività fisica compatibile con le condizioni cliniche.

7. Diabete di tipo 3c post-pancreasectomia totale: gestione dietetica per os

Il diabete di tipo 3c è una forma specifica secondaria alle malattie del pancreas esocrino [32, 33]. Dopo pancreasectomia totale è costante e richiede l'utilizzo di insulina esogena in modo permanente; la controregolazione dell'ipoglicemia risulta inoltre compromessa dal deficit di glucagone [34, 35]. Il controllo glicemico postprandiale è ulteriormente reso instabile dal transito accelerato e dal malassorbimento [34]. Dopo resezione parziale il diabete di nuova insorgenza interessa circa un paziente su quattro, con rischio maggiore in caso di età avanzata, iperglicemia preoperatoria, ridotto parenchima residuo e complicanze post-operatorie [36]. Il decorso, soprattutto dopo pancreasectomia totale, resta instabile: il controllo glicemico tende a peggiorare nel primo anno, con episodi ipoglicemici severi in circa il 22% dei pazienti dopo la dimissione [37]; calo ponderale e controllo glicemico troppo stringente risultano tra i principali fattori di rischio per l'ipoglicemia [34]. Nel lungo termine, tuttavia, il controllo glicemico e la sua variabilità risultano paragonabili a quelli del diabete di tipo 1, ma con un fabbisogno insulinico inferiore [34]; il monitoraggio glicemico continuo può offrire un beneficio aggiuntivo nella gestione di questa instabilità [37, 38].

Indicazioni dietetiche: prevenire l'ipoglicemia con apporto regolare di carboidrati complessi e ridurre l'entità delle iperglicemie [39]; garantire il fabbisogno energetico individuale, evitando sia restrizioni eccessive sia apporti energetici eccessivi, monitorando peso, introito alimentare e controllo glicemico [17, 25, 38]; frazionare l'alimentazione in 5–6 pasti di volume ridotto, coordinati con lo schema insulinico dopo pancreasectomia totale, evitando pasti abbondanti e digiuni prolungati [25, 34, 40]; privilegiare carboidrati complessi a basso indice glicemico, riservando zuccheri semplici al trattamento dell'ipoglicemia, con fibra da cereali integrali e legumi entro 25 g/die [13]; in corso di terapia enzimatica adeguata la restrizione lipidica non è indicata, salvo steatorrea non controllata, mentre gli effetti della terapia enzimatica sul controllo glicemico restano incerti [12, 34].

Limiti dell'evidenza. La gestione dietetica del diabete di tipo 3c non è supportata da studi dedicati; le indicazioni derivano per analogia dalla letteratura sulla pancreatite cronica [25, 35, 39, 40].

8. Diabete di tipo 3c (PDAC-DM) associato a malattia attiva e alla terapia medica

Il diabete associato all'adenocarcinoma duttale del pancreas (PDAC-DM) è spesso misdiagnosticato come diabete di tipo 2, ma ne è metabolicamente distinto per un prevalente deficit di funzione beta-cellulare e una disregolazione delle cellule alfa, descritti in letteratura per il diabete pancreatogenico nel suo insieme [33, 41]. Un diabete di nuova insorgenza, specie se in soggetti >50 anni e associato a calo ponderale inspiegato, rappresenta un riconosciuto marker paraneoplastico e un potenziale segnale precoce di malattia, tanto da essere oggetto di modelli di stratificazione del rischio come l'ENDPAC [42]. Anche il PDAC-DM rientra nello spettro del diabete di tipo 3c, ma — a differenza della forma secondaria a pancreasectomia totale descritta al paragrafo precedente — può comparire in qualsiasi fase di malattia, anche prima della diagnosi oncologica, e il suo controllo glicemico durante il trattamento richiede un approccio bidirezionale: da un lato il rischio di iperglicemia, spesso indotta o aggravata dai corticosteroidi utilizzati come premedicazione antiemetica nei protocolli chemioterapici, per cui è raccomandato uno screening glicemico di routine (glicemia a digiuno/HbA1c pre-trattamento e monitoraggio della glicemia capillare 4 volte/die, ai pasti e alla sera, nei giorni di terapia steroidea) [43]; dall'altro il maggior rischio di ipoglicemia iatrogena legato alla riduzione dell'intake e alla variabilità nutrizionale. Entrambi gli scenari richiedono uno stretto coordinamento tra controllo glicemico e piano nutrizionale [35, 41]. Restano imprescindibili il trattamento della PEI con PERT e un apporto proteico di 1,0–1,5 g/kg/die.

Indicazioni dietetiche: sovrapponibili a quelle indicate per il diabete post-pancreasectomia totale (pasti frazionati, carboidrati complessi a basso indice glicemico, coordinamento con la PERT), con approccio più flessibile per privilegiare l'intake nei giorni di chemioterapia/assunzione di terapia steroidea.

9. Follow-up nutrizionale

La valutazione dello stato nutrizionale deve proseguire dopo la dimissione, avvalendosi del counselling nutrizionale, della supplementazione con ONS ove indicato e di uno screening periodico con MST [1, 18].

Calo ponderale. Più marcato nei primi tre mesi (circa −7/−8%), tende poi a stabilizzarsi senza un recupero completo: a 12 mesi solo il 19–30% dei pazienti ha recuperato il peso preoperatorio, con massa grassa viscerale e forza muscolare ancora ridotte; il monitoraggio deve proseguire per almeno 12 mesi, più ravvicinato nei pazienti che continuano a perdere peso fra il primo e il terzo mese [44, 45, 46, 47].

Micronutrienti. Le carenze di vitamina D, ferro, zinco e altri micronutrienti sono frequenti dopo chirurgia pancreatica, anche in presenza di supplementazione routinaria, e richiedono un monitoraggio periodico mirato [48]; per l'approfondimento si rimanda al documento dedicato ai micronutrienti.

Attività fisica. Raccomandato il mantenimento o l'incremento del livello di attività fisica per preservare massa muscolare, funzione fisica e assetto metabolico, adattandolo alle condizioni cliniche: dalla mobilizzazione precoce a un programma regolare di esercizio aerobico e di resistenza; anche la sola passeggiata quotidiana contribuisce a limitare la perdita di massa muscolare nei pazienti con ridotta tolleranza allo sforzo, un'indicazione rilevante alla luce della persistente riduzione della forza muscolare a 12 mesi [15, 47, 49].

10. Take-home messages

- Malnutrizione multifattoriale (cachessia, PEI, tossicità dei trattamenti), spesso sottodiagnosticata: screening sistematico alla diagnosi e a ogni visita in entrambi i percorsi, con trattamento precoce della PEI mediante PERT a dosi adeguate.
- Il counselling nutrizionale individualizzato resta il primo step terapeutico; gli ONS costituiscono la seconda linea quando l'apporto orale non è sufficiente.
- Nel post-operatorio l'alimentazione per os si riprende il prima possibile, con schemi individualizzati in base a tolleranza e complicanze; la gestione dei sintomi a impatto nutrizionale, chirurgici o chemio-indotti, richiede strategie specifiche per singolo sintomo, sempre temporanee e da rivalutare.

- Il diabete di tipo 3c (pancreatogenico) assume forme diverse a seconda del contesto — post-pancreasectomia totale o PDAC-DM in fase di malattia attiva/chemioterapia — con necessità in entrambi i casi di stretto coordinamento tra controllo glicemico e piano nutrizionale.
- Il follow-up nutrizionale prosegue per almeno 12 mesi dopo la chirurgia, con attenzione a calo ponderale e carenze di micronutrienti; idratazione adeguata e attività fisica regolare sono componenti integranti, non accessorie, del piano di cura.

Bibliografia

1. Weimann A, Bezmarevic M, Braga M, Correia MITD, Funk-Debleds P, Gianotti L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in surgery: update 2025. Clin Nutr. 2025;53:222-61. doi:10.1016/j.clnu.2025.08.029
2. Mękal D, Sobocki J, Badowska-Kozakiewicz A, Sygit K, Cipora E, Bandurska E, et al. Evaluation of nutritional status and the impact of nutritional treatment in patients with pancreatic cancer. Cancers (Basel). 2023;15(15):3816. doi:10.3390/cancers15153816
3. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida: il supporto nutrizionale nel paziente in terapia attiva. Edizione 2024 [Internet]. Roma: AIOM; 27 gennaio 2025 [consultato il 9 giugno 2026]. Disponibile su: https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_C0031_AIOM_Nutrizione.pdf/6c0c1ef2-7134-6f29-3df5-f5c3fb73ae85?t=1737626654639
4. Okabayashi T, Tabuchi M, Tokumaru T, Uemura S, Tamura S. Nutritional therapy in pancreatic cancer: mechanisms, clinical applications, and future perspectives. Nutr Cancer. 2026;78(7):471-86. doi:10.1080/01635581.2026.2698777
5. Halle-Smith JM, Pande R, Powell-Brett S, Pathak S, Pandanaboyana S, Smith AM, et al. Early oral feeding after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2022;24(10):1615-21. doi:10.1016/j.hpb.2022.04.005
6. Hendriks TE, Strijbos BTM, Francken MFG, Ali M, Suurmeijer JA, Dijkgraaf MGW, et al. Impact of feeding strategy after pancreatoduodenectomy on delayed gastric emptying and hospital stay: nationwide study. BJS Open. 2025;9(3):zraf068. doi:10.1093/bjsopen/zraf068
7. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, et al. Guidelines for perioperative care for pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) recommendations 2019. World J Surg. 2020;44(7):2056-84. doi:10.1007/s00268-020-05462-w
8. Halle-Smith JM, Pande R, Powell-Brett S, Pathak S, Pandanaboyana S, Smith AM, et al. Oral feeding in postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: meta-analysis. BJS Open. 2022;6(4):zrac099. doi:10.1093/bjsopen/zrac099
9. Staller K, Parkman HP, Greer KB, Leiman DA, Zhou MJ, Singh S, et al. AGA clinical practice guideline on management of gastroparesis. Gastroenterology. 2025;169(5):828-61. doi:10.1053/j.gastro.2025.08.004
10. Halle-Smith JM, Krishnan K, Kirupananthan J, Varathan K, Laing R, Phillips ME, et al. A systematic review of methodology in nutritional trials in patients undergoing pancreatoduodenectomy. Hepatobiliary Surg Nutr. 2026;15(3):70. doi:10.21037/hbsn-24-524
11. Neshan M, Pawlik TM. Enhanced recovery after surgery in pancreatic surgery: a comparative systematic review of global practices, compliance variation, and clinical outcomes. J Gastrointest Surg. 2026;30(7):102455. doi:10.1016/j.gassur.2026.102455
12. Dominguez-Muñoz JE, Vujasinovic M, de la Iglesia D, Cahen D, Capurso G, Gubergrits N, et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2025;13(1):125-72. doi:10.1002/ueg2.12674
13. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1):e000643. doi:10.1136/bmjgast-2021-000643

14. Lenet T, Mallette K, Bertens KA. Updates in management of postoperative surgical complications after pancreatectomy. Surg Oncol Clin N Am. 2026;35(1):119-32. doi:10.1016/j.soc.2025.03.005
15. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos VE, Barthélemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021;40(5):2898-913. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005
16. Carrato A, Cerezo L, Feliu J, Macarulla T, Martín-Pérez E, Vera R, et al. Clinical nutrition as part of the treatment pathway of pancreatic cancer patients: an expert consensus. Clin Transl Oncol. 2022;24(1):112-26. doi:10.1007/s12094-021-02674-x
17. Bouloubasi Z, Karayiannis D, Pafili Z, Almperti A, Nikolakopoulou K, Lakiotis G, et al. Re-assessing the role of peri-operative nutritional therapy in patients with pancreatic cancer undergoing surgery: a narrative review. Nutr Res Rev. 2024;37(1):121-30. doi:10.1017/S0954422423000100
18. Cañamares-Orbís P, Bernal-Monterde V, Sierra-Gabarda O, Casas-Deza D, García-Rayado G, Cortés L, et al. Impact of liver and pancreas diseases on nutritional status. Nutrients. 2021;13(5):1650. doi:10.3390/nu13051650
19. James NE, Chidambaram S, Gall TM, Sodergren MH. Quality of life after pancreatic surgery: a systematic review. HPB (Oxford). 2022;24(8):1223-37. doi:10.1016/j.hpb.2022.02.013
20. Tomita K, Adams AM, Takayama M, Pan C, Shen SE, Wang X, et al. Longitudinal symptom recovery after pancreatectomy: a prospective patient-reported outcomes study using MDASI. Ann Surg Oncol. 2026. [Epub ahead of print]. doi:10.1245/s10434-026-19974-7
21. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenius A, Siquini W, Suzuki H, et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(8):448-66. doi:10.1038/s41574-020-0357-5
22. Ni P, Baglini C, Meurer J, Drapek L, Dhandibhotla S, Liu Y, et al. Disparities in the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency in resectable vs metastatic pancreatic cancer. Oncologist. 2026;31(4):oyag084. doi:10.1093/oncolo/oyag084
23. Perri G, Zornetta L, Pellegrini R, Rigo P, Canitano N, Bassi D, et al. Postpancreatectomy diarrhoea: prospective, single-centre longitudinal analysis of incidence, risk factors, management, and impact on quality of life. BJS Open. 2026;10(2):zrag017. doi:10.1093/bjsopen/zrag017
24. Zhang C, Zironda A, Vierkant RA, Starlinger P, Warner S, Smoot R, et al. Quality of life and gastrointestinal symptoms in long-term survivors of pancreatic cancer following pancreatoduodenectomy. Ann Surg. 2024;279(5):842-9. doi:10.1097/SLA.0000000000006053
25. Bruni A, Colecchia L, Dell'Anna G, Scalvini D, Mandarino FV, Lisotti A, et al. Nutritional management in chronic pancreatitis: from exocrine pancreatic insufficiency to precision therapy. Nutrients. 2025;17(17):2720. doi:10.3390/nu17172720
26. Al-Amouri FM, Badrasawi M. Taste alteration and its relationship with nutritional status among cancer patients receiving chemotherapy, cross-sectional study. PLoS One. 2024;19(5):e0302990. doi:10.1371/journal.pone.0302990
27. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126(19):4423-31. doi:10.1002/cncr.33100
28. Molassiotis A, Zhao IY, Crichton M, Olver I, Fleury M, Giusti R, et al. Effects of food-based interventions in the management of chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. Support Care Cancer. 2023;31(7):413. doi:10.1007/s00520-023-07879-0
29. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. Ther Adv Med Oncol. 2010;2(1):51-63. doi:10.1177/1758834009355164
30. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(28):3325-48. doi:10.1200/JCO.20.01399

31. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2020;31(6):713-23. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.016
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1):S27-49. doi:10.2337/dc26-S002
33. Wang D, Jiao Y. Pancreatogenic diabetes: pathophysiology, diagnosis, and management challenges. World J Gastrointest Surg. 2025;17(11):112204. doi:10.4240/wjgs.v17.i11.112204
34. Zhao T, Fu Y, Zhang T, Guo J, Liao Q, Song S, et al. Diabetes management in patients undergoing total pancreatectomy: a single center cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1097139. doi:10.3389/fendo.2023.1097139
35. Wayne CD, Benbetka C, Besner GE, Narayanan S. Challenges of managing type 3c diabetes in the context of pancreatic resection, cancer and trauma. J Clin Med. 2024;13(10):2993. doi:10.3390/jcm13102993
36. Ramgopal AK, Ramalingam C, Balan KS, Raghava KSA, Manish K, Divya KNS, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes mellitus (NODM) in post-pancreatectomy patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma (PAC): a systematic review. Oncoscience. 2025;12:203-18. doi:10.18632/oncoscience.637
37. Shapey IM, Alfred J, Sharp R, Whelan P, Szatmary P, Mann K, et al. Glycaemic control following total pancreatectomy: room for improvement? HPB (Oxford). 2024;26(8):1075-8. doi:10.1016/j.hpb.2024.04.015
38. Maiga I, Vilotitch A, Genoux B, Chirica M, Girard É, Bétry C. Malnutrition and diabetes outcomes 12 months after total pancreatectomy: a descriptive cohort study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2026;50(4):573-81. doi:10.1002/jpen.70076
39. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon KC. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. Eur J Clin Nutr. 2017;71(1):3-8. doi:10.1038/ejcn.2016.127
40. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clin Nutr. 2020;39(3):612-31. doi:10.1016/j.clnu.2020.01.004
41. Hart PA, Andersen DK, Bellin MD, Kudva YC, Toledo FGS, Goodarzi MO, et al.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Diabetes secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer: observations from the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Pancreatology. 2026;26(4):581-6. doi:10.1016/j.pan.2026.04.001
42. Huang K, Huang Z, He Y, Zhao P, Hu X. New-onset diabetes and pancreatic ductal adenocarcinoma: implications for early recognition and clinical management. Diabetes Metab Res Rev. 2026;42(5):e70205. doi:10.1002/dmrr.70205
43. Wright J, Nielsen T, Burns S, Weekes N, Pradhan A, Teus JK, et al. Management of glucocorticoid-induced hyperglycemia in cancer patients: a feasibility study. Clin Nurs Res. 2025;34(1):3-11. doi:10.1177/10547738241291272
44. Trudeau MT, Casciani F, Gershuni VM, Maggino L, Ecker BL, Lee MK, et al. Defining postoperative weight change after pancreatectomy: factors associated with distinct and dynamic weight trajectories. Surgery. 2020;168(6):1041-7. doi:10.1016/j.surg.2020.07.056
45. Hue JJ, Ocuin LM, Kyasaram RK, Shanahan J, Rao G, Rothermel LD, et al. Weight tracking as a novel prognostic marker after pancreatectomy. Ann Surg Oncol. 2022;29(6):3450-9. doi:10.1245/s10434-022-11325-6
46. Cui L, Zhang L, Yu H, Sun Q, Jiang K, Wei J, et al. Post-surgery weight changes in pancreatic cancer: a prospective study on factors and survival impact. World J Surg Oncol. 2026;24:74. doi:10.1186/s12957-026-04202-z
47. Hsu LF, Lee YH, Yang HY, Chou YJ, Tien YW, Liu CY, et al. Changes in nutritional status and fatigue and their associations with quality of life in patients with pancreatic cancer after surgery: a 12-month longitudinal study. Appl Nurs Res. 2024;80:151858. doi:10.1016/j.apnr.2024.151858

48. Phillips ME, Livingstone C, Frampton AE, Hart KH. Micronutrient deficiencies after pancreatico-duodenectomy: a narrative review of the literature and recommendations for clinical practice. Nutr Clin Pract. 2025;40:1073-92. doi:10.1002/ncp.70007
49. Taïeb J, Abdallah R, Thibault R, Pessaux P, Artru P, Marchal T, et al. Nutrition support in pancreatic cancer: an expert statement on practical implementation of French guidelines. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2023;47(7):102153. doi:10.1016/j.clinre.2023.102153