

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TOR VERGATA**



TOR VERGATA

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Dipartimento di Neuroscienze  
Cattedra di Nutrizione Umana

Tesi di Dottorato di Ricerca in Fisiologia dei Distretti Corporei

**EFFETTI DELLA DIETA SULLA RIDUZIONE  
DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

Dottorando: Ing. Gerlando Fabio Giarrizzo

Tutor/Relatore: Prof. Antonino De Lorenzo

Correlatore: Laura Di Renzo

Coordinatore Prof. Antonino De Lorenzo

*Ciclo XX 2004-2007*

# **INDICE**

## **CAPITOLO 1 L'obesità**

<i>1.1 Definizione di obesità</i>	4
<i>1.2 Cenni storici</i>	4
<i>1.3 Prevalenza</i>	9
<i>1.4 Eziopatogenesi</i>	10
<i>1.5 Classificazione</i>	15
<i>1.6 I costi sociali</i>	18
<i>1.7 Bibliografia</i>	25

## **CAPITOLO 2 Le complicanze dell'obesità**

<i>2.1 Complicanze e patologie associate</i>	27
<i>2.2 Le complicanze meccaniche</i>	28
<i>2.3 Le complicanze metaboliche</i>	28
<i>2.4 Patologie associate</i>	30
<i>2.5 Bibliografia</i>	33

## **CAPITOLO 3 I trattamenti dell'obesità**

<i>3.1 La valutazione del paziente obeso</i>	34
<i>3.2 La terapia nutrizionale</i>	36
<i>3.3 L'attività fisica nella terapia dell'obesità</i>	40
<i>3.4 La dieta Mediterranea</i>	44
<i>3.5 Bibliografia</i>	47

## **CAPITOLO 4 Colesterolemia e patologia cardiovascolare**

<i>4.1 Introduzione</i>	48
<i>4.2 Struttura e funzioni del Colesterolo</i>	49
<i>4.3 Fattori che influenzano la concentrazione plasmatica di colesterolo</i>	49
<i>4.4 Funzioni specifiche del colesterolo</i>	50
<i>4.5 Fisiologia del trasporto lipidico</i>	51
<i>4.6 Lipoproteine ad alta densità (HDL)</i>	54
<i>4.7 LDL e Aterosclerosi</i>	54
<i>4.8 Sindrome Metabolica</i>	55
<i>4.9 Obesità, insulinoresistenza e dislipidemia</i>	56
<i>4.10 Carta del rischio cardiovascolare</i>	58
<i>4.11 Bibliografia</i>	59

## ***CAPITOLO 5 Composizione corporea e metodi di misura***

<i>5.1 Introduzione</i>	60
<i>5.2 Antropometria</i>	67
<i>5.3 Densitometria</i>	77
<i>5.4 Idrometria</i>	78
<i>5.5 Misura del potassio 40 (<sup>40</sup>K)</i>	83
<i>5.6 Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA)</i>	84
<i>5.7 TAC e RMN</i>	87
<i>5.8 Bibliografia</i>	90

## ***CAPITOLO 6 Disegno Sperimentale***

<i>6.1 Introduzione</i>	93
<i>6.2 Obiettivo dello studio</i>	95
<i>6.3 Soggetti e metodi</i>	95
<i>6.4 Risultati</i>	100
<i>6.5 Discussione</i>	110
<i>6.6 Conclusioni</i>	113
<i>6.7 Bibliografia</i>	115
<i>6.8 Abstract</i>	116

## **Capitolo 1 L'Obesità'**

### **1.1 Definizione di obesità**

L'**Organizzazione Mondiale della Sanità** (OMS) o **World Health Organization** (WHO) definisce "**l'obesità**" come una condizione caratterizzata da una *eccessiva presenza di tessuto adiposo nell'organismo umano in misura tale da indurre un aumento significativo di rischio per lo stato di salute in ambedue i sessi* (1,2).

La semplice definizione dell'obesità come uno squilibrio del bilancio energetico tra l'energia introdotta nell'organismo e l'energia consumata, tende in realtà a ignorare la complessità di questa patologia. Diversi fattori interagendo tra loro sono in grado di accelerare lo sviluppo di un incremento ponderale, per cui l'eziologia dell'obesità deve essere ricercata individualmente sulla base di complesse interazioni genetiche e ambientali (3).

### **1.2 Cenni storici**

In passato l'obesità veniva definita come una condizione caratterizzata da un incremento ponderale al di sopra dei valori cosiddetti "*fisiologici*". Successivamente, studi a carattere epidemiologico e clinico hanno spostato l'interesse verso gli aspetti qualitativi e quantitativi delle masse che contribuiscono alla definizione globale della "*composizione corporea*". Lo studio della composizione corporea risale a tempi antichi e la terminologia è oggi largamente diffusa. Tuttavia, non è chiaro che cosa rappresenti questa branca della scienza e che cosa si intenda esattamente con la dizione "*Composizione Corporea*". Il **modello a cinque livelli** precedentemente spiegato, non soltanto costituisce una struttura appropriata per la ricerca ma definisce con maggiore chiarezza la composizione corporea umana. La ricerca sulla composizione corporea include tre aree interconnesse (**Figura 1.2.1**):

1. Lo studio delle proporzioni delle varie componenti (atomico, molecolare, cellulare, tissutale-sistemico e corporeo totale);
2. Lo studio dei metodi per misurare le diverse componenti *in vivo*;

3. Lo studio delle influenze dei fattori biologici sui diversi livelli e componenti.

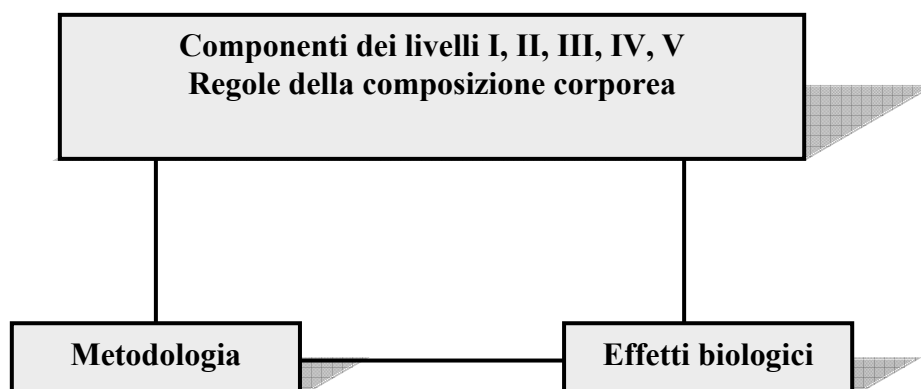


Figura 1.2.1 Le tre aree della ricerca sulla composizione corporea

Le differenti metodologie moderne ci consentono stime precise e accurate dei diversi distretti corporei (*Acqua Corporea Totale*, *Massa Magra e Massa Grassa*) e la possibilità di determinare lo stato di obesità sull'entità della *Massa Grassa*, considerata il fattore primario nell'origine e nella valutazione prognostica di tale patologia (4).

Verso la fine degli anni cinquanta, gli unici valori di riferimento erano quelli del *Peso Desiderabile*, fissato dalle compagnie assicurative americane della *Metropolitan Life Insurance Company*, sulla base di un'indagine statistica della mortalità della popolazione americana. Da tali tabelle di riferimento venne ricavato il *Peso Relativo*, ottenuto dal rapporto espresso in percentuale, del peso misurato e il peso di riferimento.

Nel 1975, in occasione della “*Conferenza Internazionale sull'Obesità*”, il *peso desiderabile* veniva sostituito dal *Peso Ragionevole*, che aveva limiti più razionali nell'ambito del peso minore della taglia più piccola a quello maggiore della taglia più grande. Questi valori di riferimento presentavano però un notevole limite in quanto si basavano su un campione non rappresentativo della popolazione e non tenevano conto di importanti fattori individuali come l'età, la razza, il sesso, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol. Solo più tardi, il *National Center for Health Statistics* elaborò delle tabelle con valori di riferimento ottenuti su un campione rappresentativo della popolazione. In questi anni, le tabelle di riferimento del peso

vennero abbandonate per l'adozione dell'*Indice di Quetelet*, più comunemente conosciuto come *Indice di Massa Corporea* (IMC) o *Body Mass Index* (BMI) da parte delle maggiori organizzazioni sanitarie, le quali per la prima volta introdussero il BMI nella pratica clinica come principale parametro antropometrico per la valutazione dell'obesità (5). Per la prima volta si tenne conto della struttura fisico-anatomica del soggetto. Il rapporto *peso corporeo* (espresso in chilogrammi) e *statura* (espressa in metri quadrati) rappresenta la formula di calcolo del *BMI* [ $\text{kg}/(\text{m})^2$ ]. Sulla base dei risultati ottenuti da questa formula, si individuano quattro classi descrittive della *Massa Corporea Totale* in riferimento ad una presunta tipologia fisiologica: **1) sottopeso; 2) normopeso; 3) sovrappeso; 4) obeso.**

Categorie, ottenute da un semplice rapporto peso/statura, che non prendono in considerazione aspetti essenziali come lo sviluppo della massa muscolare e la costituzione fisica nella definizione della conformazione morfologica e dei caratteri antropometrici ad essa associati.

La WHO ha stabilito precisi criteri di classificazione dell'obesità: un individuo è considerato in *sovrappeso* per un valore di *BMI*  $>25 \text{ Kg}/\text{m}^2$  ed *obeso* per un valore di *BMI*  $\geq 30 \text{ Kg}/\text{m}^2$  (6,7). L'obesità viene a sua volta classificata in:

- Obesità di I ° grado      30 e 34,9  $\text{Kg}/\text{m}^2$
- Obesità di II ° grado      35 e 39,9  $\text{Kg}/\text{m}^2$
- Obesità di III ° grado       $\geq 40 \text{ Kg}/\text{m}^2$

La WHO ha definito come limite tra peso corporeo normale ed obesità il valore di *BMI* pari a **30  $\text{Kg}/\text{m}^2$** . I pazienti con tale valore di *BMI* sono soggetti ad alto rischio di sviluppare malattie correlate all'obesità (8).

Altro parametro di misura tenuto in considerazione dall'*OMS* nella definizione di obesità è la *Circonferenza Vita* o *Waist Circumferences* (WC), indice indiretto per la valutazione del grasso intraddominale (valori superiori a **88 cm** nelle donne e **102 cm** negli uomini si associano ad un aumentato rischio di sviluppo di diabete di tipo 2, dislipidemia e malattie cardiovascolari) (8,9).

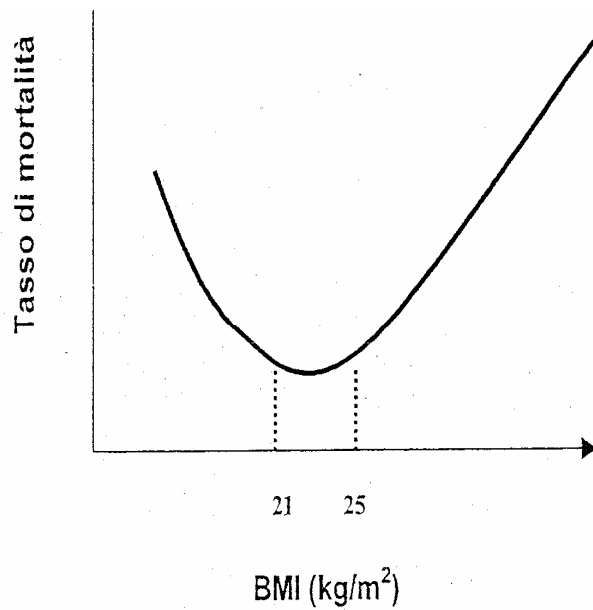
La **Tabella 1.2.1** realizzata nel 1997 dalla WHO, mostra la classificazione dell'obesità definendo il rischio relativo in base al BMI ed alla circonferenza vita:

BMI	Rischio relativo/ Circonferenza vita*			
			≤ 102cm (♂)	> 102cm (♂)
			≤ 88cm (♀)	> 88cm (♀)
Sottopeso	<18,5			
Normopeso	18,5-24,9			
Sovrappeso	25-29,9		Aumentato	Elevato
Obesità	30-34,9	Grado I	Elevato	Molto elevato
	35-39,9	Grado II	Molto elevato	Molto elevato
	≥ 40	Grado III	Elevatissimo	Elevatissimo

\*rischio relativo di sviluppo di diabete tipo 2, ipertensione, malattia coronarica; ♀=donne ♂=uomini,

**Tabella 1.2.1**

Sebbene la *Circonferenza vita* migliori l'indice predittivo del *BMI*, le informazioni relative alla stima della Massa Grassa con entrambi i parametri non è in grado di definire lo stato di obesità. L'utilizzazione del *BMI*, rispetto alla *Circonferenza Vita*, rimane confinata a studi epidemiologici condotti su un'ampia popolazione mentre risulta assai poco utile al giudizio prognostico del singolo soggetto. La sola certezza è che il sovrappeso e l'obesità aumentano il rischio di morbilità e mortalità. È stata dimostrata scientificamente l'associazione del *BMI* con la mortalità (**Figura 1.2.2**).



*Figura 1.2.2 Relazione tra BMI e mortalità*

Sulla base di un ampio studio condotto in *Norvegia*, il tratto della curva associato a bassi valori di mortalità è correlato a un *BMI* compreso tra **21 e 25  $\text{Kg/m}^2$** . In una ricerca conclusasi nel 1979, si è visto che il rischio di mortalità aumentava con l'incremento ponderale. La relazione del *BMI* e la mortalità è descritta come ***U o J-Shaped*** (7,10). Al fine di ottimizzare il giudizio prognostico del *BMI*, relativo al rischio di obesità e patologie ad essa associate, si sono addizionati dati antropometrici ottenuti mediante semplici rilevamenti di alcune circonferenze corporee. Dalle stime ottenute è stato possibile acquisire informazioni sulla quantità e sulla distribuzione della massa muscolare e della massa lipidica, sia regionalmente che in riferimento all'intero organismo.



### 1.3 Prevalenza

L'obesità è una condizione patologica frequente e in notevole aumento nel mondo occidentale. Negli Stati Uniti d'America il 24% degli uomini e il 27% delle donne sono obesi (11). Una prevalenza simile è stata riscontrata anche in studi effettuati in Italia. (Tabelle 1.3.1; 1.3.2)

*Tabella 1.3.1 Percentuali di individui di sesso maschile nelle varie condizioni di peso e di età nella popolazione italiana (2002)*

<b>Classi di età</b>	<b>Sottopeso</b>	<b>Normopeso</b>	<b>Sovrappeso</b>	<b>Obesi</b>
18-24	3.3	76.4	18.5	1.7
25-34	1.0	61.8	32.8	4.4
35-44	0.3	45.6	45.1	9.0
45-54	0.3	35.4	51.2	13.0
55-64	0.4	33.5	51.4	14.8
65-74	0.6	34.4	51.8	13.2
75 e oltre	2.3	44.0	45.5	8.1
<b>Totale</b>	<b>1.0%</b>	<b>47.5%</b>	<b><u>42.4%</u></b>	<b><u>9.2%</u></b>

*Tabella 1.3.2 Percentuali di individui di sesso femminile nelle varie condizioni di peso e di età nella popolazione italiana (2002)*

<b>Classi di età</b>	<b>Sottopeso</b>	<b>Normopeso</b>	<b>Sovrappeso</b>	<b>Obesi</b>
18-24	18.2	72.6	7.7	1.6
25-34	10.3	74.8	12.0	2.9
35-44	4.4	69.9	20.2	5.4
45-54	2.4	55.4	30.4	11.7
55-64	2.2	45.6	38.0	14.1
65-74	2.1	43.1	39.8	15.0
75 e oltre	5.7	46.6	36.0	11.7
<b>Totale</b>	<b>6.0%</b>	<b>59.2%</b>	<b>26.0%</b>	<b>8.8%</b>

L'obesità é presente maggiormente nelle minoranze etniche e nei ceti sociali più bassi; la frequenza aumenta con l'età soprattutto nel  *sesso femminile*  fino ad arrivare a valori superiori al 60% nelle donne afro-americane di età compresa tra i 45 e 75 anni. L'obesità é comunemente ritenuta una conseguenza combinatoria tra l'eccessivo introito calorico e il decremento dell'attività motoria, abitudini molto diffuse nelle società industrializzate.

#### ***1.4 Eziopatogenesi***

Numerosi studi hanno dimostrato che la quantità di Massa lipidica corporea è determinata da una interazione complessa tra  *fattori genetici*  ed  *ambientali*  con alterazione del  *bilancio energetico*  (prevalenza dell'introito rispetto al dispendio).

I  *fattori nervosi, ormonali e metabolici*  contribuiscono a garantire il mantenimento dell'omeostasi energetica in un individuo sano: una modificazione di almeno uno di queste funzioni può favorire l'insorgenza, in soggetti predisposti ( *familiarità* ), dello stato di obesità.

*Roland Weisnsier*  constatò che i  *fattori ambientali e genetici*  sono coinvolti nella regolazione del peso corporeo (11). Numerosi sono gli studi che hanno dimostrato gli effetti della variabilità genetica sulle differenze interindividuali dell'adiposità, ma ciò non significa che le  *componenti ambientali, alimentari e comportamentali*  non siano importanti come quelle  *genetiche*  (12,13). **Fattori** determinanti di questa patologia, cosiddetta " *multifattoriale* " sono:

- A. AMBIENTALI:** il  *Dispendio energetico*  che comprende il  *metabolismo basale (MB)*, la  *spesa energetica legata all'attività fisica (LAF)*, e quella legata alla  *termogenesi indotta della dieta (TID)*, condiziona lo sviluppo dell'obesità. Inoltre la sedentarietà, diffusione e abuso di mezzi di trasporto, introduzione e utilizzazione di comandi elettronici a distanza e computer hanno ridotto notevolmente il consumo energetico dell'individuo (12).
- B. GENETICI:** parallelamente ai  *fattori ambientali*  suddetti, è innegabile che la componente genetica abbia un'influenza non meno importante sullo sviluppo dell'obesità. Diverse ricerche, hanno suggerito che sia la quantità degli  *adipociti*  che la distribuzione della massa lipidica corporea sono determinati geneticamente. Ciò è supportato dal fatto che il numero delle cellule adipose

presenti nell'adulto è irreversibile e quindi non può essere modificato neanche con il più rigido trattamento dietetico. Un'ipotesi plausibile è che l'influenza o la predisposizione genetica possano essere attenuate o esacerbate dalla componente *ambientale* con conseguente sviluppo di un fenotipo che caratterizza la distribuzione del grasso corporeo. Nessun individuo è destinato al sovrappeso a causa dei geni, esiste una predisposizione all'incremento ponderale favorita dal fattore ambientale. Le interazioni *Genotipo-Ambiente* sorgono quando c'è una risposta, modulata dal genotipo specifico dell'individuo, tra un determinato fenotipo (es. Massa Grassa) e le variazioni ambientali (es. intervento nutrizionale). Ci sono due effetti dell'interazione *Genotipo-Ambiente* attinenti all'obesità: primo, questa interazione potrebbe essere coinvolta nel determinare un aumento del peso corporeo in risposta a fattori di rischio ambientali, come per esempio in seguito ad una dieta ad alto contenuto calorico oppure in seguito ad uno stile di vita sedentario; secondo, gli effetti dell'interazione potrebbero favorire, sulla base della suscettibilità individuale, sia l'insorgenza delle malattie correlate all'obesità che la risposta a un determinato trattamento terapeutico. Pertanto, risulta essenziale definire i fenotipi dell'obesità al fine di identificare gli individui ad elevato rischio o resistenti alla terapia. La più recente mappa dei geni dell'obesità ha individuato l'esistenza di un numero maggiore di *100 geni (o loci)* nel marcatore influenzante l'obesità (14). Persino, il *Dispendio energetico* ha un'importante componente genetica: studi longitudinali hanno dimostrato che individui con ridotto dispendio energetico tendono ad accumulare una maggiore quantità di adipociti (12). Studi condotti sul sistema nervoso neuro-endocrino di regolazione e controllo del bilancio energetico, hanno dimostrato l'elevata correlazione temporale fra le varie fasi del processo alimentare e i relativi effetti comportamentali e viscerali, facendo supporre l'esistenza di un efficiente sistema di informazione e di controllo. Per la prima volta il campo della ricerca, affermò che il *tessuto adiposo* è funzionalmente più complesso e non solo una sede di accumulo di grassi e riserva energetica metabolicamente inerte. Questo tessuto ha in realtà una produzione autonoma di sostanze endocrine con funzioni specifiche: *Leptina* e altre *citochine*, *Adiponectina* ed elementi del sistema *Renina-Angiotensina*, tutti prodotti dell'attività endocrina del tessuto adiposo,

denominato appunto “*organo adiposo*”. Questi meccanismi sono utili per comprendere l’associazione tra obesità e l’ipertensione arteriosa, l’insulino-resistenza e le complicanze d’organo. Ricerche condotte sui ratti avevano già fatto ipotizzare l’esistenza di un segnalatore chimico fra tessuto adiposo e sistemi di regolazione e controllo del bilancio energetico. Nell’organismo esistono dei segnali ben precisi in caso di carenza prolungata di cibo, che inducono ad aumentare l’apporto calorico, e segnali che invece vengono attivati in caso di eccessivo introito al fine di prevenire l’accumulo di depositi e la conseguente insorgenza dell’obesità. Il meccanismo per cui l’informazione sui depositi di energia presenti nel *tessuto adiposo* viene comunicata al cervello, causando una serie complessa di reazioni a valle, è stato in parte chiarito con l’identificazione del **Gene Ob**. Questo gene viene espresso principalmente nel *tessuto adiposo bianco* e in piccola parte in quello *bruno* e della proteina da esso codificata, la **Leptina**, (dal greco *leptos* = sottile) una proteina costituita da 167 aminoacidi. Il **gene Ob**, in studi condotti sui ratti obesi, era mutato (Ob/Ob) mostrando così difetti della Leptina circolante. A partire da questa osservazione, si è capito che la **Leptina** funziona come “molecola segnale” che, in relazione ai depositi del tessuto adiposo, limita l’assunzione di cibo e aumenta il dispendio energetico dell’organismo. Di conseguenza, quando il gene che la produce non è funzionale (topi Ob/Ob), l’organismo tende all’obesità. Ciò è stato dimostrato in diverse ricerche, iniettando la **Leptina** in roditori con obesità indotta (geneticamente o con la dieta) si otteneva un peso corporeo migliore. La **leptina** agisce sia con un recettore (Ob-R) presente nell’*ipotalamo* per mezzo di una regolazione a lungo termine che con recettori periferici. A livello del sistema nervoso centrale la leptina agisce, dopo aver superato la barriera ematoencefalica, attivando il centro ipotalamico della sazietà. Non sono ancora noti i fattori che mediano l’effetto della leptina, tuttavia fra i candidati c’è il **Neuropeptide Y**, prodotto nell’ipotalamo e forte stimolatore dell’ingestione di cibo, la cui sintesi viene inibita dalla leptina. L’incremento della leptina avviene mediante il **MSH** (*melanocyte stimulating hormones*, ormone stimolante i melanociti) che agisce sui recettori **MC-4**, determinando la risposta di obesità; viceversa, la diminuzione della leptina avviene mediante il **Neuropeptide Y (NPY)** che agisce sui recettori

*Y5*, che dà luogo alla risposta di fame. Questo studio si è rivelato utile per comprendere meglio la fisiopatologia dell'obesità negli animali ma, non è ancora in grado di spiegare l'obesità nell'uomo. A livello periferico, diversi studi *in vitro*, hanno mostrato l'azione della leptina sugli *adipociti*, *epatociti*, *cellule ematopoietiche e pancreatiche*. Ciò è interessante per comprendere l'effetto della leptina sul metabolismo lipidico. È stato osservato come questa proteina è in grado di inibire la concentrazione dei lipidi intracellulari riducendo la sintesi di acidi grassi e trigliceridi e contemporaneamente aumentando l'ossidazione dei lipidi; ciò grazie all'effetto inibitorio della leptina sull'attività dell'enzima coinvolto nella sintesi degli acidi grassi, *Acil-CoA carbossilasi*. La funzione adipostatica di questa proteina può determinare una riduzione del peso corporeo in soggetti obesi. Tuttavia, l'obesità è una condizione patologica più complessa di quanto sembra in cui agiscono numerosi fattori di cui alcuni ancora sconosciuti. Per spiegare meglio questa complessità possiamo menzionare che alcuni uomini e roditori sono obesi nonostante il livello della leptina sia molto alto. Questo fenomeno è ipotizzato come **Resistenza alla leptina**, proponibile in quelle situazioni in cui la leptina è presente nell'organismo ma non viene riconosciuta dal recettore e pertanto ne viene inibita la sua attività. Servono ancora altre ricerche scientifiche che dimostrino con chiarezza il complesso meccanismo della Leptina (15).

- C. **ALIMENTARI**: l'iperalimentazione, ossia l'eccessivo introito calorico rispetto alle necessità energetiche giornaliere, costituisce la causa principale ed essenziale per lo sviluppo dell'obesità. L'individuo obeso assume una maggiore quantità di cibo in un tempo solitamente inferiore rispetto agli individui non obesi. La maggiore palatabilità degli alimenti ad alta densità energetica e la maggiore disponibilità di alimenti ad alto contenuto lipidico e glucidico hanno un ruolo determinante nell'insorgenza di questa condizione. Nondimeno, la continua ed incalzante pubblicità di alimenti ipercalorici, così come l'azione di fattori sociali (basso ceto sociale), culturali (bassa scolarizzazione) e psicologici (scarsa autostima) contribuiscono all'incremento ponderale. Studi sugli introiti alimentari e sull'andamento del peso corporeo, sia nell'uomo che nella donna, indicano che i valori medi di *BMI* e la percentuale dei soggetti sovrappeso e

obesi, incrementa parallelamente con l'aumentare della quota glucidica rispetto a quella lipidica. Le ipotesi a riguardo si riferiscono a studi sul *metabolismo intermedio*. Esiste infatti una risposta adattativa all'introito di alcol, proteine e carboidrati: l'*alcol* deve essere rapidamente demolito ed eliminato dall'organismo come tale in quanto tossico; l'ossidazione degli *aminoacidi* è correlata all'introito proteico; i livelli di *glicogeno* devono essere mantenuti costanti per garantire livelli ottimali di glucosio ematico indispensabile per organi glucosio-dipendenti come il *cervello*, per mantenere questi rapporti ottimali tra depositi (glicogeno) e glucosio, quando vi è un introito eccessivo di carboidrati, l'organismo incrementerà al massimo il deposito, favorirà l'ossidazione del glucosio e contemporaneamente inibirà l'ossidazione dei grassi (questi aggiustamenti delle quote di nutrienti energetici si possono osservare con la misura del *Quoziente respiratorio* che aumenta quando si utilizzano substrati glucidici); non sembra esserci invece una precisa autoregolazione del metabolismo dei lipidi, probabilmente grazie alla loro capacità di depositarsi nelle riserve lipidiche dell'organismo. Un aumento dell'introduzione lipidica non fa scattare una loro ossidazione bensì un loro immagazzinamento. Se l'introito energetico è maggiore, verranno depositati con preferenza i lipidi rispetto agli altri nutrienti. C'è da aggiungere che il grasso si deposita con efficacia, con una spesa pari al 4% del suo contenuto energetico. Inversamente, se sono i carboidrati a depositarsi sotto forma di lipidi, questa conversione costerà oltre il 25% dell'energia potenziale. I grassi della dieta possono anche favorire un'iperalimentazione a causa del loro basso effetto saziante, in parte dovuto al fatto che un pasto ricco di grassi ha un elevato contenuto energetico per unità di volume. A seguito della aumentata esposizione dei grassi di riserva, si può verificare un analogo aumento dell'ossidazione dei lipidi con una caduta del *QR* verso 1,7; ciò indicherebbe che l'ossidazione dei grassi rappresenterebbe il maggior combustibile metabolico. Se viceversa, il grasso di deposito è ridotto in conseguenza di una riduzione ponderale, vengono utilizzati più carboidrati e si assisterà ad un aumento del *QR*. Tuttavia, resta ancora da spiegare perché alcuni soggetti rispondono in questo modo in seguito all'introduzione di grassi e altri apparentemente no. Senz'altro l'elemento più evidentemente relazionato

all'accumulo di peso è rappresentato dalla dieta. Non solo la quantità di calorie introdotte è rilevante ma anche il tipo di alimenti con cui le calorie vengono introdotte. L'alimentazione corretta è sicuramente la condizione necessaria ma non sempre sufficiente per mantenere il peso ideale e prevenire l'obesità; non tutti gli obesi infatti sono tali a causa di una alimentazione eccessiva rispetto alla media (16). Anche il *fumo* pare abbia un ruolo importante, essendo correlato ad un maggior introduzione di grassi con la dieta. Tutti gli aspetti psicologici e psicodinamici rappresentano comunque un aspetto fondamentale nelle abitudini di vita di una persona e condizionano in maniera determinante l'approccio all'alimentazione ed il rapporto del paziente con il cibo

**D. PSICO-COMPORTAMENTALI:** l'importanza dei suddetti fattori nella eziopatogenesi dell'obesità è dimostrata dagli studi condotti sulle popolazioni emigrate. Ad esempio, i Giapponesi emigrati in California hanno una tendenza a divenire obesi che è di due o tre volte superiore a quella dei loro connazionali che vivono in Giappone. La complessità dei fattori coinvolti nello sviluppo dell'obesità richiede un lavoro coordinato da parte dell'equipe ospedaliera al fine di consentire un efficace trattamento medico individuale. Naturalmente, il *trattamento iniziale* sarà quello di modificare lo stile di vita del paziente, attraverso una riduzione dell'introito calorico e un aumento dell'attività fisica (3).

### **1.5 Classificazione**

La classificazione del sovrappeso e dell'obesità secondo il sistema del *BMI* fu sviluppato dalla "World Health Organization Obesity Task Force" e successivamente adottato dalla "Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults", un gruppo assemblato della "National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health" (17).

L'*obesità* si distingue in:

- Primitiva o essenziale**, le cui cause sono da imputare o ad un elevato apporto energetico o ad un basso dispendio energetico o ad entrambe
- Secondarie**, associate per lo più a patologie endocrine.

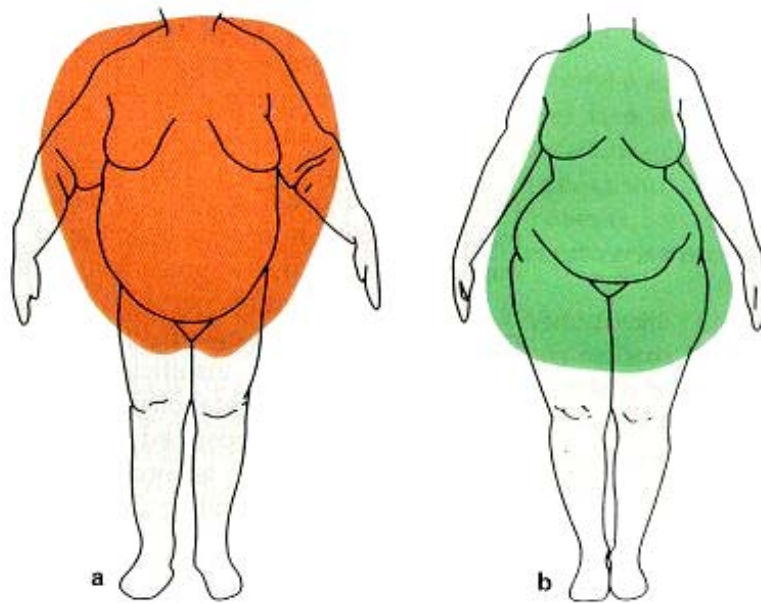
In base alle *caratteristiche degli adipociti* definiamo l'obesità come:

- **Iperplastica o ipercellulare**, condizione caratterizzata da un aumento del numero degli adipociti (che oscillano tra i 40 e i 120 miliardi contro i 25-30 miliardi presenti nel tessuto adiposo del soggetto in normopeso); Si sviluppa principalmente nell'infanzia ed è tipica nei pazienti con un **BMI < 40 kg/m<sup>2</sup>**.
- **Ipertrofica**, condizione caratterizzata da un aumento del volume degli adipociti (che in media possono raggiungere oltre il 40% del volume rispetto a un soggetto normopeso). Tali cellule grasse di grandi dimensioni sintetizzano *proteine (lipasi lipoproteiche* (che contribuiscono all'idrolisi dei trigliceridi delle lipoproteine a bassa densità -VLDL-, *i chilomicroni, le citochine e la Leptina*) e *metaboliti* responsabili della patofisiologia dell'obesità. L'obesità ipertrofica si sviluppa prevalentemente nell'età adulta ed è correlata a complicanze metaboliche quali, *tolleranza al glucosio, dislipidemia, ipertensione e CVD* (18,19).

In relazione alla *morfologia*, ossia sulla base della distribuzione del tessuto adiposo, si riconoscono due tipi di obesità, classificati per mezzo del *rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi –WHR-* (**Figura 1.5.1**):

- **Androide (WHR >0.85)**: obesità centripeta, prevalentemente a carico del tronco, con gambe sottili. Distribuzione del grasso al viso, collo, spalle e addome al di sopra dell'ombelico; aspetto “*a mela*”. Predisporre ad una aumentata incidenza di patologie come il *diabete, l'iperlipoproteinemia l'iperuricemia l'ipertensione e l'aterosclerosi*.
- **Ginoide (WHR <0.78)**: distribuzione del grasso tipicamente femminile sulle anche, natiche, cosce e addome sott'ombelicale. Aspetto “*a pera*” con accumulo del grasso sottocutaneo negli arti inferiori. Si associa ad una minore incidenza di malattie metaboliche (ipertensione e diabete) ma ad una maggiore incidenza di insufficienza venosa, artrosi al ginocchio e cellulite.
- Esiste una terza forma di obesità cosiddetta **Mista (0.78 < WHR < 0.84)**: l'aspetto è molto più vicino alla forma *androide*, tuttavia la distribuzione del grasso non è ben definita come nei casi precedenti. Si associa più spesso allo sviluppo delle malattie cardiovascolari (come succede per le *forme androidi*).





**Figura 1.5.1:** a) Androide; b) Ginoide

Nella classificazione dell'obesità non si deve trascurare il ruolo svolto dai *fattori psicologici*: è ormai risaputo che molte persone obese usano il cibo come meccanismo di difesa: prova ne è il grande mangiatore "impulsivo" che attraverso il cibo nasconde i propri sentimenti di ansia, insicurezza, depressione, solitudine e stress.

Sulla base dei differenti *comportamenti psicologici* è possibile distinguere un'obesità:

1. **reattiva**, più frequente nell'adulto come conseguenza di un trauma emotivo che comporta una reazione di tipo *compensatoria-iperfagica*;
2. **di sviluppo**, anche questa conseguente a vicende emozionali e relazionali, ma propria dell'età evolutiva, che si associa a *iperfagia e bulimia* (6).

### **1.6 I costi sociali**

La prevalenza dell'obesità è cresciuta a livello epidemico in maniera allarmante sia nei Paesi industrializzati che nei Paesi in via di sviluppo. Nei principali Paesi Europei, ad esempio, la prevalenza dell'obesità è cresciuta dal 10 al 50%. Le conseguenze in termini di salute, dal punto di vista economico e sociale è drastica.

L'obesità è associata a numerose complicanze che si ricollegano sia a patologie che determinano **condizioni di debilità non fatali (morbidity)** come l'*osteoartrite* che hanno un notevole impatto sulla qualità della vita, che a **patologie cronico-degenerative** come il *diabete di tipo 2*, le *malattie cardiovascolari* e ad alcune *forme tumorali*. Sindromi di natura psicologica conseguenti allo stato di obesità (ansia, depressione, ecc.) sono il più delle volte presenti nelle persone obese (20).

Per prevenire l'incidenza, la prevalenza e le conseguenze sullo stato di salute obesità-correlate, bisogna introdurre il concetto di **Cost of Illness** da applicare a tale stato patologico al fine di massimizzare il beneficio netto da parte della collettività e dei sistemi collegati. Per *Cost of Illness* si intendono quelle *metodologie di valutazione economica mediante le quali si vuole determinare i costi che una malattia provoca per la collettività*.

I principi generali dai quali ha preso inizio possono trovare la loro origine nel tentativo di **William Petty** di determinare il costo sociale provocato dalla peste che aveva colpito Londra nella seconda metà del XVII secolo. Il metodo da lui utilizzato è comunemente noto come "**Human Capital Approach**", mediante il quale si calcola il contributo di ciascun individuo all'intera produzione di beni della comunità sociale. In particolare; l'obiettivo di questo metodo di valutazione è quello di determinare un valore esplicito attribuibile alla vita umana, e quindi il costo in termini di minore produzione causato dalla morte di un individuo. *Petty* in un suo libro del 1699 attribuì alla vita umana un valore pari all'ammontare del capitale che, investito ad un certo tasso di interesse, avrebbe prodotto un reddito pari al Prodotto Nazionale, diviso per il numero di componenti della popolazione. Per lo statista inglese, nel 1676, i progressi della medicina avrebbero potuto salvare circa 200 mila persone e, attribuendo alla vita umana un valore minimo di 20 sterline, che era il prezzo per uno schiavo sul mercato di Londra, *Petty* stimò in 4 milioni di sterline il

vantaggio per la comunità ottenibile ad opera dei progressi della medicina in Inghilterra.

In tempi più recenti, con tale approccio vennero calcolati i costi sociali ed economici come riduzione della produzione derivanti da una malattia. A tal fine è utile la distinzione operata da *Mushkin* che in uno studio teorico sull'approccio capitale umano, ha *distinto dalle perdite di produzione derivanti dalla morte (mortality) quelle derivanti da esito non fatale della malattia (morbidity)*. Queste ultime si riflettono in riduzione del tempo di lavoro, dovuto all'assenza dal posto di lavoro del personale malato. In termini pratici si moltiplica il saggio di salario di mercato per le ore o per le giornate di lavoro perdute, che diventano anni di lavoro persi nel caso di morte. Tale metodo viene applicato anche alle attività per le quali non esiste un mercato, come per le casalinghe: per costoro è calcolato un prezzo "ombra" rapportato al salario delle collaboratrici domestiche. Oltre a queste due tipologie, vi sarebbe una terza componente di grande rilevanza ma anche di difficile stima: *le perdite di capacità produttiva (debility)*, che si hanno quando un individuo malato si reca al lavoro. Il valore che si otterrebbe calcolando solo i primi due tipi di perdite di produzione porterebbe quindi a sottovalutare i benefici sanitari derivanti dalla debility. Questa distinzione è utile soprattutto per quelle patologie, ed è questo il caso proprio dell'obesità, che provocano elevati costi economici non misurabili solo in termini di mortalità. I *costi indiretti dell'obesità* che derivano per esempio dalla diminuzione del salario e della produzione dovrebbe far crescere ulteriormente il costo sociale dell'obesità. Le perdite di produzione, definite anche come costi indiretti, non sono gli unici costi sociali provocati dalle malattie. Insieme ad esse *Drummond*, uno dei più noti economisti sanitari, ha indicato anche le variazioni negative che si riflettono su altre due grandezze fondamentali: *consumo di risorse e stato di salute*. Tra le prime, definite anche come *costi diretti*, rientrano tutti i costi sanitari provocati dalle malattie, dalla diagnosi alla terapia e riabilitazione del paziente. Pertanto ci si riferisce alle analisi cliniche e strumentali richieste per la diagnosi, ai farmaci e agli altri interventi terapeutici (interventi chirurgici, terapie radianti, ecc.). Tra le risorse rientrano quelle fornite dagli operatori sanitari (medici, infermieri ed altro personale), e quella parte di costi generali imputabili alla malattia.

Il costo diretto della diagnosi, del trattamento e della gestione dell'obesità all'interno dei sistemi sanitari è stato, fino ad oggi, valutato soltanto in pochi paesi. Sebbene la metodologia utilizzata vari considerevolmente, generando alcune difficoltà di comparazione tra i paesi e di estrapolazione dei risultati, le analisi condotte negli studi suddetti suggeriscono che tra il 2 e l'8% dei costi totali per le malattie nei paesi maggiormente industrializzati sono da attribuire all'obesità. Questo rappresenta la maggiore frazione del budget totale per l'assistenza sanitaria ed è paragonabile al costo totale affrontato per la terapia delle neoplasie.

STATO	ANNO	OBESITA'(BMI)	COSTI DIRETTI	% SUI COSTI DEL SISTEMA SANITARIO
USA	1986	29	US \$39.3 Billion	5,5%
USA	1988	29	US \$44.6 Billion	7,5%
Canada	1997	24	US \$1.8 Billion	2,4%
Australia	1989-90	30	AUD \$464 Billion	> 2%
Olanda	1981-89	25		2%
Francia	1992	27		4%

**Figura 1.6.1:** Costi sanitari dell'obesità – WHO 1998-99

Tra i *costi diretti* vanno calcolati anche i *costi non sanitari*, come ad esempio quello del tempo necessario per recarsi nelle strutture che erogano le prestazioni: costi per il trasporto, tempo speso in lunghe file di attesa (se questo tempo è sottratto all'attività produttiva ad esso vanno aggiunte le perdite di produzione), ecc.. Nel caso di alcune patologie vanno comprese anche le *diete speciali*, le *modificazioni all'abitazione nel caso di alcuni trattamenti domiciliari*, oppure al *vestiario nel caso di uso di protesi o altri presidi medici*. Purtroppo tra l'approccio economico e finanziario vi sono tante commistioni che portano a confonderli tra loro. Si pensi al caso dei tickets che sono una partecipazione ai costi da parte dei pazienti e che si riflettono in entrate per gli enti erogatori. Questo importante elemento finanziario non è economicamente rilevante perché occorre calcolare il valore delle risorse che sono dietro la prestazione e non quanto di tale prestazione viene pagato dal paziente, essendo solo un "trasferimento" di spesa dalla collettività all'individuo o, al contrario in caso di riduzione o abolizione del ticket, dall'individuo alla collettività.

Diversamente l'attività di personale volontario non retribuito è un'importante voce di costo economico che non trova espressione finanziaria perché non rilevata dal bilancio. Oltre alle perdite di produzione e al consumo di risorse, il terzo gruppo è certamente quello più importante nel settore sanitario, occupandosi direttamente delle variazioni dello stato di salute. Questo gruppo viene indicato con il termine di costi umani. La malattia o la morte di un individuo provocano un danno esprimibile in termini economici indipendentemente dalla minore produzione o dalle risorse necessarie per la cura delle malattie e pertanto è un costo. Le variazioni negative sullo stato di salute vengono ancora da molti definite con il termine di costi “*intangibili*”, ad esprimere le difficoltà di calcolarle, o addirittura “*incommensurabili*”, come se questi costi non potessero essere calcolati. Se è vero che la salute è un elemento “difficilmente” quantificabile, come dimostra l'assenza di una precisa definizione di salute misurabile in termini quantitativi, è pur vero che già da molti anni si cerca di superare questo limite mediante opportuni “indicatori sanitari”. La letteratura su questo argomento è ormai tra le più ricche, con la formulazione di scale o indici, anche se solo poche volte la finalità è quella di offrire uno strumento valido per l'analisi economica. L'obiettivo principale è infatti quello di individuare i molteplici aspetti che compongono la definizione di salute offerta dall'*Organizzazione Mondiale della Sanità*, ossia di uno stato di completo benessere fisico e psichico, oppure quello di misurare i diversi livelli di salute, passando dai casi di malattia più lievi a quelli più gravi. Prima però di spendere qualche parola su questi indicatori è opportuno fare un passo indietro e tornare alla storia per individuare nei tassi di mortalità il primo strumento per esprimere le variazioni dello stato di salute di una popolazione, seguiti successivamente dai tassi di morbilità.

Nella prima metà del XX secolo fu sviluppato uno strumento statistico che teneva conto non solo del fatto di morire ma anche dell'età del decesso, e furono introdotti i *Potential Years of Life Lost (PYLL)*, che rapportavano sia l'età della morte che l'età di vita media attesa in una certa popolazione. Con i progressi della medicina e, quindi, lo spostamento dalle patologie infettive verso quelle cronico-degenerative (diabete, alcune tipologie di tumore e malattie cardiovascolari nel caso dell'obesità), ci si accorse che questo strumento non era idoneo a misurare gli effetti sulla salute espressa anche in termini qualitativi e non solo nei suoi contenuti quantitativi. Da

questo punto di vista l'indicatore che ha ottenuto il più vasto interesse sono stati i **Quality Adjusted Life Years (QALYs)**, elaborati intorno agli anni '70 dello scorso secolo, mediante i quali i singoli anni di vita venivano calcolati adottando "pesi" diversi in funzione della qualità di vita: *un anno di vita di un invalido non può essere valutato allo stesso modo di un anno di vita un giovane in buona salute.*

Il limite di questo strumento, che esiste anche nei **PYLL**, è di natura etica e deriva dalla difficoltà di confrontare i costi derivanti da patologie che colpiscono individui con età differente. I costi umani per malattie che colpiscono gli anziani potrebbero risultare inferiori a quelli di malattie che colpiscono i bambini, a parità numerica di soggetti interessati. A fronte di questo limite vi è però un indubbio vantaggio che è quello di poter esprimere con un solo indicatore sia i costi derivanti dalla mortalità che quelli derivanti da invalidità permanente o temporanea causata dalle malattie.

Simili concettualmente ai **QALYs** sono i **Disability Adjusted Life Years (DALYs)**, elaborati pochi anni dopo, che hanno trovato consenso presso la *Banca Mondiale e l'Organizzazione Mondiale della Sanità*. A parte alcune differenze sulle quali non ci si soffermerà, questo indice offre misure più eque tra le diverse classi di età. Il metodo di utilizzare indicatori sanitari nella valutazione dello stato di salute e delle sue variazioni è un fatto abbastanza recente. Oltre all'approccio già ricordato del "*capitale umano*", esiste un altro modo di esprimere valutazioni sullo stato di salute, ed è quello della "*willingness to pay*". Tale concetto fu introdotto a metà del secolo scorso da *Jules Dupuit* a proposito della sottostima delle opere pubbliche che si aveva valutandole in base alle entrate che, loro tramite, per varie vie derivavano all'erario. Per questo introdusse la *willingness to pay* come valore superiore, cui corrisponde in senso inverso una "disponibilità a ricevere" un risarcimento in caso di danneggiamenti provocati da un'opera pubblica. Nel caso della salute il metodo di *Dupuit* può essere formulato come segue: *quale somma saresti disposto a spendere per ridurre di una certa percentuale il tuo rischio di morte?*. Come il capitale umano, anche questo metodo porta ad una espressione in termini monetari, cosa che ha finito per creare molte obiezioni per la difficoltà di attribuire un valore al dolore, allo stress e ad altre sofferenze provocate dalle malattie egli individui ed ai loro familiari ed amici, per non parlare della definizione del valore della stessa vita umana. Per quantificare le perdite di produzione il problema non è solo quello della

valutazione delle attività che non hanno un mercato o delle perdite di capacità produttiva quando un lavoratore ammalato si reca al lavoro, ma è anche la capacità di considerare il fatto che non sempre le assenze si traducono in perdite di produzione. Nel caso di morte, dal punto di vista collettivo e non individuale, vi è la possibilità di sostituire il lavoratore quando vi è disoccupazione; a volte, anche nel caso di assenza temporanea vi possono essere attività non strettamente necessarie. Per quanto riguarda poi le risorse, ci si pone il problema se il prezzo di mercato sia il miglior indicatore del cosiddetto “*costo opportunità*”, che è l’espressione del vero valore in un mercato concorrenziale. Ma i mercati, ed in particolare quello sanitario, sono affetti da una serie di distorsioni (si pensi ad esempio alla presenza di un unico acquirente rappresentato dal *Servizio Sanitario Nazionale*, definito caso di monopsonio), oppure da oligopoli nella fornitura di alcuni beni o servizi. Accanto a questi aspetti, lungamente trattati nella letteratura economica, vi è poi il problema di alcuni beni fortemente tassati, come i carburanti. Nel caso di trattamenti domiciliari o di altri interventi che richiedono spese consistenti in questo tipo di prodotti, dal punto di vista economico i costi andrebbero depurati delle tasse e delle imposte, ma ciò provocherebbe una forte differenza con l’analisi finanziaria che offre la dimensione delle reali possibilità di sviluppare alcuni programmi sanitari. Come si può osservare, esistono ancora molte problematiche aperte nel *Cost of Illness* per cui questa appare ancora come un insieme di metodi che possono portare a risultati ben diversi a seconda dell’approccio valutativo utilizzato. Non di meno esso rappresenta un importante strumento nella fase di programmazione sanitaria perché permette di ottenere un primo valore utilizzabile soprattutto nella valutazione relativa, ossia quando si confrontano i costi di malattie diverse. In questo ambito occorre notare che si deve tener presente non solo la dimensione del costo sociale di una certa malattia ma anche delle reali possibilità di riduzione di tali costi grazie alle tecnologie esistenti, ossia mediante gli strumenti diagnostici, terapeutici e riabilitativi esistenti o in fase da adozione. Questa può essere pertanto una preliminare valutazione rispetto a successive analisi del tipo costi-benefici, intese in senso lato, ossia comprendendo l’analisi *costi-benefici (CBA)* propriamente detta, l’*analisi costi efficacia (CEA)* e *costi utilità (CUA)*, metodologie queste ultime largamente diffuse in campo sanitario.

Per concludere, si vuole solo ricordare che per quanto attiene l'obesità siamo indietro rispetto ad altre patologie dove maggiore è la conoscenza degli aspetti economici, sia dei costi della patologia sia dei possibili benefici derivanti dai diversi approcci terapeutici. Nonostante le problematiche del *Cost of Illness*, che si riflettono anche nelle tecniche dell'approccio costi benefici (*CBA*, *CEA* e *CUA*), è importante che si diffonda l'analisi economica perché sempre maggiore è l'esigenza di tener presenti le risorse a disposizione ed i risultati ottenibili nelle politiche sanitarie, dal livello centrale a quello periferico, dove ancor meglio sono utili gli strumenti di valutazione ora citati. Dall'analisi di prevalenza, incidenza, morbilità e conseguenze sullo stato di salute provocate dall'obesità, ci sembra importante sensibilizzare la comunità scientifica ed in particolare i *policy makers* affinché le problematiche collegate ai costi economici di questa patologia vengano affrontati mediante l'implementazione di "osservatori" a tale compito deputati. Data la ormai consolidata rilevanza sociale di questa patologia, sarebbe opportuno aumentare le conoscenze relative alle implicazioni economiche della prevenzione attraverso un aumento della disponibilità di servizi sanitari deputati per la cura. Sotto il profilo strettamente economico e facendo astrazione da tutte le altre valutazioni etiche e sociali, al pari di tutte le altre patologie che richiedono un intervento della medicina preventiva, anche in questo caso esiste la necessità di conoscere quale sia la migliore (ottimale) strategia di utilizzo delle scarse risorse impiegate dal sistema sanitario. E' infatti cruciale per l'individuazione della migliore strategia conoscere cosa, tra prevenzione e cura, richiede un maggior utilizzo di risorse e cosa porre in essere per raggiungere gli obiettivi che massimizzino il benessere sociale. Concentrarsi su una valutazione di natura economica non implica un giudizio di minore rilevanza delle altre variabili etiche e sociali, ma serve semplicemente a valutare i *trade off*, ovvero i costi del raggiungimento di gradi via via maggiori dei benefici extra economici ed offrire ai *policy makers* una guida che permetta di rendere compatibili costi e benefici economici ed extra economici con l'allocazione ottimale di risorse sfortunatamente scarse (21,22).



## 1.7 Bibliografia

1. **WHO.** *Diet, physical activity and health, Fifty-fifth world health assembly, World Health Organization.* Technical Reports Series, A55/16, Geneva, 2002
2. **WHO.** “*Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity*”. Report of the WHO Consultation of Obesity; Geneva, Switzerland, 1997. June 3–5
3. **Hamilton M.** *Strategies for the management of patients with obesity.* Treat. Endocrinology 2002;1 (1):21-36
4. **Zi Mian Wang, Richard N Pierson Jr, Steven B Heymsfield** “*Obesity Research Center - Il modello a cinque livelli: un nuovo approccio per organizzare la ricerca sulla composizione corporea*”. St. Luke’s-Roosevelt Hospital Columbia University, New York. 1992 American Journal of Clinical Nutrition e dell’American Society for Clinical Nutrition
5. **De Lorenzo Antonino, Carmela Maiolo e Gennaro D’agostino** “*La terapia dell’obesità: implicazioni cliniche di interesse medico-legale*”.
6. **Aronne, Louise J.** “*Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks*”. Obesity Research Vol.10 Suppl.2 December 2002 105S-115S
7. **O.L.Svedensen.** “*Should measurement of body composition influence therapy for obesity?*”. Acta Diabetologica S250-S253
8. **Aronne, LJ.** “*Epidemiology, morbidity and treatment of overweight and obesity*” J Clin Psychiatry 62((suppl 23)),13-22; 2001
9. **Douglas C. Heimbarger, David B. Allison, Micheal I. Goran, Adrian F. Heini, Donald D. Hensrud, Gary R. Hunter, Samuel Klein, Shiriki K. Kumanyika, Robert F. Kushner and Yves Schutz.** “*A Festschrift for Roland L. Weisneir: Nutrition scientist, educator, and clinician*”. Obesity Research Vol. 11, No. 10, October 2003
10. **Janne Bigaard, Kirsten Frederiksen, Anne Tjonneland, Birthe Lykke Thomsen, Kim Overvad, Berit Lillienthal Heitmann and Thorkild I.A. Sorensen.** “*Body Fat and Fat-Free Mass and All-Cause Mortality*”. Obesity Research Vol. 12 No. 7 July 2004
11. **National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).** “*Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report*”. Obes Res 6 (suppl 2), 51S-209S (1998)
12. **Allison DB, Matz PE, Pietrobelli A., Zannolli R., Faith MS.** “*Genetic and environmental influences on obesity. In: Bendich A. Deckelbaum RJ, eds. Primary and secondary preventive nutrition.* Totowota, NJ: Humana Press; 2001, pp. 147-64
13. **James W., Anderson and Elizabeth C. Konz.** “*Obesity and disease Management: effects of weight loss on comorbid conditions*”. Obesity Research Vol.9 Suppl. 4 November 2001
14. **Bouchard C., Perusse L.** “*Genetic of Obesity*”. Annual Review of Nutrition 13, 337-54; 1993
15. **Aldo Mariani Costantini, Carlo Cannella e Gianni Tomassi.** *Fondamenti di nutrizione umana.* Il pensiero scientifico editore.

16. **Mary E. Barasi.** *Nutrizione e Salute*. Capitolo 8; Edizioni mediche scientifiche internazionali (EMSI) Roma 2003.
17. **WHO.** “*Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity*”. Report of the WHO Consultation of Obesity; Geneva, Switzerland, 1997. June 3–5
18. **Bray, GA, Ryan, DH.** “*Clinical evaluation of the overweight patient*”. *Endocrine* 13,167-186 (2000)
19. **Bray, GA, Fauci, AS Braunwald, E Isselbacher, KJet al eds.** “*Harrison’s Principles of Internal Medicine*”. 14th ed. ,454-462 McGraw Hill New York (1998).
20. **Aronne L.J.** “*Obesity and weight management, In Nobel J. ed. Textbook of Primary Care Medicine*”, 3<sup>rd</sup> ed. St.Louis, MO: Mosby; 2001, pp.485-96
21. **AM Wolf and GA Colditz.** “*Current estimates of the economic cost of obesity in the United states*”. *Obesity Research* 6:97-106 (1998)
22. **Collazo-Clavell, ML.** “*Safe and effective management of the obese patient*” *Mayo Clin Proc* 74,1255-1259 (1999)

## **Capitolo 2 Le complicanze dell'Obesità**

### **2.1 Complicanze e patologie associate**

L'obesità è una condizione che predispone il soggetto ad un elevato rischio per la salute (1). L'obeso è esposto ad un incremento della morbilità e della mortalità rispetto alla popolazione generale. Le principali complicanze e patologie associate all'obesità sono schematizzate nella **Tabella 2.1.1**:

<b><i>Complicanze e patologie associate all'obesità</i></b>
<b>1) COMPLICANZE MECCANICHE:</b>
- Disturbi respiratori
- Artropatie
<b>2) COMPLICANZE METABOLICHE:</b>
- Ridotta tolleranza ai carboidrati
- Diabete tipo 2
- Dislipidemia
- Ipertensione arteriosa
- Iperuricemia
<b>3) PATOLOGIE ASSOCIATE:</b>
- Neoplasie (endometrio, colecisti, prostata, mammella, colon-retto)
- Trombo-embolismo polmonare
- Malattie cardiovascolari
- Malattie cerebrovascolari
- Steatosi epatica
- Ernie addominali
- Calcolosi delle colecisti
- Ernia iatale
- Ulcere e vene varicose
- Irregolarità mestruali ed infertilità
- Irsutismo
- Problemi psico-sociali

**Tabella 2.1.1:** *Complicanze e patologie associate all'obesità*

## **2.2 Le complicanze meccaniche**

Le *complicanze meccaniche* si verificano a carico dell'**apparato respiratorio** con riflessi negativi sulla funzione, accelerazione dei processi degenerativi articolari ed aumento del rischio di *TVP (trombosi venose profonde)*.

Le complicanze respiratorie (*sindrome delle apnee ostruttive*) si manifestano con russamento intenso, apnee notturne e sonnolenza causate principalmente da riduzione della mobilità diaframmatica e del calibro delle prime vie respiratorie per accumulo di grasso addominale e mediastinico. *L'apnea notturna ostruttiva (OSA)*, difficoltà respiratoria notturna è conseguente all'aumento di peso. La *OSA* può essere complicata anche da una ipossiemia notturna. Essa può interferire con una perdita di peso attraverso un danno della funzione cognitiva con rischi per la salute quali aritmia cardiaca, ipossiemia notturna severa e ipertensione polmonare. Gli individui con sospetto di *OSA* possono essere valutati con l'ossimetria notturna (2).

## **2.3 Le complicanze metaboliche**

Numerose e diverse ricerche stanno studiando i meccanismi responsabili dell'insorgenza del **diabete di tipo 2** negli individui obesi. Sebbene la maggior parte degli autori concordino nell'affermare che la *resistenza insulinica* sia una caratteristica peculiare presente sia nell'obesità che nel diabete di tipo 2, le cause, l'entità e gli effetti dell'insulino-resistenza nelle due condizioni non sono state ancora definite. *L'iperglicemia*, una volta manifestata nell'individuo obeso, stimola la secrezione di insulina e la risultante iperinsulinemia favorisce l'insorgenza di *ipertensione*, poiché incrementa il riassorbimento renale di sodio e di conseguenza la volemia e la gittata cardiaca per stimolazione del sistema nervoso simpatico. Inoltre l'iperinsulinemia e l'aumentata disponibilità di acidi grassi favoriscono lo sviluppo di *iperlipidemia* mediante la stimolazione della sintesi epatica delle lipoproteine. La conseguente *ipertrigliceridemia*, associata a ridotti livelli ematici di colesterolo-HDL (*high density lipoprotein*) e alti livelli di colesterolo-LDL (*low density lipoprotein*) favoriscono l'ossidazione intimale degli acidi grassi polinsaturi contenuti nelle LDL. Tali alterazioni metaboliche ed emodinamiche influenzano la sintesi epatica ed endoteliale dei fattori emostatici sviluppando i fenomeni aterosclerotici e trombotici. L'iperinsulinemia e la resistenza periferica all'insulina, migliorano con l'esercizio

fisico (attraverso un incremento del numero e della sensibilità dei recettori dell'insulina) e il calo ponderale (3,4).

La forma *viscerale dell'obesità* è correlata con lo sviluppo di condizioni che definiscono con la cosiddetta “*Sindrome plurimetabolica*”:

- Diabete
- Ipertensione
- Dislipidemia

L'associazione di queste condizioni ha gravissime conseguenze sul *sistema cardiovascolare* e favorisce l'insorgenza di infarto del miocardio e ictus cerebrale. La *sindrome plurimetabolica* inizia con alterazioni di tipo metabolico che si manifestano nel corso dell'obesità. In questi soggetti sono presenti: una notevole *lipolisi*, secondaria alla resistenza periferica dell'insulina, con conseguente aumento dei livelli circolanti di acidi grassi liberi, i quali competono con il glucosio a livello dei tessuti periferici, come il muscolo scheletrico (Figura 2.3.1).



**Figura 2.3.1:** Rappresentazione schematica dell'effetto dell'aumentata lipolisi nell'obesità di tipo viscerale

L'*Iperglicemia* per utilizzazione a scopo energetico degli acidi grassi che riducono il trasferimento del glucosio dal torrente circolatorio all'interno delle

cellule, aumentandone i livelli circolanti. Aumento dell'ossidazione epatica degli acidi grassi derivanti dalla lipolisi della massa lipidica viscerale, in seguito ad un incremento dei loro livelli portalici; l'ossidazione a sua volta fornisce l'energia necessaria per la stimolazione della gluconeogenesi che contribuisce ad aumentare i livelli circolanti di glucosio attraverso un incremento della sua produzione epatica.

#### **2.4 Patologie associate**

Il *carcinoma prostatico* e del *colon-retto* si osservano soprattutto negli uomini obesi e il *carcinoma dell'utero* o dell'*ovaio* o della *mammella* nelle donne obese.

La *sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)* solitamente si presenta con irsutismo e infertilità nelle donne in età riproduttiva. I pazienti obesi presentano spesso resistenza periferica all'insulina e iperinsulinemia che causa:

- aumenti dei livelli dell'ormone luteinizzante;
- depressione dell'ormone follicolo stimolante;
- elevati livelli di androgeni plasmatici;
- elevati livelli di estrogeni plasmatici che derivano da un incremento periferico dell'aromatizzazione degli androgeni;
- anovulazione. L'anovulazione persistente da infertilità, anormalità mestruali, irsutismo e acne.

Tali pazienti sono a rischio di sviluppo di un cancro all'endometrio, alla mammella e malattie cardiovascolari. *PCOS* può rispondere alla dietoterapia con o senza metformina. Uno studio dimostra che la metformina nel trattamento della *PCOS* porta ad una normalizzazione della funzionalità endocrina causando minimi effetti collaterali (3).

L'*ipotiroidismo* contribuisce modestamente all'obesità. In alcuni soggetti l'incremento del peso corporeo sviluppa un edema. Poiché il disordine è comune è bene valutare l'ormone stimolante la tiroide attraverso semplici analisi di laboratorio. L'*ipertiroidismo* è un disordine comune che può causare una perdita di peso o provocare un lieve guadagno di peso determinato da un incremento dell'appetito.

Ci sono rare condizioni patologiche che sono la causa scatenante dello sviluppo dell'obesità come: la *Sindrome di Cushing*, l'*insulinoma pancreatico*, il *deficit dell'ormone della crescita e l'insufficienza ipotalamica*. La *sindrome di Cushing*,

può essere sospettata in pazienti con obesità centrale, diabete, ipertensione, debolezza muscolare prossimale. L'*insufficienza ipotalamica* contribuisce all'obesità da iperfagia e da un incremento del parasimpatico e decremento dell'attività del sistema nervoso simpatico. Anche una rara lesione ipotalamica può causare obesità massiva (3,5).

L'*epatopatia steatosica* e la *colelitiasi* sono frequentemente associate all'obesità e possono determinare fibrosi e necrosi epatocitaria nei casi più gravi. La *steatosi* è la conseguenza dell'aumentato deposito epatocitario di trigliceridi, mentre la *calcolosi colecistica* deriva da un incremento della sintesi e secrezione biliare di colesterolo con conseguente aumento dell'indice litogenico, associato ad una ridotta motilità colecistica.

La persistenza dell'obesità in età adulta si associa di solito ad un'obesità patologica, in cui viene superato il 155% del peso di riferimento, e ad una distribuzione della massa lipidica corporea di tipo viscerale con conseguente maggiore sviluppo di complicanze metaboliche e vascolari.

*Janssen e coll.* hanno dimostrato che la *Circonferenza vita* è un parametro indipendente efficace per valutare il rischio di sviluppo delle malattie cardiovascolari. I rischi di sviluppare una *CVD*, secondo la *Practical Guide: Identification, evaluation and treatment overweight and obesity in Adults* si presentano quando ci sono:

- Elevati livelli ematici di LDL-colesterolo ( $\geq 160$  mg/dl);
- Bassi livelli ematici di HDL-colesterolo ( $< 35$ mg/dl per gli uomini e  $< 45$ mg/dl per le donne);
- Pressione arteriosa (pressione sistolica  $\geq 90$ mm/Hg e diastolica  $\geq 140$ mm/Hg).

I soggetti con almeno uno di queste condizioni sono considerati individui a rischio di malattie *CVD* (6). Altri studi constatarono invece che il rischio cardiovascolare aumenta con l'incremento del peso corporeo. Sovrappeso e/o obesità in età giovanile possono causare lo sviluppo di *CVD* nell'età adulta (7,8).

Uno stile di vita sedentario è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (9,10). In alcuni pazienti con malattia coronarica, un incremento dell'attività fisica può risultare pericoloso, in tali pazienti sarà necessario adottare un livello motorio specifico in grado di non causare ulteriori danni (8).

La **Tabella 2.4.1** riassume i *sintomi, le malattie e le problematiche associate all'obesità* (11)

<b>SISTEMA CARDIOVASCOLARE</b>	<b>SISTEMA NEUROLOGICO</b>
Malattia coronarica	Ipertensione idiomatica intracraniale
ipertensione	Morte improvvisa
Embolia polmonare	Meralgia parentetica
Vene varicose	<b>PSICOSOCIALI</b>
	Depressione
	Discriminazione sociale e del lavoro
	Incapacità lavorativa
<b>SISTEMA GASTROINTESTINALE</b>	<b>SISTEMA ENDOCRINO</b>
Colelitiasi	Amenorrea
Malattia da reflusso gastroesofageo	Cancro intestinale
Cancro del colon	Sindrome di Cushing
Statosi epatica	Diabete di tipo 2
Ernia	Dislipidemia
Statosi epatica non alcolica	Intolleranza al glucosio
<b>SISTEMA INTERGUMENTARIO</b>	Ipotiroidismo
Cellulite	Infertilità
Problemi di igiene	Insulino-resistenza
<b>SISTEMA MUSCOLARE</b>	Cancro uterino
Immobilità	Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)
Osteoartrosi	<b>SISTEMA RESPIRATORIO</b>
Dolore agli arti inferiori	Dispnea e fatica
<b>SISTEMA GENITOURINARIO</b>	Sindrome Pickwickian
Ipogonadismo	Apnea notturna ostruttiva (OSA)
Cancro alla prostata	



## 2.5 Bibliografia

1. **National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.** “*Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adult The Evidence Report*”; NIH PUBLICATION NO. 98-4083 SEPTEMBER 1998
2. **George CF, Boudreau AC, Smiley A.** “*Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea*”. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:175-81
3. **Bray, GA, Ryan, DH.** “*Clinical evaluation of the overweight patient*”. Endocrine 13,167-186 (2000)
4. **Bray, GA, Fauci, AS Braunwald, E Isselbacher, KJet al eds.** “*Harrison’s Principles of Internal Medicine*”. 14th ed. ,454-462 McGraw Hill New York (1998).
5. **Fitzgerald PA.** “*In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment*”. Endocrinology, New york: Lange Medical Books; 2000. pp. 1079-151
6. **Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R.** *Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of corrent National Institutes of Health guidelines.* Arch Intern. Med. 2002; 162:2074-9
7. **Galanis DJ, Harris T, Sharp DS, Petrovich H.** “*Relative weight, weight change, and risk of coronary heart disease in the Honolulu Heart program*”. Am J Epidemiol. 1998;147:379-86
8. **Gianluca Iacobellis, Maria Cristina Ribaudò, Gaetano Leto, Alessandra Zappaterreno, Elio Vecci, Umberto Di Mario e Frida Lionetti.** “*Influence of Excess Fat on Cardiac Morphology and Function: Study in Uncomplicated Obesity*”. Obesity Research Vol10 No. 8 August 2002
9. **James W., Anderson and Elizabeth C. Konz.** “*Obesity and disease Management: effects of weight loss on comorbid conditions*”. Obesity Research Vol.9 Suppl. 4 November 2001
10. **Claudio Marini.** “PESO, SOVRAPPESO, OBESITÀ E ATTIVITÀ MOTORIA”
11. **Eric Ravussin, Anne Marie Fontvielle, Boyd A.Swinburn and Clifton Bogardus.** “*Risk Factors for the Development of Obesity*”. Clinical Diabetes and Nutrition Section, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases, National Institutes of Health for Annali New York Academy Sciences

## Capitolo 3 I trattamenti dell'Obesità

### 3.1 La valutazione del paziente obeso

La storia del paziente e l'esame fisico costituiscono il punto di partenza essenziale per una mirata valutazione dell'obesità. La decisione terapeutica viene orientata in base al rapporto "rischi-benefici" (1). Il primo obiettivo principale è quello di identificare pazienti ad alto rischio di sviluppo delle malattie obesità-correlate.

Secondo la "*Practical Guide's algorithm for medical risk assessment*" l'anamnesi del paziente deve comprendere: storia familiare, abitudine al fumo o al consumo di alcol (l'alcolismo incrementa i livelli di *Cortisolo* portando ad una forma di obesità centrale simile alla *sindrome di Cushing*), patologie remote, alimentazione, lavoro, pratica abituale o meno all'attività motoria, storia passata per evidenziare eventuali traumi precedenti, il periodo dell'adolescenza, dell'infanzia, l'età dello sviluppo dell'obesità (per distinguere l'obesità ipertrofica da quella ipercellulare: l'obesità ipercellulare si sviluppa nell'infanzia mentre quella ipertrofica nell'età adulta) (2,3).

I pazienti con disordini del *binge-eating*, condizione caratterizzata da un'introduzione abnorme di cibo in un periodo di tempo relativamente breve, possono essere identificati come individui con disturbi psicologici e comportamentali. Pertanto è importante valutare l'aspetto psicologico dei pazienti mediante il noto *modello cognitivo-comportamentale* (4). Speciali attenzioni meritano tutte quelle condizioni patologiche che non solo predispongono all'obesità ma possono influenzare la risposta ad un determinato trattamento terapeutico. In questi soggetti bisognerà innanzitutto normalizzare il pattern alimentare (5).

Le linee guida per il trattamento dell'obesità sono state elaborate dalla "*National Heart, Lung, and Blood Institute's Obesity Education Initiative*" in cooperazione con il "*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases convened the Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (1995)*". Obiettivi principali delle linee guida sono:

1. Identificare, valutare e pubblicare informazioni relative alla misurazione e al trattamento del sovrappeso e dell'obesità.

2. Fornire delle indicazioni per l'equipe medica che opera in ambito sanitario.
3. Elaborare ricerche future (6).

Il trattamento dell'obesità è importante al fine di ridurre il più possibile tutti i rischi per la salute. Numerose ricerche documentano che un calo ponderale determina:

- il miglioramento della pressione arteriosa in individui sia ipertesi che non;
- la riduzione dei trigliceridi ematici
- l'incremento delle lipoproteine HDL;
- la riduzione dei livelli di colesterolo ematico totale e delle lipoproteine LDL;
- la riduzione dei livelli di glucosio ematico in soggetti obesi e diabetici;
- la riduzione della mortalità;

Nella formulazione di un protocollo dietetico vanno considerati elementi peculiari del singolo individuo come le preferenze alimentari, il grado di supporto sociale, posto di lavoro, fattori logistici come il tempo, le disponibilità economiche e la distanza.

La valutazione nutrizionale per il trattamento dell'obesità deve comprendere:

- Anamnesi generale;
- Anamnesi alimentare;
- Esame obiettivo;
- Misura dei parametri biochimici ed ormonali;
- Misura del dispendio energetico a riposo;
- Valutazione della composizione corporea (plicometria, BIA, DXA).

L'assenza o l'errata adozione dei suddetti strumenti conoscitivi possono provocare il fallimento del programma dietetico con una mancata riduzione del peso corporeo (fallimento immediato della terapia dietetica instaurata) oppure, un effettivo calo ponderale, spesso anche troppo repentino e cospicuo, dovuta ad una dieta eccessivamente povera che non tiene assolutamente conto sia del fabbisogno energetico che dell'equilibrio e del bilanciamento dei macro e micronutrienti.

Il *follow-up* del paziente con obesità richiede:

- la valutazione all'aderenza del programma terapeutico (prescrizioni dietetiche, farmacologiche e fisico-riabilitative);

- il monitoraggio dell'andamento delle comorbidità nei pazienti con malattie correlate all'obesità;
- un controllo di qualità (valutazione della qualità della perdita di peso corporeo ovvero riduzione massa grassa e risparmio massa magra).

La diagnosi, il trattamento ed il monitoraggio del paziente obeso non possono basarsi solo sui valori o sui cambiamenti del parametro "*peso corporeo*" ma devono utilizzare in coerenza ai principi dell'obbligazione dei mezzi ed alla definizione dei risultati, i parametri della "*composizione corporea*" e del "*dispendio energetico individuale*" (7).

### **3.2. La terapia nutrizionale**

Il successo del trattamento nutrizionale dell'obesità nel tempo è associato ad una educazione nutrizionale, all'aumento dell'attività fisica ed a cambiamenti comportamentali e dello stile di vita. Per indurre perdita di peso deve essere creato un deficit calorico attraverso una dieta ipocalorica rispetto al fabbisogno energetico. Molti studi dimostrarono che gli adulti obesi possono perdere circa 0,5 Kg di peso corporeo a settimana diminuendo l'introito calorico di 500 Kcal giornaliere rispetto all'introito calorico richiesto per mantenere il loro peso corporeo. Il ricorso a diete ad elevata restrizione calorica aumenta la rapidità della perdita di peso ma non consente nella maggior parte dei casi di mantenere nel tempo il dimagrimento così ottenuto.

Le diete proposte si differenziano per la composizione e la diversa restrizione calorica. Per "*dieta bilanciata*" si intende una dieta in cui l'apporto calorico giornaliero provenga per il 55-65% dai carboidrati, per il 10-15% dalle proteine e per il restante 25-30% dai lipidi. Vengono proposte:

**1) DIETE A DEFICIT BILANCIATO:** a partire dalle 1200 Kcal/die, nutrizionalmente adeguate, in quanto contengono il minimo di assunzione raccomandata per ogni principale gruppo di alimenti

**2) DIETE NON BILANCIATE:** a basso contenuto glucidico o lipidico. Fra le diete che rientrano in questa categoria abbiamo:

- **diete a basso contenuto di carboidrati** (come ad esempio la "*Dieta Atkins*") che raccomandano, per la riduzione del peso corporeo, un introito glucidico pari a 20g

giornalieri, privilegiando la provenienza di verdure e ortaggi. La quantità lipidica e proteica generalmente è “libera”. La riduzione dei carboidrati implica problemi come chetosi, aumento della diuresi e successiva disidratazione; alcune di queste diete si associano ad un'elevata assunzione di grassi e colesterolo, fattori che aumentano il rischio di malattie cardiovascolari. Un recente studio di meta-analisi ha documentato che la perdita di peso ottenuta con queste diete è associata alla riduzione dell'introito calorico e non alla restrizione glucidica.

- **diete a basso contenuto di lipidi** (come ad esempio la “**Dieta Pritikin**”) possono determinare complicanze da carenze proteiche, carenze dell'assorbimento di ferro, calcio, vitamina B<sub>12</sub> ed altri minerali. A volte anche se adeguata dal punto di vista nutrizionale, la scarsa presenza di grassi la rende poco gradevole e quindi risulta scarsamente seguita.

3) **DIETE AD ELEVATA RESTRINZIONE CALORICA**: diete a basso contenuto calorico e diete a bassissimo contenuto calorico (VLCD). Alcune diete dimagranti non si basano su un razionale scientifico e per alcune di esse non si dispone di alcuna documentazione sulla reale efficacia e sicurezza.

- Le **diete a basso contenuto calorico** prevedono un'assunzione di 800-1200 Kcal al giorno. Queste diete consistono in cibi normali o preconfezionati. L'utilizzazione di cibi normali necessita di integrazioni di minerali e vitamine per non depauperare l'organismo. Alcuni programmi commerciali come “**Diet Workshop**” utilizzano un approccio multidisciplinare (combinazione di dieta, esercizio fisico e modificazioni dello stile di vita). In soggetti con patologie come il Diabete di tipo 2 e/o l'ipertensione la somministrazione di questa dieta dovrebbe essere seguita sotto controllo medico.

- Le **diete a bassissimo contenuto calorico (VLCD)** sono preparazioni liquide già pronte che si basano su un contenuto calorico di 400-600 Kcal giornaliere e un contenuto proteico, proteine ad alto valore biologico, di 40-70g/die. Secondo le linee guida del noto “**COMA report**”, queste diete devono essere prese in considerazione solo dopo il fallimento di diete convenzionali e solamente in individui con  $BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$ , in cui l'obesità sia associata a rischi per la salute che possono essere ridotti con il calo ponderale. Il ricorso a tali diete per un tempo maggiore di 30 giorni è giustificato solo se viene ottenuto un notevole calo ponderale, ma non è privo di

possibili effetti collaterali (dovuti alla perdita eccessiva di Massa Magra). Le controindicazioni sono: **1)** stati fisiologici particolari (infanzia, adolescenza, gravidanza, allattamento, età avanzata); **2)** soggetti non obesi (donne giovani con anoressia nervosa, danzatrici, atleti); **3)** soggetti con gravi disturbi psicologici o comportamentali (bulimia, alcoolismo, tossicodipendenza); **4)** presenza di condizioni mediche in cui la restrizione calorica può aggravare disfunzioni metaboliche (malattie cardiache gravi, angina instabile, malattie cerebrovascolari, malattie epatiche e renali, diabete mellito di tipo 1, neoplasie); **5)** condizione in cui i farmaci assunti per una patologia devono essere modificati in seguito alla restrizione calorica (pazienti con ipertensione arteriosa, in cui può manifestarsi episodio sincopale, diabetici di tipo 2 che assumono insulina o antidiabetici orali in cui si possono verificare episodi di ipoglicemia). I pazienti candidati a questa tipologia dietetica dovrebbero essere visitati da un medico esperto in nutrizione e nel corso della dieta, ogni settimana il soggetto dovrebbe essere sottoposto a ECG, a causa dell'insorgenza di possibili aritmie (in caso di aritmia la dieta deve essere sospesa). L'introito di notevoli quantità di cibo immediatamente dopo la fine del regime dietetico ad elevata restrizione calorica può causare aritmie cardiache, pancreatite e colecistite. Le complicanze di queste diete sono rappresentata da morte improvvisa (secondo uno studio le cause sono molteplici: deficienze nutrizionali, assenza di supervisione medica, preesistenza di malattie, eccessiva osservanza del regime dietetico con notevole e rapido calo ponderale) nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, costipazione, formazione di sabbia biliare, irregolarità mestruali, diminuzione della libido, cute secca, perdita di capelli, intolleranza al freddo. La comparsa di cefalea, affaticamento, letargia, crampi muscolari sono stati attribuiti a deplezione salina, chetosi e perdita di massa muscolare. Motivo per cui alcuni paesi, tra cui *Francia* e *Australia*, hanno adottato severe normative che prevedono la sorveglianza medica "obbligatoria" di pazienti sottoposti a tali diete. Permane il potenziale dell'abuso, del rischio per i non obesi e obesi moderati per soggetti con controindicazioni mediche. La maggior parte dei trattamenti dietetici per la perdita di peso non solo sono risultati inefficaci e costosi ma pongono a rischio la salute. La dieta che salvaguarda l'integrità nutrizionale deve contenere i diversi macronutrienti (Proteine, Carboidrati e Lipidi) secondo un apporto calorico bilanciato, un introito calorico complessivo

sicuro (non inferiore al valore del Dispendio energetico a riposo). Le diete devono quindi essere formulate sulla base del dispendio energetico individuale e sulla base dei parametri che quantificano l'eccesso adiposo e valutano la Massa magra (misura della composizione corporea). Per salvaguardare il paziente da effetti indesiderati, le diete caratterizzate da un ridotto apporto calorico devono contenere almeno 100g di carboidrati, un apporto proteico di 0,8g/Kg/die (con adeguato apporto di proteine ad alto valore biologico), 25% dell'apporto calorico proveniente dai grassi, un introito adeguato di minerali, vitamine ed elettroliti (sulla base dei valori RDA, *recommended dietary allowances*), 25-30g di fibra giornaliera e almeno un litro di acqua al giorno. Diete con un apporto calorico inferiore a 100 Kcal/die dovrebbero essere supplementate con vitamine e minerali. Prima di eseguire un protocollo dietetico, bisogna stimare in termini quantitativi e qualitativi la composizione corporea di un soggetto obeso. Sono necessarie metodiche che valutano con precisione la quantità di eccesso di grasso, la presenza di eventuale ritenzione idrica e l'entità della Massa Magra.

Età (anni)		Classificazione				
		<i>Eccellente</i>	<i>Buono</i>	<i>Accettabile</i>	<i>Sovrappeso</i>	<i>Obesità</i>
< 19	Maschi	12,0	16,1-17,0	17,1-22,0	22,1 ± 27,0	> 27,1
	Femmine	17,0	17,1-22,0	22,1-27,0	27,1 ± 32,0	> 32,1
20-29	Maschi	13,0	13,1-18,0	18,1-23,0	23,1 ± 28,0	> 28,1
	Femmine	18,0	18,1-23,0	23,1-28,0	28,1 ± 33,0	> 33,1
30-39	Maschi	14,0	14,1-19,0	19,1-24,0	24,1 ± 29,0	> 29,1
	Femmine	19,0	19,1-24,0	24,1-29,0	29,1 ± 34,0	> 34,1
40-49	Maschi	15,0	15,1-20,0	20,1-25,0	25,1 ± 30,0	> 30,1
	Femmine	20,0	20,1-25,0	25,1-30,0	30,1 ± 35,0	> 35,1

**Tabella 5.1:** Parametri relativi alla Massa Grassa di soggetti caucasici in relazione all'età (i valori sono espressi come percentuale di Massa Grassa in rapporto al peso corporeo)

Il fine delle misure diagnostiche è di evidenziare la quantità e la distribuzione della *Massa Grassa corporea* (8) . Le organizzazioni internazionali, *FAO* e *OMS*, individuano la misura del dispendio energetico, lo strumento più idoneo a definire i fabbisogni e l'adeguatezza dei consumi alimentari. Per cui il piano alimentare giornaliero non può essere inferiore in termini di Kcal al dispendio energetico misurato a riposo. Tale misura risulta fondamentale per pianificare l'intervento nutrizionale sul singolo. Poiché il successo non è rappresentato solo dalla entità della perdita di peso visibile, ma anche dal suo mantenimento e dal rapporto che il controllo del peso assume nel contesto dello stato di salute un programma che si propone per la perdita di peso deve garantire il decremento ponderale a lungo termine, il miglioramento dei fattori di rischio, l'educazione nutrizionale e sanitaria, ed il monitoraggio degli effetti non desiderabili del programma (7).

### ***3.3 L'attività fisica nelle terapie dell'obesità***

Dai ricercatori viene ormai già da tempo riconosciuta l'elevata efficacia preventiva di una sana e corretta alimentazione e dell'abitudine alla pratica regolare e continua dell'esercizio fisico. Tuttavia, l'evoluzione sociodemografica degli ultimi decenni ha modificato negativamente lo stile di vita della popolazione in tutte le fasce di età e in tutti i ceti sociali. Sedentarietà, scorrette abitudini alimentari, l'abitudine al fumo, l'assunzione eccessiva di alcol e bevande nervine, alti livelli di stress sono largamente diffusi nella popolazione. Questi fattori *reversibili* hanno determinato un incremento delle ***patologie degenerative*** (malattie cardiovascolari, obesità, dislipidemie, osteoartrosi e osteoporosi), note come "*malattie del benessere*", e delle patologie neoplastiche. Per evitare l'insorgenza di queste condizioni, le più grandi Organizzazioni Sanitarie Nazionali e Mondiali hanno proposto interventi mirati alla prevenzione. Infatti, ciascuno di questi fattori sono in grado di determinare un vero e proprio squilibrio psicofisico, sia se essi costituiscono la sola causa di malattia che un fattore prognostico peggiorativo di altre condizioni



patologiche, per esempio l'obesità come causa di ipertensione e il sovrappeso come fattore prognostico negativo nel decorso dell'osteoartrite.

Nella eziopatogenesi delle cosiddette *patologie del benessere* in rapporto alla sedentarietà intervengono con pari responsabilità, anche le scorrette abitudini alimentari. L'**attività fisica**, ossia *qualsiasi forza esercitata dai muscoli scheletrici in grado di determinare un incremento del dispendio energetico*, si differenzia per due aspetti:

- 1) **Fisiologico**: l'attività fisica può variare in relazione alla durata, all'intensità, alla frequenza, al numero di gruppi muscolari interessati, determinando adattamenti diversi a livello degli apparati e delle strutture coinvolte. La pratica regolare di qualsiasi disciplina sportiva sviluppa diverse qualità fisiche (resistenza, velocità, forza, coordinazione neuromuscolare, destrezza);
- 2) **Sociologico**: l'attività fisica può essere ricreativa, sportiva (amatoriale o agonistica), riabilitativa, mirata alla promozione del benessere.

Scopo della pratica fisica è il raggiungimento della **fitness** (buona salute, forma o condizione fisica), che si può definire come *“quell'insieme di caratteristiche che un individuo possiede o acquisisce che sono in relazione con la capacità di svolgere un'attività fisica”*. In particolare nel riferirsi a soggetti adulti è entrata in uso una definizione coniata negli Stati Uniti, **“Health-related physical fitness”**, con la quale si intende uno stato caratterizzato dalla:

- capacità di svolgere quotidianamente un'attività fisica intensa;
- evidenziare caratteristiche e qualità fisiche a basso rischio di sviluppo di patologie ipocinetiche. Questa condizione è determinata in particolare da tre componenti per le quali sono stati dimostrati effetti preventivi: cardiovascolare, di composizione corporea e neuromuscolare.

L'attività fisica incrementa il dispendio energetico. Alcuni studi hanno analizzato gli effetti dell'attività fisica sulla perdita di peso. Un'attività moderata, 3 km di passeggiata a passo svelto 3 volte a settimana, non determina un calo ponderale, mentre attività di intensità maggiore possono ridurre il peso corporeo e la massa grassa anche in assenza di un regime ipocalorico. Studi condotti nel 1997 ipotizzarono un *“livello soglia”* di attività fisica corrispondente a circa 80 minuti di attività fisica moderata o 35 minuti di attività intensa al giorno, indispensabile per

evitare l'aumento di peso dopo un programma di dimagrimento. È altresì probabile che i benefici prodotti dalla pratica regolare dell'esercizio fisico dipendano dall'ammontare del valore assoluto del dispendio energetico settimanale così ottenuto piuttosto che dall'intensità dello sforzo praticato. L'attività fisica aumenta il dispendio energetico anche tramite un aumento del metabolismo basale per le modificazioni della composizione corporea a favore della massa magra.

Si possono riassumere i principi sui quali si fonda l'adozione di un programma motorio nel trattamento dell'obesità. La pratica regolare di esercizio fisico:

- aumenta il dispendio energetico;
- favorisce la perdita di massa grassa;
- favorisce lo sviluppo della massa magra;
- permette di garantire un corretto apporto di tutti i nutrienti;
- agisce positivamente sugli altri fattori di rischio eventualmente associati;
- migliora il tono dell'umore.

Al di là dei numerosi meccanismi eziopatogenetici, se si escludono le forme sostenute da alterazioni endocrine o genetiche, l'obesità può essere ricondotta il più delle volte ad un ridotto dispendio energetico e ad un eccessivo apporto di energia assoluto o relativo attraverso gli alimenti. La riduzione marcata dell'attività fisica non può da sola rappresentare l'unica causa di sovrappeso corporeo tanto che soggetti sedentari in sovrappeso spesso trovano estremamente difficile riuscire a dimagrire pur adottando un regime dietetico controllato. La strategia, sia in ambito di prevenzione sia come programma terapeutico nella terapia dell'obesità è caratterizzata dall'associazione del regime nutrizionale ad un programma motorio. La prescrizione di un adeguato programma motorio deve essere personalizzata, sulla base delle risultanze di un protocollo di valutazione mirato all'accertamento non solo dello stato metabolico ma anche della funzionalità cardiorespiratoria e dell'efficienza fisica del paziente. È indispensabile che il paziente, prima di intraprendere il programma di ricondizionamento fisico, venga sottoposto ad un accurato controllo clinico generale, con particolare riguardo agli organi ed agli apparati maggiormente coinvolti dai processi metabolico-degenerativi e più impegnati nel corso dell'attività fisica. Il momento della valutazione clinica deve essere anche l'occasione per indagare sugli aspetti motivazionali del paziente e per iniziare ad istruirlo sui

cambiamenti necessari nel proprio stile di vita “*motorio*”. Per esempio sappiamo che come buona parte del problema della sedentarietà è dovuto al fatto che il soggetto obeso non si muove volentieri. Il ricondizionamento fisico dell’obeso va programmato in modo tale da:

- migliorare lo sfavorevole rapporto massa grassa/massa magra;
- riattivare le strutture muscolari da lungo tempo divenute ipotoniche ed ipotrofiche per l’inattività;
- restituire la fisiologica mobilità delle grosse articolazioni;
- raggiungere una buona efficienza cardiocircolatoria e respiratoria, con gli adattamenti che fanno seguito a tale risultato (bradicardia a riposo, ridotti valori pressori, miglior ritorno venoso, capacità di sopportare esercizi anche impegnativi, tendenza alla normalizzazione di eventuali indici metabolici compromessi). Queste tappe sono sicuramente possibili e realizzabili in quei soggetti che si trovano in lieve o medio sovrappeso corporeo, mentre ben più difficile risulta l’attuazione del programma motorio nelle forme gravi di obesità.

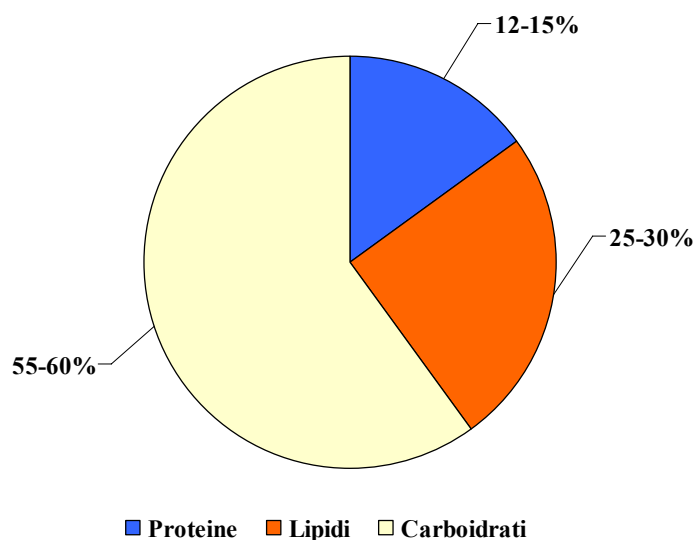
Una successiva perdita di peso corporeo appagherà il paziente obeso al punto che il programma motorio sarà vissuto come un divertimento e le restrizioni dietetiche saranno maggiormente tollerate senza senso di sacrificio. Uno studio condotto sulla popolazione sia maschile che femminile, ha confermato che la pratica regolare dell’attività fisica e il consumo di vegetali è inversamente correlato all’obesità (9,10).

### 3.4 La Dieta Mediterranea

La Dieta Mediterranea è un modello nutrizionale che consiste in un consumo:

- ✓ **Elevato** di olio extravergine di oliva, legumi, cereali, frutta e verdura.
- ✓ **Moderato** di vino (preferibilmente rosso) e latte e i suoi derivati.
- ✓ **Basso** di carne e suoi derivati.

La Dieta Mediterranea di Riferimento consiste nel consumo bilanciato di alimenti ricchi di fibre, antiossidanti e grassi insaturi, che offre un approccio salutare volto ad abbassare il consumo di grassi animali e di colesterolo nella dieta in un appropriato bilancio tra apporto e dispendio energetico.



*Figura 3.4.1* Consumi di macronutrienti per Dieta Mediterranea.

I consumi di macronutrienti energetici, rispetto all'apporto energetico totale giornaliero sono: 12-15% per le proteine, 25-30% per i lipidi e la restante quota di carboidrati 55-60% (Figura 3.4.1).

L'energia proveniente dal consumo di vino durante i pasti deve rientrare nei valori consigliati: 2-3 bicchieri al giorno per l'uomo e 1-2 bicchieri per la donna.

Le proteine sono ben ripartite tra proteine di origine animale e vegetale. I carboidrati sono rappresentati, come richiesto dal nostro organismo, prevalentemente

sottoforma di amido, vengono forniti prevalentemente da frumento (pane e pasta) e in quantità minore da altri cereali e dai legumi secchi, mentre la quota di saccarosio è decisamente bassa, per il moderato consumo di zucchero e dolci.

I cereali e i legumi secchi rivestono un ruolo importante permettendo di equilibrare la dieta, grazie al loro potere “*saziante*”, all’elevato contenuto di carboidrati complessi, alla ricchezza in fibra, all’apporto di proteine, vitamine e minerali. Il ferro è in questi alimenti ben presente. I lipidi provengono dal consumo di pesce e dell’olio extra vergine d’oliva, che sono i principali responsabili dell’apporto di acidi grassi essenziali e di acido oleico, e dal consumo ragionevolmente modesto di latte, dei suoi derivati e di altri grassi di origine animale.

I Comitati di esperti suggeriscono i seguenti rapporti percentuali tra acidi grassi polinsaturi, saturi e monoinsaturi sull’energia totale consumata: 15% per l’acido oleico e 15% tra acidi saturi e polinsaturi. Nella Dieta Mediterranea la quantità di energia da acido oleico (monoinsaturo) nell’ambito degli acidi grassi rappresenta la quota maggiore, e può superare il 15% dell’energia totale, ma sempre nel rispetto dell’adeguatezza della dieta; l’energia da acidi grassi saturi risulta non superiore al 7% dell’energia totale, cosicché il rapporto tra acidi polinsaturi e saturi è circa 1:1. D’altronde dai risultati epidemiologici del Seven Countries Study (11) emerge che un elevato apporto di acido oleico è correlato negativamente con il colesterolo plasmatico e la mortalità per cardiopatia. Nel contesto della quota di acidi grassi essenziali, anche il rapporto omega-3 e omega-6 è adeguato. E’ben nota l’azione degli acidi grassi omega-3 sulla prevenzione e sul controllo non solo delle malattie cardiovascolari, ma su varie altre patologie, come cancro, artrite reumatoide, psoriasi, cataratta. Un consumo abituale di pesce, caratteristico della Dieta Mediterranea di Riferimento, permette di soddisfare il fabbisogno di acidi grassi omega-3.

L’abbondanza di frutta e verdura, oltre all’apporto considerevole di nutrienti minerali e vitaminici, assicura, l’assunzione di sostanze con attività antiossidante (acido ascorbico, alfa-tocoferolo, retinolo, beta-carotene). Inoltre la frutta e la verdura insieme all’olio extra vergine di oliva, al vino rosso, alle erbe aromatiche (origano, prezzemolo, rosmarino), all’aglio, alla cipolla, al peperoncino, offrono una quantità di composti fenolici dotati di una spiccata azione antiossidante che

difficilmente è possibile raggiungere con altri tipi di dieta. Infatti il solo olio extra vergine di oliva contiene varie sostanze antiossidanti: p-idrossifeniletanolo (tirosolo), 3-4-diidrossifeniletanolo (idrossitirosolo) e loro derivati idrolizzabili, tocoferoli, beta-carotene, lignani.

Frutta, verdure, pane scuro, pasta, cereali integrali, e legumi secchi sono alimenti ricchi di fibra alimentare, nella cui composizione rientrano vari componenti con caratteristiche fisico-chimiche diverse e quindi con diversi effetti fisiologici. Le pectine sono le maggiori responsabili dell'effetto ipocolesterolizzante in quanto si legano al colesterolo e acidi biliari riducendo il tempo di transito intestinale e di conseguenza l'entità del riassorbimento nell'intestino tenue. Molti studi epidemiologici hanno messo in evidenza una stretta associazione tra elevati consumi di frutta e verdura e riduzione del rischio di malattie cardiovascolari e l'insorgere di neoplasie (12). Infine la Dieta Mediterranea di Riferimento include un'ideale ripartizione dell'energia e dei vari nutrienti tra i pasti durante la giornata.

### 3.5 Bibliografia

1. **Bray, GA, Ryan, DH.** “Clinical evaluation of the overweight patient”. *Endocrine* 13,167-186 (2000)
2. **Weinsier, RL, Kushner, RF.** (1995) “Clinical assessment of obese patients”. Brownell, KD Fairburn, CG eds. *Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Handbook* ,512-517 The Guilford Press New York.
3. **Fitzgerald, PA.** “*Current Medical Diagnosis & Treatment*” (2000) Endocrinology Tierney, LM McPhee, SJ Papadakis, MA eds.,1079-1151 Lange Medical Books New York.
4. **Douglas C. Heimbarger, David B. Allison, Micheal I. Goran, Adrian F. Heini, Donald D. Hensrud, Gary R. Hunter, Samuel Klein, Shiriki K. Kumanyika, Robert F. Kushner and Yves Schutz.** “A Festschrift for Roland L. Weisneir: Nutrition scientist, educator, and clinician”. *Obesity Research* Vol. 11, No. 10, October 2003
5. **Collazo-Clavell, ML.** “Safe and effective management of the obese patient” *Mayo Clin Proc* 74,1255-1259 (1999)
6. **National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.** “Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adult The Evidence Report”; NIH PUBLICATION NO. 98-4083 SEPTEMBER 1998
7. **De Lorenzo Antonino, Carmela Maiolo e Gennaro D’agostino** “La terapia dell’obesità: implicazioni cliniche di interesse medico-legale”.
8. **Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jeb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y** (2000) Healthy percentage body fat range an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 72: 694-701
9. **M, Giampietro, R. Spada e G. Calderone.** “L’attività fisica nella terapia dell’obesità”. Dipartimento di Medicina – Istituto di scienza dello sport – CONI- Roma
10. **Marjaana Lahti-Koski, Pjrio Pietinem, Markku Heliovaara and Erkki Vartiainen.** “Associations of body mass index and obesità with physical activity, food choices, alcol intake, and smoking in the 1982-1997 FINRISK Studies”. *American Journal of clinical nutrition* Vol.72 No2, 490-465, August 2000
11. **Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Chiuchiù MP, Verducci G, Fruttini D** “Dietary studies on two rural Italian population groups of the Seven Countries Study 3 Trend of food and nutrient intake from 1960 to 1991. *Eur J Clin Nutr* 1999 58: 854-860
12. **De Lorenzo A, Alberti A, Andreoli A, Iacopino L, Serranò P, Perriello G.** “Food habits in a southern Italian town (Nicotera) in 1960 and 1996: still a reference Italian Mediterranean diet?” *2001 Jun*;14(3):121-5

## *Capitolo 4 Colesterolemia e patologia cardiovascolare*

### *4.1 Introduzione*

E' stata ripetutamente dimostrata una chiara associazione positiva tra ipercolesterolemia e cardiopatia ischemica (1). Più precisamente si è osservato che i livelli di colesterolo associati alle lipoproteine a bassa densità (LDL) sono correlati positivamente alla cardiopatia ischemica, mentre quelli del colesterolo associato con le lipoproteine ad alta densità (HDL) presentano una correlazione negativa (maggiore è il suo livello, minore è il rischio) (2). Queste osservazioni sono state verificate in svariate popolazioni e si è visto che questi due diversi fattori sono tra loro indipendenti, allo stesso modo degli altri fattori di rischio conosciuti. Così come osservato per la relazione tra l'ipertensione arteriosa ed il rischio cardiovascolare, sia per il colesterolo LDL, sia per il colesterolo HDL la curva è continua (la curva riferita alla popolazione studiata non mostra alcun punto di discontinuità). I dati riguardanti l'HDL, mettono in evidenza un ruolo indipendente ed importante delle HDL nella cardiopatia ischemica e probabilmente spiegano almeno in parte la differenza di rischio esistente tra uomini e donne, poiché queste ultime hanno dei livelli di HDL più elevati (3,4).

Numerosi studi condotti su uomini affetti da ipercolesterolemia hanno mostrato che riducendo la colesterolemia diminuisce conseguentemente la morbilità e la mortalità per cardiopatia ischemica ed il tasso di progressione dell'aterosclerosi coronarica. Ciascuno di questi tre fattori di rischio può essere utilizzato da solo per individuare i gruppi di soggetti ad alto ed a basso rischio. Nel Framingham Study i livelli della colesterolemia dei soggetti erano fortemente correlati allo sviluppo successivo di cardiopatia ischemica (2).



#### ***4.2 Struttura e funzioni del Colesterolo***

Il colesterolo presente nel nostro organismo deriva in parte dal colesterolo presente nella dieta assorbito lentamente dal tubo digerente nella linfa intestinale (colesterolo esogeno) mentre una notevole quantità (colesterolo endogeno) viene prodotta nelle cellule dell'organismo. In pratica tutto il colesterolo endogeno circolante, veicolato dalle lipoproteine del plasma è prodotto nel fegato, ma qualsiasi altra cellula del corpo produce almeno un po' di colesterolo, in rapporto con il fatto che molte delle strutture membranarie in tutte le cellule sono in parte costituite da questa sostanza. La struttura di base del colesterolo, il nucleo sterolico viene sintetizzato a partire dall'acetil coenzima A e può essere modificato mediante addizione di varie catene laterali per formare: a) colesterolo, b) acido colico che è il componente base degli acidi biliari prodotti nel fegato e c) parecchi importanti ormoni steroidei secreti dalla corteccia surrenale, dalle ovaie e dai testicoli.

#### ***4.3 Fattori che influenzano la concentrazione plasmatica di colesterolo***

Alcuni fattori influenzano la concentrazione plasmatica del colesterolo plasmatico:

- 1) Se con la dieta giornaliera si verificano aumenti costanti del colesterolo ingerito, la concentrazione plasmatica del colesterolo stesso non aumenta che di poco. Infatti, quando il colesterolo viene ingerito, il conseguente aumento della concentrazione di quest'ultimo inibisce uno degli enzimi essenziali per la sua sintesi endogena realizzando in tal modo un sistema intrinseco di controllo a feedback, che regola la concentrazione del colesterolo plasmatico (feedback del colesterolo corporeo). In genere la concentrazione del colesterolo plasmatico si modifica  $\pm 15\%$  in seguito a modificazioni dell'apporto dietetico, ma variazioni importanti di quest'ultimo possono provocare variazioni della colesterolemia che arrivano a  $\pm 30\%$ .
- 2) Assumendo una dieta ricca di grassi saturi la colesterolemia aumenta per l'aumentato deposito di grasso nel fegato, dal quale grasso deriva una maggiore quantità di acetilcoenzima -A disponibile per la sintesi di colesterolo: da qui si

deduce che per abbassare la colesterolemia è importante assumere una dieta povera in grassi saturi. L'assunzione di acidi grassi insaturi, al contrario, fa diminuire la concentrazione del colesterolo ematico.

- 3) La carenza di ormone tiroideo fa aumentare la colesterolemia, mentre un'eccessiva produzione di questo ormone la riduce.
- 4) Nei soggetti affetti da diabete mellito la colesterolemia aumenta per la mobilitazione di lipidi presente in questa patologia.
- 5) Gli estrogeni abbassano la colesterolemia, mentre gli androgeni la fanno aumentare con conseguente maggiore incidenza di cardiopatia negli uomini.

#### ***4.4 Funzioni specifiche del colesterolo***

Il colesterolo svolge diverse funzioni nell'organismo:

- Notevoli quantità di colesterolo insieme ai fosfolipidi sono presenti nella membrana cellulare e nelle membrane degli organuli intracellulari di tutte le cellule e sono quindi responsabili dell'integrità fisica e della permeabilità delle cellule dell'intero organismo.
- La maggior parte del colesterolo viene convertito ad acido colico che a sua volta viene coniugato con altre sostanze per formare i sali biliari responsabili dell'assorbimento e della digestione dei grassi
- Una piccola quantità di colesterolo è utilizzata dalle ghiandole surrenali per formare gli ormoni corticosurrenali, dalle ovaie per formare progesterone ed estrogeni e dai testicoli per formare testosterone.
- Il colesterolo si trova anche precipitato nello strato corneo della pelle ostacolando l'evaporazione di acqua da quest'ultima e conferendole resistenza verso parecchi agenti chimici.

#### ***4.5 Fisiologia del trasporto lipidico***

Il trasporto in circolo dei lipidi avviene sotto forma di complessi polimolecolari detti lipoproteine ; infatti a causa della loro natura idrofoba i lipidi necessitano, per il trasporto, dell'associazione con sostanze idrofiliche. I lipidi sia che provengano dall'alimentazione sia che siano stati sintetizzati nell'organismo, sono trasportati dalle lipoproteine. In entrambi i casi , i trigliceridi e gli esteri del colesterolo sono ricoperti da un involucro di fosfolipidi ed apolipoproteine. Le lipoproteine non hanno una composizione costante, ma sono particelle dinamiche in quanto prendono e rilasciano i loro componenti nel tempo, mentre transitano all'interno dell'organismo. Ogni giorno, circa 1 g di colesterolo (quello proveniente dall'alimentazione e quello secreto dalla bile) e 100 g di trigliceridi giungono nel lume intestinale dove vengono digeriti e ridotti a colesterolo in forma libera, acidi grassi e monogliceridi .Dopo l'assorbimento, nell'enterocita il colesterolo e gli acidi grassi sono riesterificati e gli esteri di colesterolo e i trigliceridi formati sono assemblati con apoproteine specifiche a formare i chilomicroni , i complessi lipoproteici di maggior dimensioni. L'apoproteina più rappresentata è la B-48, ma sono presenti anche apoproteine E, C ed AI. I chilomicroni sono riversati nel circolo linfatico intestinale e, attraverso il dotto toracico, passano nel circolo ematico. Mentre i chilomicroni circolano nel sangue, i lipidi sono rimossi da specifiche lipoprotein-lipasi (LPL) endoteliale, ad opera della LPL i trigliceridi sono idrolizzati a glicerolo ed acidi grassi; questi ultimi attraversano l'endotelio capillare e sono prevalentemente utilizzati da adipociti e dalle cellule muscolari scheletriche. Dopo l'idrolisi, i residui dei chilomicroni (remnants, costituiti quasi esclusivamente da esteri di colesterolo e piccole quantità di trigliceridi, si dissociano dall'endotelio capillare, passano in circolo e vengono rimossi quantitativamente dal fegato tramite recettori apoE che riconoscono le apoE dei residui di chilomicroni. In via schematica, quindi, il trasporto dei lipidi esogeni assicura triigliceridi ai tessuti che li utilizzano come fonte di energia e fornisce colesterolo al fegato.

Analogamente a quanto avviene nell'intestino con i chilomicroni, il fegato secerne lipoproteine a densità molto bassa, VLDL (Very Low Density lipoprotein),

composte prevalentemente da trigliceridi (sintetizzati a partire dagli acidi grassi che derivano dal circolo o sono il prodotto del metabolismo epatico dei carboidrati), pochi esteri di colesterolo (provenienti dal pool epatocitario di colesterolo) e apoproteine, di cui la principale è la B-100; è presente anche l'apoE. Le VLDL sono più piccole dei chilomicroni e contengono trigliceridi ed esteri di colesterolo in rapporto 5-10:1. Mentre le VLDL circolano nell'organismo, la LPL ne rimuove i trigliceridi allo stesso modo in cui rimuove quelli dei chilomicroni. Sia i chilomicroni sia le VLDL contengono l'apoproteina apo-CII, che attiva la LPL. Quando perdono trigliceridi, le VLDL diventano più piccole, la proporzione del colesterolo in esse contenuto aumenta trasformandosi in lipoproteine a bassa densità chiamate LDL. Inoltre, in questo processo di trasformazione vengono perse alcune apolipoproteine, ma rimane solo l'apoproteina B-100.

Nelle LDL sono presenti circa  $\frac{3}{4}$  del colesterolo plasmatico totale sotto forma di esteri di colesterolo mentre scarsissimo è il contenuto di trigliceridi. Le LDL trasportano il colesterolo nei vari tessuti, le cui cellule esprimono sulla loro superficie recettori specifici per le apo-B100. Quando le LDL si legano al recettore, il complesso lipoproteina-recettore viene internalizzato nella cellula sotto forma di vescicola che successivamente si fonde con i lisosomi dove il complesso viene scisso e degradato: il colesterolo viene deesterificato, l'apoproteina viene degradata ad aminoacidi e i recettori possono essere riciclati. L'attività ed il numero dei siti recettoriali può variare, regolando l'ingresso di colesterolo nelle cellule.

La funzione delle LDL, in sintesi, è di trasportare il colesterolo ai tessuti dove è necessario per le membrane cellulari o per la sintesi di metaboliti come gli ormoni steroidei.

Piccole quantità di colesterolo vengono rimosse dal circolo attraverso un meccanismo diverso da quello finora descritto, ovvero da cellule del sistema istiocitario chiamate macrofagi che posseggono recettori specifici per le LDL modificate chimicamente. L'attività di questi recettori non è sottoposta a controllo di tipo feed-back negativo ed essi possono accumulare colesterolo. Il loro ruolo sembra importante nella formazione della stria lipidica e quindi della placca aterosclerotica.

Più della metà della massa di LDL viene rimossa giornalmente dal circolo attraverso il meccanismo recettoriale classico (75%), il restante attraverso la captazione da parte di cellule non parenchimali. La quantità di colesterolo captata dai tessuti extraepatici è minima, in quanto al fabbisogno di colesterolo di questi tessuti supplisce la sintesi locale del composto. Fanno eccezione quei tessuti ad alto consumo di colesterolo, quali le ghiandole surrenali e le gonadi, che lo utilizzano per la sintesi molto attiva di ormoni steroidei. In definitiva è il fegato l'organo quantitativamente preposto alla rimozione delle LDL dal circolo.

La descrizione del trasporto lipoproteico fatta fin qui evidenzia come la gran parte del colesterolo, esogeno ed endogeno, viene portato ai vari organi ed apparati e ritorna al fegato attraverso il sistema chilomicroni, VLDL, LDL. Più complesso è il destino del colesterolo disponibile a seguito del turnover delle cellule dei tessuti extraepatici. Poiché il colesterolo non utilizzato torna al fegato si è parlato di "trasporto inverso" del colesterolo dai tessuti extra-epatici al fegato. Un ruolo importante in questo trasporto è attribuito ad un'altra classe di lipoproteine, le lipoproteine ad alta densità HDL. Sono le lipoproteine più piccole e più rappresentate in circolo, composte prevalentemente da apoproteine AI e AII e, in minor quantità, C ed E, da fosfolipidi e da esteri di colesterolo. Il rivestimento superficiale di apoproteine, fosfolipidi e colesterolo non esterificato prevale nettamente sul nucleo centrale di esteri di colesterolo nelle lipoproteine nascenti, cioè appena secrete dal fegato e dall'intestino. Le HDL originano anche dall'eccesso di rivestimento lipoproteico che si rende disponibile a seguito dell'idrolisi subita dalle lipoproteine ricche di trigliceridi, dai chilomicroni e VLDL, per l'azione della LPL. Durante la permanenza in circolo le HDL nascenti diventano mature, arricchendosi di altri componenti trasferiti dalle altre lipoproteine circolanti. Nello stesso modo le HDL si arricchiscono del colesterolo non esterificato presente sulla superficie delle cellule o che viene trasferito da altre lipoproteine. Questo colesterolo viene esterificato con un acido grasso dei fosfolipidi (lecitina) ad opera della lecitin-colesterolo-aciltransferasi (LCAT) e va a costituire il nucleo apolare della HDL; man mano che questo nucleo idrofobo cresce per aggiunta di altri esteri di colesterolo, le HDL da discoidali diventano sferiche (HDL-3) e possono aumentare di volume (HDL-2) se continuano

ad arricchirsi di esteri di colesterolo. Il destino delle HDL è vario. Possono essere rimosse intatte dal fegato, probabilmente ad opera di un recettore che riconosce l'apoA; oppure possono perdere fosfolipidi ad opera della lipasi epatica e trasformarsi da HDL-2 a HDL-3; inoltre le HDL, durante la permanenza in circolo, scambiano esteri di colesterolo contro colesterolo non esterificato e trigliceridi con le VLDL principalmente. In definitiva le HDL agiscono da navetta di costituenti lipidici ed apoproteine dai tessuti e da e per altre lipoproteine circolanti, contribuendo così al ritorno del colesterolo dai tessuti periferici al fegato. Ciò completa il ciclo di trasporto dei lipidi.

Giacchè LDL ed HDL sono così strettamente coinvolte nel trasporto del colesterolo, si pensa che esse siano intimamente associate allo sviluppo dell'ateroma e delle patologie cardiovascolari. Di conseguenza, i diversi fattori che influenzano i livelli di LDL e HDL sono stati studiati approfonditamente per poter intervenire precocemente ed ottenere una riduzione dell'incidenza delle patologie cardiovascolari.

#### ***4.6 Lipoproteine ad alta densità (HDL)***

Una grande quantità di studi epidemiologici hanno dimostrato che alti livelli plasmatici di HDL si associano ad un rischio ridotto di CHD. Molti esperimenti hanno dimostrato che l'aumento delle HDL riduce la suscettibilità nei confronti dell'aterosclerosi. È ampiamente riconosciuto, che le HDL proteggono contro l'insorgenza dell'aterosclerosi facilitando il trasporto inverso del colesterolo, vale a dire la capacità delle HDL di accettare il colesterolo in eccesso dai tessuti e riportarlo al fegato o direttamente o mediante altre lipoproteine.

#### ***4.7 LDL e Aterosclerosi***

Non ci sono ormai dubbi sull'aterogenicità delle LDL. Si è visto che i pazienti con una mutazione di apo B che riduce la sua affinità per il recettore delle LDL, accumulano solo LDL ed è aumentato il loro rischio di CAD precoce. È probabile che alterazioni ossidative delle LDL all'interno delle arterie siano importanti, se non indispensabili, nella mediazione dell'aterogenesi da LDL. I prodotti dell'ossidazione delle LDL che si verifica nella parete arteriosa contribuiscono all'aterogenesi con

vari meccanismi, tra i quali l'attrazione dei monociti verso la lesione e l'induzione della loro trasformazione in macrofagi. Successivamente questi ultimi esprimono recettori "spazzino" che raccolgono le LDL ossidate, portando alla formazione di cellule schiumose e di strie lipidiche. Inoltre, i prodotti dell'ossidazione delle LDL sono tossici e producono danno endoteliale da cui derivano eventi trombotici.

L'aterosclerosi è il principale processo patologico che provoca un'alterazione del cuore e dei vasi sanguigni; l'ipertensione arteriosa può rappresentare un fattore favorente o il problema primitivo. L'aterosclerosi nella sua forma più rara e maligna inizia nella prima infanzia e diviene manifesta rapidamente come cardiopatia ischemica o come morte improvvisa nell'adolescenza. La forma più comune e prevalente inizia a svilupparsi in età adolescenziale e progredisce lentamente in numerosi decenni, occludendo gradualmente il lume delle arterie; tale forma si manifesta clinicamente come ictus, angina pectoris, claudicatio intermittens, IMA, oppure in modo drammatico come morte improvvisa.

#### **4.8 *Sindrome Metabolica***

Il ruolo fondamentale dell'HDL nell'incidenza della CVD ne ha determinato l'inserimento tra i parametri che definiscono la sindrome metabolica. La sindrome metabolica è una "pluripatologia", la cui definizione è stata espressa nel documento dell'Adult Treatment Panel (ATP III). La diagnosi viene stabilita quando, in uno stesso soggetto, sono presenti 3 o più dei seguenti fattori :

- obesità addominale (vita >102 cm nell'uomo e >88 cm nella donna)
- trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL
- HDL basso (<40 mg d/L nell'uomo e <50 mg/dL nella donna)
- pressione arteriosa  $\geq 130/85$  mmHg
- glicemia a digiuno  $\geq 110$  mg/dL (>100 secondo l'Associazione Americana del Diabete).

Sicuramente gli ultimi tre parametri sono quelli che hanno maggior peso nella prognosi della sindrome.

#### ***4.9 Obesità, insulinoresistenza e dislipidemia***

E' stato dimostrato da tempo che l'obesità si associa ad insulino-resistenza a causa di una ridotta sensibilità all'insulina da parte dei tessuti bersaglio sia a livello recettoriale che a livello post-recettoriale. Inoltre, negli ultimi anni particolare attenzione è stata rivolta al ruolo importante della distribuzione addominale del tessuto adiposo a livello viscerale e nel sottocutaneo addominale nello sviluppo dell'insulino-resistenza dell'obesità., nel favorire l'espressione fenotipica della sindrome metabolica (5) e quindi nell'incidenza della malattia cardiovascolare (6).

L'obesità centrale o addominale, costituisce un elemento essenziale della sindrome metabolica ed è condizionata da fattori genetici ed ambientali (7). L'accumulo di grasso a livello viscerale e nel sottocutaneo addominale sembra dovuto, infatti, alla ridotta attività fisica, all'invecchiamento, agli ormoni sessuali, all'asse ipofisi-surrene, all'eccessivo introito di grassi saturi della dieta oltre che a fattori genetici. In particolare l'adiposità addominale nella donna si associa ad una riduzione dell'SHBG (sex hormone binding-globulin) e ad un aumento relativo del testosterone libero (8). L'obesità centrale, a differenza dell'obesità sottocutanea "periferica" o ginoide è caratterizzata da un accumulo di grasso a livello viscerale, intraddominale ed omentale con conseguente aumento del rapporto tra la circonferenza a livello della vita e dei fianchi (valori vicini o superiori ad 1). Tale grasso risulta particolarmente sensibile alla mobilitazione di FFA per un'esaltata lipolisi, dovuta ad un'aumentata sensibilità dei recettori  $\beta$ -adrenergici (9). Ciò deriverebbe da un'aumentata sensibilità degli adipociti alle catecolamine favorita da una ridotta attività insulinica e da un eccesso di corticosteroidi.

Un relativo ipercortisolismo sarebbe secondario ad un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con aumentata secrezione di ACTH e di ormone della crescita.

Queste alterazioni ormonali favorirebbero la mobilitazione di FFA verso la vena porta ed un iperafflusso di FFA al fegato.

L'aumentata disponibilità di FFA determina l'aumento della sintesi epatica di VLDL e della gluconeogenesi con conseguente ipertrigliceridemia ed iperglicemia. A sua volta, l'aumento in circolo di FFA e della loro ossidazione induce a livello del muscolo una situazione di insulino-resistenza e una ridotta utilizzazione del glucosio (10). Gli FFA interferiscono anche sulla clearance epatica di insulina inducendo una condizione di iperinsulinemia che a sua volta contribuisce alla localizzazione centrale dell'obesità.



L'obesità viscerale o centrale, rispetto a quella ginoide o periferica, si accompagna a significativa riduzione dell'utilizzazione insulino-indotta del glucosio, ad ipertrigliceridemia, a ridotto colesterolo HDL, ipertensione arteriosa, ad aumento del PAI-1, ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, cioè a tutte quelle condizioni che caratterizzano la sindrome metabolica.

La presenza di insulino-resistenza si accompagna a molteplici difetti del metabolismo lipidico con conseguenti ad alterazioni della concentrazione delle lipoproteine circolanti, della loro composizione e funzione (11).

L'alterazione più frequente della sindrome metabolica è rappresentata dalla ipertrigliceridemia e dalla riduzione del colesterolo HDL che costituiscono il binomio più frequente della sindrome. Inoltre, nella sindrome metabolica prevale il fenotipo B, caratterizzato da LDL piccole-dense, ricche di trigliceridi e negli ultimi anni è stata osservata una stretta correlazione tra la condizione di insulino-resistenza e la presenza di LDL piccole e dense considerate assai più aterogene (12).

Tale fenotipo si associa ad iperinsulinemia e ad obesità viscerale. La progressiva riduzione del diametro e l'aumento della concentrazione delle LDL comporta un progressivo incremento del numero delle alterazioni metaboliche e si correla strettamente con l'entità dell'insulino-resistenza.

L'insulina ha un marcato effetto sul metabolismo delle HDL. Esiste una correlazione positiva tra utilizzazione insulino-mediata del glucosio e concentrazione dell' HDL: quanto più bassi sono i valori dell' HDL tanto più è ridotta l'insulinosensibilità. L'insulino-resistenza può causare bassi livelli di HDL mediante molteplici meccanismi.

La diminuita attività della lipoproteinlipasi può determinare un eccessivo trasferimento di trigliceridi dai chilomicroni e dalle VLDL nello scambio con gli esteri del colesterolo dalle HDL. Le HDL<sub>2</sub>, ricche di trigliceridi, sono convertite rapidamente a particelle HDL<sub>3</sub> per l'elevata attività della lipasi epatica presente negli stati di insulino-resistenza.; si assiste quindi ad una riduzione delle HDL<sub>2</sub> e ad un aumento delle HDL<sub>3</sub>.

#### ***4.10 Carta del rischio cardiovascolare***

L'identificazione degli individui a rischio cardiovascolare aumentato, candidati al trattamento più intensivo per la prevenzione degli eventi cardio e cerebrovascolari,

ha conosciuto recentemente un'evoluzione metodologica che ha portato all'introduzione del concetto di rischio globale assoluto (13). Questo è un indicatore dell'incidenza della malattia, prevedibile attraverso i livelli noti dei principali fattori di rischio. Infatti, è stata ormai abbandonata l'idea di identificare le persone a rischio sulla base dei fattori considerati singolarmente, ma viene invece considerato il rischio globale assoluto che non è la semplice somma del rischio dovuto ai singoli fattori, ma la loro valutazione globale. Per valutare il rischio globale assoluto vengono utilizzati modelli matematici che elaborano dati derivanti da studi longitudinali condotti su gruppi di popolazioni seguite nel tempo. La carta del rischio cardiovascolare è un importante strumento per stimare la probabilità di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico o ictus) nei dieci anni successivi, conoscendo il valore di sei fattori di rischio: genere, diabete, abitudine al fumo, età, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia totale. Il livello di rischio indica quante persone su 100 dello stesso genere e della stessa decade di età con gli stessi valori dei fattori di rischio si ammaleranno di primo evento cardiovascolare maggiore nei successivi 10 anni.

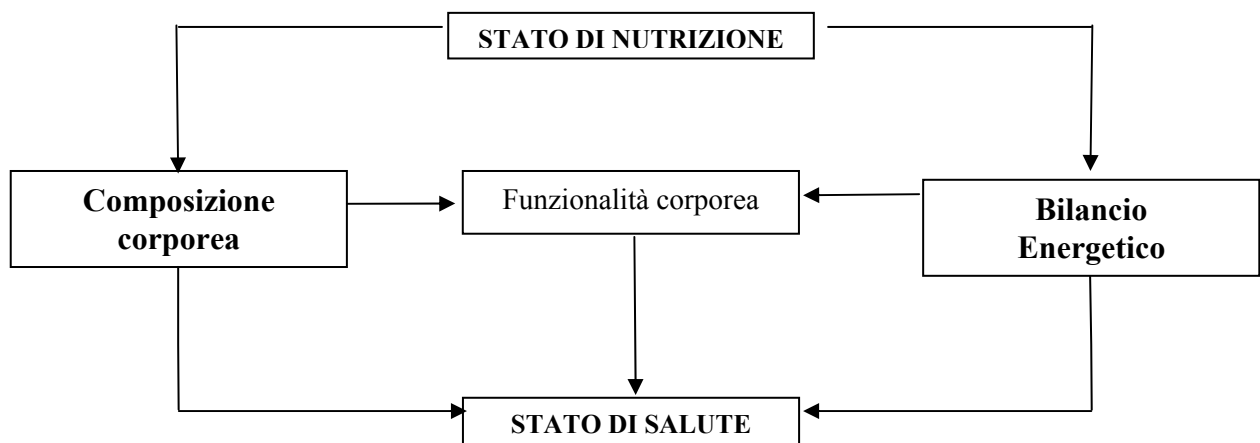
#### 4.11 Bibliografia

1. **D Jacobs, H Blackburn, M Higgins, D Reed, H Iso, G McMillan, J Neaton, J Nelson**, Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations *Circulation* 1992;86:1046-1060
2. **PW Wilson, RD Abbott and WP Castelli**, High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1988;8:737-741
3. **W M Monique Verschuren, Daan Kromhout**, Total cholesterol concentration and mortality at a relatively young age: Do men and women differ? *BMJ* 1995;311:779-783
4. **Yadong Cui, Roger S Blumenthal, Jodi A Flaws, Maura K Whiteman, Patricia Langenberg, Paul S Bachorik, Trudy L Bush**. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol level as a Predictor of Cardiovascular Disease Mortality. *Arch Intern Med* 2002; 161: 1413-1419
5. **I. Montagne C.T., Prins J.B., Sanders L., Zhang J., Sewter C.P., Digby J., Byrne C.D., O' Rahilly S.O.** Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes* 47,1384-1391. 1998.
6. **TAWelborn and SS Dhaliwal**. Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. *European Journal of Clinical Nutrition* (2007), 1–7
7. **Evans DJ, Hoffman RG, Kalkoff RK, Kissebah AH**. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profile in premenopausal women. *Metabolism* 36,68-75, 1984.
8. **Kissebah A, Vydellingum N, Murray R, Evans D, Hartz A, Lalkhoff RK, Adams PW**. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54,254, 1982.
9. **Bjorntorp P**. Abdominal obesità and the metabolic syndrome. *Ann Med* 24,645-468, 1992.
10. **Bjorntorp P**. *Endocrine abnormalities in obesity*. *Diabetes Reviews* 5,52-68,1997.
11. **Conillar C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Trenblay A, Bouchard C, Mauriège P ; Desprès JP**. *Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men*. *Diabetes* 47, 953-960, 1998.
12. **Grundy SM**. *Small LDL, atherogenic dyslipidemia and metabolic syndrome*. *Circulation* 95,1-4, 1997
13. Piano Regionale di Prevenzione Attiva Recidive Eventi Cardio e Cerebrovascolari 2005-2007

## Capitolo 5 Composizione corporea e metodi di misura

### 5.1 Introduzione

La *composizione corporea* insieme al *bilancio energetico* e alla *funzionalità corporea* costituiscono le tre variabili della fisiologia umana. In particolare, la *composizione corporea* è un indicatore a lungo termine dello stato di nutrizione e riflette sulla biodisponibilità dei nutrienti. Inversamente, il *bilancio energetico*, inteso come la differenza tra la quantità di energia introdotta e l'energia consumata dall'organismo, è responsabile della modificazione a breve termine dello stato di nutrizione. In una posizione di intermezzo si colloca la *funzionalità corporea*, ossia l'insieme delle funzioni per cui espletamento sono necessari nutrienti energetici e non in misure diverse a seconda della funzione considerata. La **Figura 4.1.1** mostra la relazione esistente tra stato nutrizione e stato di salute per il tramite della variabile maggiormente considerata nel settore clinico: la *funzionalità corporea* (1).



**Figura 4.1.1** Relazione esistente tra stato nutrizione e stato di salute

Negli studi applicati inizialmente sugli animali da esperimento e successivamente estesi sull'uomo, si cominciò a concepire per la prima volta il concetto di **Peso Corporeo** (*BW, Body Weight*), come la somma di due componenti: la *Massa Grassa* (*FM, Fat Mass*) e la *Massa libera dal grasso*, più semplicemente conosciuta come *Massa Magra* (*FFM, fat-free mass*):

$$\mathbf{BW = FM + FFM}$$

La **Massa Grassa (FM)** è costituita principalmente da *lipidi* mentre la **Massa Magra (FFM)** dal *glicogeno, sali minerali, proteine e acqua corporea totale (TBW, total body water)*. La **Massa Grassa** è il grasso corporeo che non contiene *potassio*, ha una densità di circa 0.9 g/ml ed è distribuita nel tessuto adiposo intracorporeo e sottocutaneo.

La **Massa Magra (FFM)** include il resto del corpo con una densità quasi costante, pari a 1.099–1.100 g/ml (includente la densità dell'osso, delle proteine e dell'acqua), un contenuto di potassio di 69 mEq/Kg nei maschi (10% in meno nelle femmine) e di acqua tra il 72-73%. La **Tabella 5.1.1** descrive la Massa Magra e la Massa Grassa nei suoi componenti essenziali:

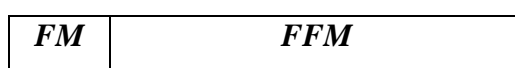
<b>Peso Corporeo (71 Kg)</b> (Body Weight)	<b>Massa grassa (FM)</b> d = 0.9 g/ml	<b>Lipidi</b> (15 Kg)
	<b>Massa magra (FFM)</b> d = 1.099 – 1.1 g/ml	<b>Proteine</b> (12.8 Kg)
		<b>Minerali e Glicogeno</b> (4.2 Kg)
		<b>Acqua totale (42.1 Kg)</b> (TBW)

**Tabella 5.1.1:** Massa Grassa e Massa Magra nei suoi componenti essenziali

Una suddivisione importante riguarda sia l'**Acqua Totale Corporea (TBW, total body weight)** suddivisa in *liquidi extracellulari (ECF, ExtraCellular fluids)* ed *intracellulari (ICF, IntraCellular fluids)* che la **Massa Cellulare Corporea (BCM, body cell mass)** legata sostanzialmente alla distribuzione del potassio corporeo. La **FFM** è ricca di potassio rispetto alla **FM**, pertanto, la **BCM** è quel distretto funzionale

includente tutti i tessuti dotati di potassio che consumano ossigeno e ossidano il glucosio, venendo considerata la componente metabolicamente attiva della *Massa Magra*. Numerosi studi sulla composizione corporea umana “*in vivo*” hanno permesso di determinare con più accuratezza le condizioni di mineralizzazione dell’osso e gli aspetti qualitativi e quantitativi dei tessuti cosiddetti molli: *Massa Magra e Massa Grassa* (2).

La *valutazione della composizione corporea* ci consente di avere le informazioni necessarie, non solo per definire lo stato di salute del soggetto, ma anche per la diagnosi, la prognosi, il supporto nutrizionale e la terapia farmacologica. In ambito clinico per esempio, l’eccedenza ponderale, viene accuratamente studiata per definire quantitativamente e qualitativamente la condizione di obesità. È infatti, l’eccesso della Massa Grassa a rappresentare la caratteristica distintiva dell’obesità anche se non costituisce la sola modificazione che avviene nel soggetto obeso poiché, la maggior parte dei soggetti obesi presenta anche un incremento espansivo della Massa Magra cui partecipano tutte le componenti “*misurabili*”: l’acqua totale corporea, la massa proteica e la massa ossea. La qualità della Massa Magra del paziente obeso risulta importante allo stesso modo della quantità e della topografia della Massa Grassa. Lo studio delle componenti corporee portò all’introduzione di nuove tecniche che consentirono lo studio della massa ossea e della massa proteica *in vivo*. Nacquero per la prima volta il *modello bicompartimentale*.



*Figura 5.1.2: modello bicompartimentale*

Le tre metodiche principali per un’analisi della composizione corporea di tipo *bicompartimentale*, che partono dal presupposto che i componenti chimici (acqua, minerali, proteine e glicogeno) che costituiscono la *massa magra* si trovino in tutti i soggetti adulti in buona salute sono il metodo:

- *dilutometrico* (per la determinazione dell’acqua corporea totale);
- *densitometrico*, (per la determinazione della densità corporea);
- *potassio corporeo totale*;

Il modello *bicompartimentale* è insufficiente: è possibile incontrare pazienti sani, malati, obesi, scompensati, malnutriti, ben nutriti, disidratati e dalla stima della massa grassa non è possibile né risalire né monitorare alcuno di questi. A tale proposito risulta preferibile un'analisi corporea di tipo *tricompartimentale* come rappresentato nella **Figura 5.1.2**:

<b><i>FM</i></b>	<b><i>ECM</i></b>	<b><i>BCM</i></b>
------------------	-------------------	-------------------

**Figura 5.1.3** Il modello tricompartimentale

I tre compartimenti che caratterizzano questo modello sono: la **Massa Magra (FM)**, la **Massa Cellulare (BCM, Body Cell Mass)** e la **Massa Extracellulare (ECM) o Tessuti Extracellulari** che includono “il plasma, i fluidi interstiziali, l'acqua transcellulare (fluido cerebrospinale, fluidi articolari), i tendini, il derma, il collagene, l'elastina e lo scheletro”.

Il **Fluido Interstiziale o acqua extracellulare (ECW, Extra Cellular Water)**, espressa come percentuale dell'acqua totale, rappresenta il compartimento volumetricamente più rilevante della **Massa Extracellulare (ECM, Extra Cell Mass)** ed è lo spazio più soggetto a rapide e significative variazioni.

Le Masse Cellulari sommate alle Masse Extracellulari danno come risultato il peso della Massa Magra:

$$FFM = ECM + BCM$$

Questo concetto è molto importante quando decidiamo di attuare un *valutazione dello stato nutrizionale*, infatti, due sono i parametri fondamentali della nutrizione: l'idratazione e la massa proteica.

Le variazioni di peso possono avvenire a breve, medio o lungo termine: nel primo caso, se un paziente perdesse peso in poche ore sappiamo che il solo compartimento in grado di variare così rapidamente è l'**acqua extracellulare**. Nell'arco di poche ore sono impensabili le variazioni degli altri compartimenti. Quando invece le variazioni avvengono in pochi giorni è più plausibile che sia a carico dell'acqua soggetta a variazioni registrabili in settimane. Alla luce di quanto descritto, appare evidente la

necessità di eseguire a priori un'analisi qualitativa della *Massa Magra*, per determinare il rapporto fra le masse Extra ed Intracellulari.

In condizioni di normalità la *Massa Extracellulare* deve essere leggermente inferiore o equivalente alla *Massa Cellulare*, con un rapporto:

$$ECM/BCM = 0,95$$

In presenza di determinate condizioni patologiche, la percentuale di *Massa Cellulare* diminuisce:

$$ECM/BCM > 1,00$$

Con la ritenzione idrica il rapporto è  $> 1$ . L'aumento dei fluidi extracellulari sarebbe diagnosticabile anche da rapidi aumenti del peso, come avviene per esempio nei pazienti in dialisi. Pertanto ne deduciamo che il peso è sensibile ma non specifico. *Tessuto iperidratato*:

$$ECM/BCM = 1,25$$

Quando viceversa, si verifica una perdita dei fluidi extracellulari (disidratazione) la proporzione ECM/BCM assume valori molto bassi. *Tessuto Disidratato*:

$$ECM/BCM < 0,6 \text{ (3)}$$

I modelli bicompartimentali e tricompartimentale sono stati sostituiti da quello *multicompartimentale a cinque livelli*, più completo e innovativo, elaborato nel 1992 da *Wang e coll.* come strumento semplice e utile per la valutazione della composizione corporea e delle sue modificazioni. La suddivisione dei cinque livelli di composizione corporea ci permette di analizzare i diversi compartimenti dell'organismo in termini qualitativi e quantitativi e associarli ad una determinata metodica che ne permette una accurata e specifica misurazione (4). I cinque livelli della composizione corporea sono:

1) **LIVELLO I o ATOMICO**: che si riferisce ai principali elementi che costituiscono l'organismo (carbonio, azoto, idrogeno, sodio, potassio) valutabili con tecniche sia semplici che complesse, come la tecnica della *misurazione del bilancio d'azoto* o della *diluzione isotopica*.

$$TBO + TBC + TBH + TBN + TBCa + TBP + TBK + TBCI + TBNa + TBMg^{(*)}$$

[<sup>(\*)</sup>TB: totale corporeo per gli elementi (*total body*)]

2) **LIVELLO II o MOLECOLARE**: che considera le componenti come l'acqua, le proteine, la componente minerale per le quali, metodiche come la *BIA*, una tecnica che consente di misurare la quantità di acqua corporea totale, risultano efficaci.



**Massa grassa (FM) + Acqua corporea totale (TBW) + Proteine totali + Solidi extracellulari + Minerali ossei + Minerali tessuti molli**

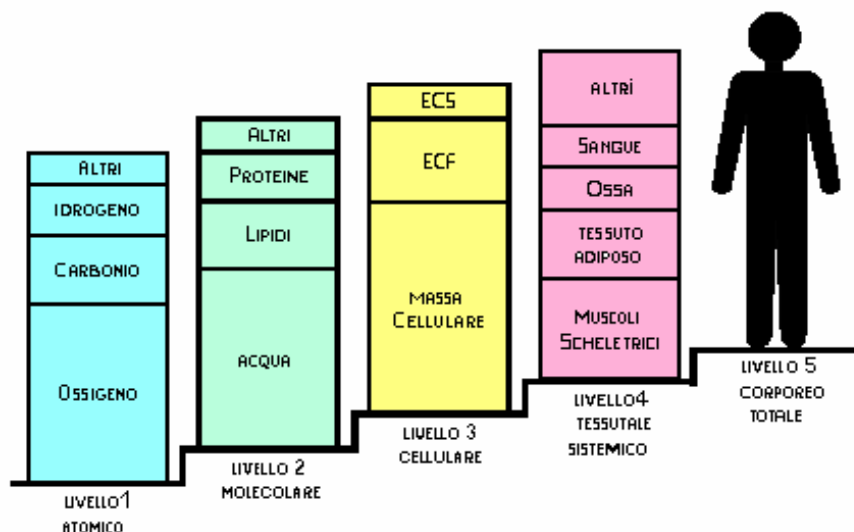
**3) LIVELLO III o CELLULARE:** che si riferisce alla componente cellulare, (correlata alla *massa cellulare metabolicamente attiva* responsabile del metabolismo corporeo e valutabile ad esempio con la *misurazione del potassio corporeo totale*) che alla *massa extracellulare* ed alla *massa grassa*.

**Massa cellulare attiva (BCM) + Acqua extracellulare + Solidi extracellulari + Massa grassa(FM)**

**4) LIVELLO IV o TISSUTALE:** dove trovano definizione il *tessuto adiposo* sia sottocutaneo che viscerale, la *muscolatura scheletrica*, i *visceri*, la *massa ossea*, il *sistema ematico*, valutabili mediante misurazioni dirette di *indici bioumorali o metodiche antropometriche indirette*.

**Tessuto adiposo (grasso e cellule) + Muscolo scheletrico + Osso + Altri tessuti**

**5) LIVELLO V o CORPOREO TOTALE:** che è il più complesso e che può essere analizzato mediante tecniche semplici e non invasive o metodiche accurate e/o invasive come la *densitometria a doppio raggio fotonico-DXA*, che consente la valutazione del contenuto e della densità minerale ossea e la misura diretta delle parti molli, o la *risonanza magnetica nucleare (RMN)* che permette di valutare gli organi interni e la massa muscolare. La **Figura 5.1.4** propone uno schema riassuntivo dei cinque livelli di Composizione Corporea:



Gli umani e alcuni primati hanno composizioni corporee simili ai livelli atomico, molecolare, cellulare e tissutale-sistemico. È il livello corporeo totale però, che con le sue caratteristiche complesse distingue l'uomo dagli altri primati. Inoltre, molti

processi biologici, genetici e patologici hanno un impatto non solo sui primi quattro livelli, ma anche sul corpo umano nel suo insieme. Il livello corporeo totale riguarda la taglia corporea, la forma e le caratteristiche esteriori e fisiche (5). È chiaro che qualsiasi variazione rilevante della composizione corporea negli altri quattro livelli si manifesterà a livello del corpo nella sua interezza. Di contro, gran parte delle differenze a livello corporeo totale sono da riferirsi a variazioni nella composizione degli altri quattro livelli. Quest'ultima relazione è la base per la stima delle componenti negli altri quattro livelli attraverso misure a livello corporeo totale.

La maggior parte degli indicatori al livello corporeo totale sono più semplici e facili da utilizzare di quanto siano le misure negli altri quattro livelli. Un aspetto essenziale del modello è che i livelli sono distinti e hanno proprietà uniche che non devono essere confuse tra loro. Benché ciascuno dei cinque livelli presenti queste proprietà distinte, nel contesto del modello sono comunque presenti connessioni chiaramente riconoscibili. Un esempio è il fatto che cellule che appaiono per la prima volta a livello cellulare hanno molte delle caratteristiche degli organismi viventi come il trasporto di membrana, il metabolismo dell'energia e i processi enzimatici. Queste caratteristiche sono mantenute anche ai livelli tissutale-sistemico e corporeo totale. Ogni livello superiore è quindi unico ma mantiene alcune delle caratteristiche del livello sottostante. Il riconoscimento dei distinti livelli e delle loro connessioni può rivelare mancanze nelle attuali conoscenze sulla composizione corporea, e suggerisce un orientamento per la ricerca futura. Per esempio, è risaputo che molti fattori biologici tra cui la crescita, lo sviluppo, la senescenza, l'etnia, il sesso, lo stato nutrizionale, il livello di forma fisica e la presenza di malattie hanno tutti effetti importanti sulla composizione corporea (3).

Le componenti biologiche, fisiche e chimiche del corpo umano rendono difficile una accurata stima della composizione corporea. Nonostante questa difficoltà, scienziati e ricercatori, per mezzo di metodiche strumentali innovative sono riusciti a fornire una dettagliata valutazione dei diversi distretti corporei in un certo numero di condizioni fisiologiche.

## 5.2 Antropometria

La misura più completa per la valutazione dello stato nutrizionale consiste nella misura della composizione corporea “*in vivo*”. Nonostante esista una variabilità tra un corpo umano e un altro, “*il compartimento tissutale nella sua composizione chimica è abbastanza costante*” secondo la famosa affermazione del grande fisiologo *Claude Bernard*. Studi su cadaveri, hanno messo in rilievo che tale costanza, è attribuita alla *Massa Magra* dell’organismo umano dopo aver tolto ciò che resta della *Massa Grassa*. Quest’ultima, non è mai costante e dipende dalla quantità di grasso che può esservi depositato.

Le metodiche antropometriche principali sono (6) :

- 1) ***Peso corporeo/Statura***
- 2) ***Rilevazioni plicometriche***
- 3) ***Circonferenze corporee***

1) Il ***Peso Corporeo***, è l’espressione di un buon accrescimento e di un’equilibrata assunzione energetica. È tra le variabili antropometriche che si modifica più precocemente indicando squilibri alimentari sia di lungo che di medio e breve termine. Il peso corporeo si rileva con una semplice bilancia, non a molla e approssimata almeno a 100g. Essa va tarata con pesi di 20-40-60-80 e 100 Kg. Il soggetto, dopo evacuazione e minzione, e in condizioni di digiuno o al massimo dopo un pasto leggero (preferibilmente al mattino) viene pesato gli indumenti intimi.

La ***Statura*** è una variabile importante come il peso. È espressione del patrimonio genetico di ciascun individuo su cui esercita un potente influsso l’ambiente in cui l’organismo in crescita si sviluppa. I fattori ambientali di maggior rilievo sono l’alimentazione e la conseguente adeguatezza nutrizionale, l’igiene e lo stile di vita. La rilevazione della statura è una pratica meno frequente, perché si ritiene che nell’adulto essa non si modifichi e, laddove succeda (nei bambini in crescita e negli anziani che riducono la statura), che le sue variazioni siano lente. Per una buona misurazione è comunque essenziale che il soggetto tenga il busto ben eretto e il capo rettilineo.

Il ***peso corporeo*** e la ***statura*** devono essere sempre combinati per fornire i cosiddetti “*indici pondero-staturali*”. Le determinazioni del ***peso corporeo***, espresso

in *chilogrammi (Kg)* e della *statura*, espressa in *metri (m)* sono le misure antropometriche più utilizzate per gli studi a carattere epidemiologico sullo stato nutrizionale di una popolazione. Il valore predittivo di questi parametri per definire la composizione corporea è però scarso.

Il solo *peso corporeo*, determinato dalla somma dei due componenti: la *Massa Magra (FFM)* e la *Massa Grassa (FM)*, non mostra l'adiposità di un singolo individuo. Motivo per cui è stato necessario adottare ed elaborare indici che utilizzando parametri come il peso e la statura, rappresentavano le misure di riferimento circa l'adiposità degli individui. Tra i parametri di obesità più idonei a tale scopo abbiamo il *peso relativo* e gli *indici pondero-staturali*.

Nell'adulto i riferimenti del peso derivano dall'esposizione di un maggiore o minore rischio di mortalità. In genere si usano indici idonei a calcolare il *peso relativo*, ossia il rapporto fra il peso osservato del soggetto e il *peso ideale o standard* (peso derivato dalla media ottenuta da un ampio gruppo di soggetti della stessa statura, sesso ed età appartenenti alla stessa popolazione), espresso come percentuale, al di sopra o al di sotto dello standard stesso. Ad esempio un eccesso ponderale fra il 20% ed il 40% viene classificato come *sovrappeso*; fra il 40% e l'80% come *obesità grave*.

Tuttavia per tali dati di riferimento c'è sempre un principio fondamentale da tenere in considerazione, ovvero che essi hanno un valore relativo e non assoluto. Questo perché intervengono una serie di problemi, tra i quali quelli di ordine pratico, come la numerosità e la scelta della popolazione di riferimento. Motivo per cui le tabelle di riferimento del *peso ideale* sono ritenute attualmente poco significative e le maggiori organizzazioni sanitarie riconoscono con maggiore validità gli *indici di obesità* che sono combinazioni di peso corporeo e statura non riferiti ad uno standard (*Tabella 5.2.1*).

### MASCHI

Statura	Peso	Statura	Peso	Statura	Peso
145	51.9	159	59.9	173	68.7
146	52.4	160	60.5	174	69.4
147	52.9	161	61.1	175	70.1
148	53.6	162	61.7	176	70.8
149	54.0	163	62.3	177	71.6
150	54.5	164	62.9	178	72.4
151	55.0	165	63.5	179	73.3
152	55.8	166	64.0	180	74.2
153	56.1	167	64.6	181	75.0
154	56.6	168	65.2	182	75.6
155	57.0	169	65.9	183	76.5
156	57.9	170	66.6	184	77.3
157	58.6	171	67.3	185	78.1
158	59.3	172	68.0	186	78.9

### FEMMINE

Statura	Peso	Statura	Peso	Statura	Peso
141	45.4	151	51.0	161	56.9
142	45.9	152	51.5	162	57.6
143	46.4	153	52.0	163	58.3
144	47.0	154	52.5	164	58.9
145	47.5	155	53.1	165	59.5
146	48.0	156	53.7	166	60.1
147	48.6	157	54.3	167	60.7
148	49.2	158	54.9	168	61.4
149	49.8	159	55.5	169	62.1

**Tabella 5.2.1** *Peso corporeo ideale in base alla statura (standard della metropolitani del 1960)*

L'indice che permette di definire e classificare il sovrappeso e/o l'obesità negli adulti è: **L'INDIC DI MASSA CORPOREA o BODY MASS INDEX (IMC o BMI)**, che si ottiene dal rapporto del peso corporeo, espresso in chilogrammi e il quadrato della statura, espressa in metri ( $Kg/m^2$ ).

Originariamente, il *BMI* non venne considerato un indice di obesità ma semplicemente utilizzato per effettuare studi a carattere epidemiologico e valutare con maggiore stima la morbosità e la mortalità (7). Il *BMI* è difatti un indicatore del rischio delle complicanze correlate all'eccesso ponderale. Uno studio condotto da *Janne Bigaard e coll.* ha dimostrato il punto *U o J-Shaped* associando *BMI* e mortalità. È stata rilevata una relazione lineare positiva tra il *BMI* e mortalità; ciò ha consentito di ipotizzare che tutte le cause di mortalità aumentavano con l'incremento dei livelli della Massa Grassa e il decremento dei livelli della Massa Magra (8).

Il *BMI* è scarsamente predittivo nella stima della massa grassa: l'ampiezza degli intervalli di confidenza nella regressione del *BMI* sulla percentuale di massa grassa dimostrano che a un valore di *BMI* di  $25 \text{ Kg/m}^2$ , l'intervallo è compreso tra il 14% e il 30%. La predizione risulta inoltre influenzata da errori sistematici tendendo a sovrastimare il contenuto di grasso nei giovani e sottostimarli negli anziani. Per un intervallo di *BMI* di  $20\text{-}25 \text{ Kg/m}^2$ , il contenuto del grasso corporeo varia dal 15% al 25%. Il limite di questa formula di predizione è proprio la non applicabilità in alcuni gruppi di soggetti per i quali la quota relativa di massa grassa risulta sovrastimata (donne in gravidanza, atleti) o sottostimata (pazienti disidratati) e la non affidabilità di applicazione nelle popolazioni pediatriche (assenza di parametri di riferimento e limitata possibilità di confronto tra popolazioni etnicamente diverse) (2).

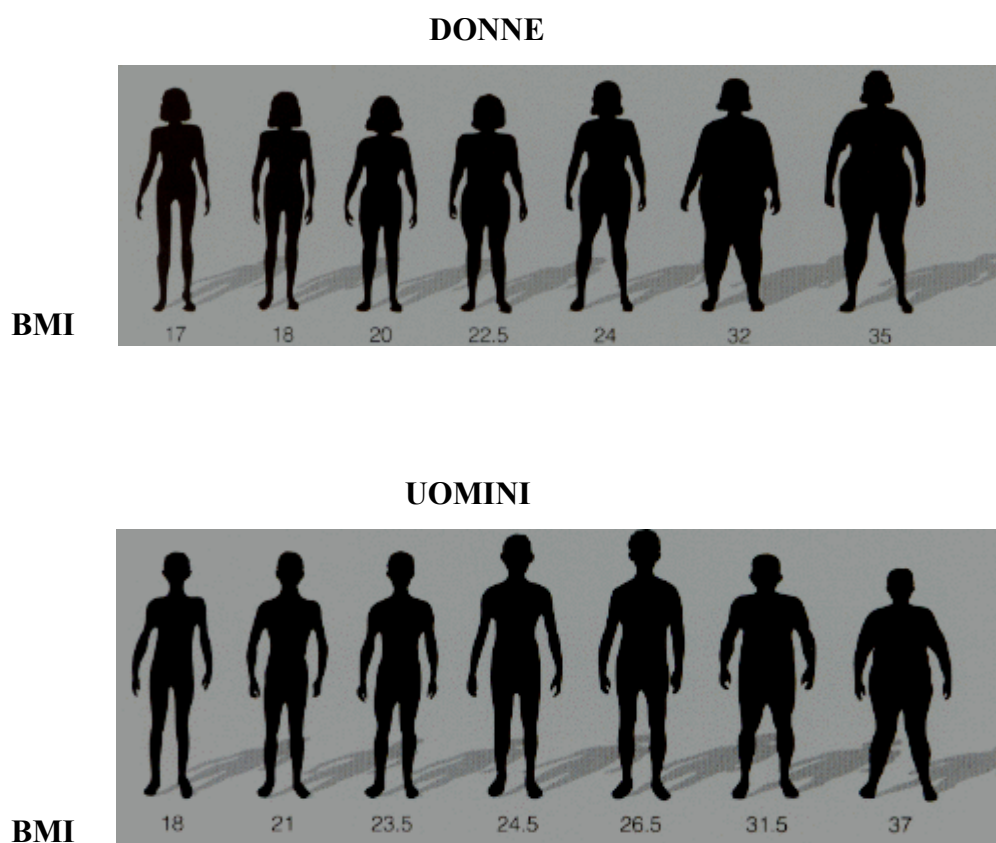
Il "vantaggio" è dato dalla semplicità nella raccolta dei dati, dalla presenza di un errore analitico trascurabile durante la misurazione, dal costo trascurabile, dalla possibilità di utilizzare dati self-reported e dalla semplice confrontabilità dei dati nei diversi studi policentrici. Lo "svantaggio" invece, è dato dalla possibilità di una misclassificazione in particolari tipologie di soggetti e in particolari condizioni fisiologiche, dalla mancanza dei dati ritenuti affidabili su popolazioni pediatriche, dalla presenza di variazioni di parametri in età geriatrica, da un limite di precisione nella stima del grasso corporeo in soggetti atipici e da un limite nella possibilità di confrontare popolazioni etnicamente diverse (9,10).

Il *BMI* è inaffidabile nel valutare la composizione corporea in quanto, si limita a identificare semplicemente solo l'incremento ponderale che avviene in un individuo, riconoscendolo come soggetto a futuro rischio per la salute. Per una precisa e accurata valutazione della composizione corporea occorre determinare

qualitativamente e quantitativamente il grasso corporeo mediante specifiche e accurate metodiche strumentali (10,11).

Uno studio condotto da *Frankenfield e coll.* ha mostrato che l'adiposità, calcolata come il rapporto del grasso corporeo per la statura in  $m^2$ , era uguale sia in un soggetto con BMI  $>30 \text{ Kg}/m^2$  che con BMI  $<30 \text{ Kg}/m^2$ , giungendo alla conclusione che anche i soggetti con BMI inferiore a  $30 \text{ Kg}/m^2$  devono effettuare un'attenta valutazione della composizione corporea per valutare sia la Massa Grassa che la Massa Magra e definire la condizione di obesità (12).

La **Figura 5.2.1** mostra la morfologia corporea secondo il calcolo del BMI in ambedue i sessi

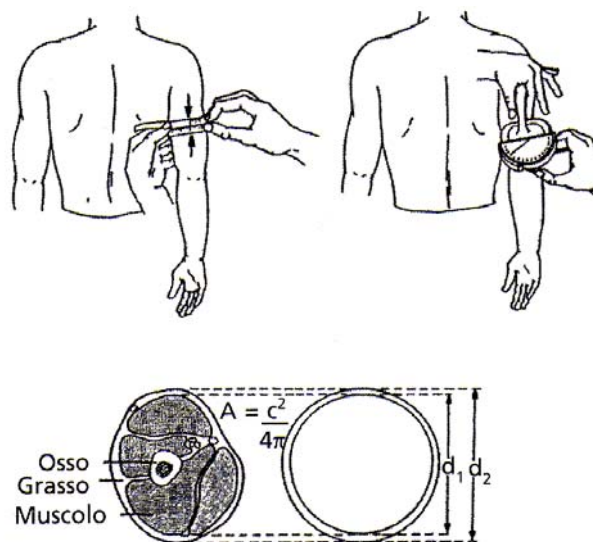


**Figura 5.2.1:** Morfologia corporea secondo il calcolo del BMI

*Alfredo Morabia et coll.* mediante studi di comparazione del BMI con la percentuale di Massa Grassa, rilevata per mezzo della DXA, dimostrarono che un atleta, con maggiore massa muscolare, presentava un elevato valore di BMI pari a un soggetto obeso, concludendo che tale parametro è correlato alla massa corporea

totale di un soggetto ad una determinata statura. Inoltre, dimostrarono che le donne tendevano ad avere una maggiore stima sia della massa grassa che magra rispetto agli uomini con medesimo valore di BMI e che inversamente, gli uomini con elevato BMI avevano maggiore Massa Grassa ma simile Massa Magra dei stessi coetanei con BMI inferiore (13).

2) La misurazione delle *circonferenze corporee* in particolari distretti forniscono informazioni, in merito alla quota e alla distribuzione della massa muscolare e della Massa Grassa, sia regionalmente che a livello totale del corpo. Il segmento anatomico più frequentemente utilizzato è il braccio. Esso, viene assimilato ad un cilindro, lo strato di *tessuto adiposo sottocutaneo* viene considerato simmetricamente distribuito attorno al muscolo, la *componente ossea* viene ritenuta trascurabile, la sezione trasversa viene considerata cilindrica. (**Figura 5.2.2 Circonferenza del braccio**)



**Figura 5.2.2** Circonferenza del braccio

Altre circonferenze corporee forniscono una stima della quantità di grasso e della sua distribuzione corporea. Il valore del rapporto *circonferenza vita/circonferenza fianchi* (**WHR, Waist/Hip ratio**) fornisce informazioni sulla distribuzione del grasso a livello addominale così da poter classificare l'obesità come *androide, ginoide* o *mista*. (**Figura 5.2.3**).



I limiti per una distribuzione del grasso come *androide* sono dati dal valore del *rapporto vita/fianchi*:

> **1.00** per i maschi

> **0.85** per le femmine.

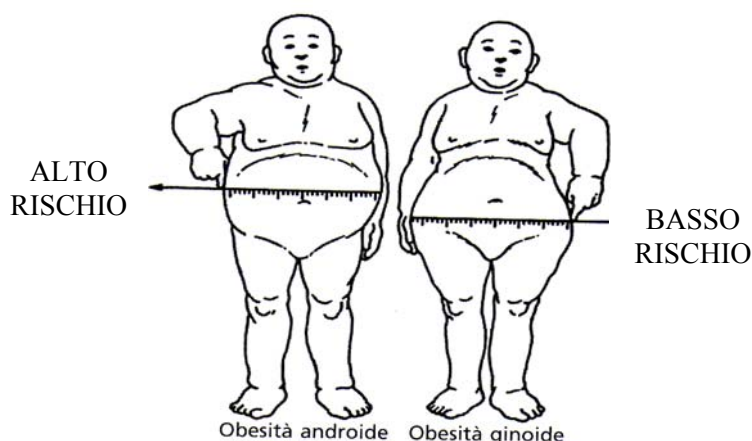


Figura 5.2.3 Misura delle circonferenze vita/fianchi

Il *rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi*, facilmente ottenibile, poco dispendioso e non invasivo è considerato nella pratica clinica un valido indice di distribuzione della massa grassa corporea ed un buon predittore delle complicanze correlate all'obesità. Studi a carattere epidemiologico hanno indicato che tale rapporto è correlato allo sviluppo di fattori di rischio come il diabete di tipo 2, l'ipertensione, le malattie cardiovascolari (CVD) (7).

La *circonferenza vita (WC)* permette di valutare il *grasso intraddominale*, considerato pericoloso per la salute (10,14). La sua misurazione è molto semplice, avviene al livello della cresta iliaca destra senza compressioni sulla pelle in un soggetto posto in posizione perpendicolare al pavimento. Durante la misurazione la respirazione del paziente deve essere normale. È un parametro di misura che compensa il limite del BMI, permettendo di valutare la distribuzione del grasso corporeo (15,16,17). Numerose ricerche suggeriscono che la stima del *grasso addominale* è associato allo sviluppo dei fattori di rischio in maniera più rilevante di quello periferico (7).

La *circonferenza vita* permette di investigare la relazione tra il grasso addominale e il profilo metabolico di un soggetto (18). Metodiche come la *risonanza magnetica nucleare (RMN)* e la *tomografia computerizzata (TC)* sono in grado di fornire

misure più accurate del *grasso viscerale* e *sottocutaneo* e risultano maggiormente predittive della distribuzione del grasso addominale rispetto al *rapporto W/H*. La distribuzione del grasso troncato, indicato da un incremento della *circonferenza vita*, è correlato con la forma “*ipertrofica*” dell’obesità. Le *linee guida* della **WHO** forniscono indicazioni ben precise: la misurazione della *circonferenza vita* deve essere applicata insieme alla stima del BMI al fine di definire l’obesità (7). I limiti massimi della *circonferenza vita* sono di:

- **102 cm** per gli uomini
- **88 cm** per le donne

che rappresenterebbero i livelli soglia per lo sviluppo di fattori di rischio, a prescindere dalla categoria del BMI (19). I valori soglia della *circonferenza vita*, elaborati in passato per mezzo di studi condotti su una popolazione di individui di caucasiani in ambedue i sessi, sono correlati a un BMI pari a  $30 \text{ Kg/m}^2$ . Diversamente dal *BMI*, i valori della *circonferenza vita* non sono stati elaborati come il rapporto tra tale parametro antropometrico e i fattori di rischio per la salute degli individui, ma semplicemente come indici surrogati del *BMI* allo scopo di identificare i pazienti a rischio di complicanze obesità-correlate (20). Studi attuali hanno confermato che i valori soglia della *circonferenza vita* sono predittivi nel valutare i rischi per la salute in soggetti normopeso, sovrappeso e obesi secondo la classificazione del *BMI* (21,22). Tuttavia esiste una potenziale ridondanza tra le soglie della *circonferenza vita* e quelle del *BMI*: la *circonferenza vita* può mostrare un miglioramento della distribuzione del grasso corporeo, implicando a una diminuzione dei rischi per la salute, anche quando il *BMI* non varia (come si verifica nei soggetti anziani con decremento della massa muscolare) (3).

Il *BMI* e la *circonferenza vita* sono misure antropometriche indispensabili per la prevenzione delle malattie croniche e il loro utilizzo come “test di screening” è da tempo riconosciuto dalla *National Heart, Lung, and Blood Institute of the NIH* (19,22).

Le misure dei *diametri scheletrici* vengono rilevate per definire la costituzione scheletrica. I diametri maggiormente utilizzabili sono quelli del *polso*, del *gomito*, delle *spalle*, dell’*anca* e del *ginocchio*. Nella misurazione è importante che i punti di riferimento ossei risultino palpabili e che le due branche dello strumento, calibro,

esercitino una discreta pressione sulle due estremità del segmento osseo, per ridurre al minimo l'errore di misurazione dovuto alla presenza dello spessore del tessuto epidermico, adiposo, sottocutaneo e muscolare. **Tabella 5.2.2: Metodo di Frisancho** (definizione della taglia corporea dell'ampiezza del gomito)

Taglia	Ampiezza del gomito (cm)	
	UOMO	DONNA
Esile	< 6.9	< 5.9
Media	6.9 – 7.6	5.9 – 6.6
Robusta	> 7.6	> 6.6

**Tabella 5.2.2** Metodo di Frisancho

Poiché come già accennato, il *BMI* è un indice di misura che non quantifica il contenuto di grasso corporeo, per una precisa valutazione dell'eccesso ponderale è indispensabile ricorrere a metodiche strumentali come la **PLICOMETRIA**, la **BIOIMPEDENZOMETRIA** e/o la **DENSITOMETRIA A DOPPIO RAGGIO X (DXA)**. Queste metodiche consentono con diversi gradi di precisione e accuratezza sia di stimare l'eccesso ponderale che valutare l'entità della massa magra sulla base di parametri di riferimento correlati all'età e specifici per i differenti gruppi etnici.

3) La tecnica maggiormente utilizzata per la valutazione clinica della massa grassa è la **Plicometria** che consente la misurazione dello spessore del *tessuto adiposo sottocutaneo* in determinati punti conosciuti come "punti di reperi" del corpo per mezzo di uno strumento detto *plicometro di Harpenden o di Holtain* (**Figura 4.2.4**), che esprime in termini di millimetri la distanza tra le due pinze.



**Figura 5.2.4** Plicometro

È una tecnica non invasiva per la valutazione della massa grassa in specifici distretti corporei. Le misurazioni vengono effettuate a livello *bicipitale*, *tricipitale*, *sottoscapolare* e *sovrailliaca* calcolando la media aritmetica di tre misurazioni. La metodica assume che la compressibilità delle pliche sia costante; tale fattore in realtà varia con lo stato di idratazione, con l'età e con lo spessore della plica per cui i soggetti molto magri e gli obesi saranno valutati con maggiore incidenza di errore. La misurazione dello spessore delle pliche cutanee viene utilizzata per la determinazione delle percentuali di Massa Grassa per mezzo di equazioni di regressione. La distribuzione del *grasso sottocutaneo* viene correlata alla distribuzione del *grasso viscerale*. In realtà il *sottocutaneo* non risulta linearmente correlato a quello *viscerale*. Il "limite" principale della plicometria è rappresentato sia dal presupporre che la quantità del *grasso sottocutaneo* rispecchi quella del *grasso viscerale* che dalla difficoltà di effettuare misure con errori che rientrino all'interno dell'errore standard del 5%. L'errore della misura della Massa Grassa corporea rispetto alla metodica densitometrica è stato valutato intorno al 3-5% in funzione dell'età, del sesso e del livello di obesità. Il "vantaggio" della plicometria è che essa è un metodo poco dispendioso, applicabile in qualsiasi situazione logistica, ha la caratteristica di possedere una buona precisione nella stima del grasso corporeo (3-9%), presenta buoni algoritmi di predizione per popolazione ed età, supera le misclassificazioni rispetto al semplice rapporto peso/statura e ha un'elevata confrontabilità dei dati. Lo "svantaggio" è dato dalla limitazione, tipica dei metodi predittivi, di accuratezza in particolari popolazioni patologiche. È una misura che deve essere effettuata da un personale con adeguato "training" (2).

Un'altra metodica alternativa alla plicometria è l'**Ultrasonografia** che consente di misurare lo spessore del *tessuto adiposo sottocutaneo* senza svantaggi quali, la compressibilità della plica considerata costante oppure l'eccessivo spessore della plica che non consente la misura (come si verifica nei grandi obesi). L'**Ultrasonografia B mode** producendo immagini bidimensionali consente di misurare l'interfaccia grasso-muscolo. Studi sulle misure dello spessore del *grasso sottocutaneo* e *viscerale* addominale mediante metodica ultrasonografica confrontate con quelle ottenute per mezzo di *scansioni topografiche (TC)* hanno validato la metodica ultrasonografica per la determinazione del *grasso viscerale*. Le misure

ottenute risultano più informative rispetto alle metodiche plicometriche e di misura delle circonferenze corporee nell'ambito della definizione della *Massa Grassa addominale viscerale* mentre risulta di seconda scelta rispetto alla **plicometria** nella misura della *Massa Grassa corporea totale*.

### 5.3 Densitometria

La misura della *densità corporea* è essenziale per la determinazione della *Massa Grassa* (valore di riferimento per le altre misure). La metodica più affidabile e utilizzata è la **pesata idrostatica** che richiede l'immersione totale o parziale in acqua (il soggetto viene immerso con il capo fuori dall'acqua). Il calcolo della densità totale corporea si richiama al principio della **Legge di Archimede**, un *corpo immerso in un fluido riceve una forza (spinta) dal basso verso l'alto pari al peso del fluido da esso spostato*.

$$S = d \times V \times g$$

dove: **S** è la spinta di Archimede, **d** è la densità del fluido, **g** è l'accelerazione di gravità e **V** è il volume di fluido spostato.

La **pesata idrostatica** viene effettuata calcolando la densità come il rapporto tra il volume di acqua spostato e il peso corporeo del soggetto immerso, in combinazione con il peso del soggetto misurato su bilancia. L'errore di questa metodica nella misurazione della massa lipidica è di circa il 3% del peso corporeo ed è principalmente dovuto al fatto che la massa magra abbia una densità costante (1.100 kg/L) in ogni singolo paziente (1,2).

La tecnica della pesata idrostatica è stata di recente sostituita dalla **Pletismografia a spostamento d'aria (ADP, Air-Displacement Plethysmography)** che richiede la permanenza del soggetto in un ambiente chiuso, contenente aria. La tecnica comporta la presenza di due ambienti, una camera di prova, che è il luogo dove si accomoda il soggetto e una camera di riferimento, delimitante uno spazio che costituisce il volume di riferimento; i due ambienti o camere, sono separati da un diaframma sensibile alle variazioni di pressione della camera in cui si trova il soggetto e che vengono rilevate nell'altra come variazioni di volume. Il vantaggio di tale metodica rispetto alla pesata

idrostatica consiste nell'evitare l'immersione del soggetto in acqua. Tuttavia, studi condotti su una popolazione adulta, hanno evidenziato una buona corrispondenza fra le due metodiche (23).

#### 5.4 Idrometria

In un adulto sano *l'acqua totale corporea (TBW)* costituisce circa il 72,4% (69,4-73,2%) della sua Massa Magra e circa il 60% del peso corporeo. Tale frazione non è però costante nel corso dell'accrescimento e dell'invecchiamento, così come in molte condizioni di malattia. Nell'età infantile, l'acqua costituisce circa l'80-83% della massa alipidica e con l'avanzare dell'età questa frazione decresce notevolmente. La determinazione dell'acqua corporea totale o dei suoi componenti risulta importante in quanto permette di determinare la misura della Massa Grassa (derivante dalla sottrazione al peso corporeo totale della Massa Magra), la cui misura si basa sulla quantificazione dell'acqua corporea.

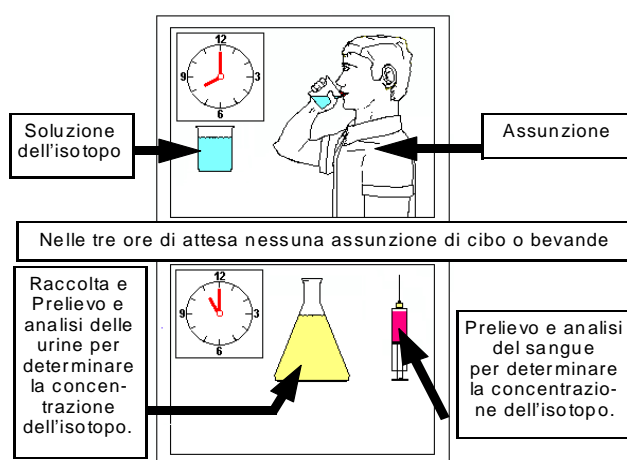
Una metodica diretta e invasiva è quella della *Diluizione Isotopica*, necessaria per determinare in vivo i compartimenti idrici. Tale metodica si basa sul principio del *bilanciamento delle masse*, espresso dalla seguente equazione:

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

dove: **C<sub>i</sub>** è la concentrazione iniziale, **V<sub>i</sub>** è il volume iniziale, **C<sub>f</sub>** è la concentrazione finale e **V<sub>f</sub>** è il volume finale.

Tale equazione si applica dopo la somministrazione di una quantità nota di un tracciante per via orale o endovenosa al soggetto. *L'acqua totale corporea (TBW)* può essere misurata utilizzando un tracciante dell'acqua marcata come il Trizio, il Deuterio o l'Ossigeno (24) (la tecnica di diluizione del *Deuterio* è preferibile rispetto a quella del *Trizio* in quanto meno aggressiva). Si prelevano due campioni di fluidi corporei (sangue, urine o saliva): uno prima di iniettare il tracciante, l'altro dopo il tempo necessario al raggiungimento dell'equilibrio di distribuzione (2-3 ore). si calcola il volume di distribuzione del tracciante (**Figura 4.4.1**). Esso corrisponderà al **V<sub>f</sub>** (volume finale), cioè al volume del comparto idrico che si vuole determinare (*acqua totale o acqua intracellulare ed extracellulare*). Il tracciante deve essere inerte in modo che si distribuisca uniformemente solo nel distretto che si intende

valutare e che non interagisca con molecole diverse. Con questo metodo è possibile ottenere stime precise (circa 2.5%) e ripetitive, tanto che viene considerata una tecnica di riferimento. La metodica analitica dipende però dalla scelta del tracciante: il beta counting per il Trizio, lo spettrometro di massa per l' $O_2$  (24) e il rilevatore di raggi infrarossi, il gas cromatografo o lo spettrofotometro di massa per il Deuterio. Per ognuno di questi traccianti la stima dell'errore è inferiore ad 1 Kg per l'*acqua totale corporea (TBW)*; l'errore raggiunge il 10% per la determinazione della massa lipidica corporea (2,3).



*Figura 5.4.1: Schema della metodica della diluizione isotopica*

La capacità del corpo umano di condurre corrente elettrica ha permesso l'utilizzazione della metodica **BIA (Bioimpedenziometria)** per la valutazione dei distretti corporei che sfruttano le caratteristiche elettriche dei tessuti al passaggio di corrente alternata (la corrente non può essere erogata in modo continuo per i fenomeni di elettrolisi). La Massa Grassa e la Massa Magra intrappolano la corrente durante il suo passaggio. La BIA non è utilizzata per studi clinici ed epidemiologici, ma è efficace nel valutare la composizione corporea in soggetti obesi e non obesi; inoltre permette di stimare le modificazioni della massa corporea che si verificano in seguito ad un trattamento dietetico e motorio (25). I primi strumenti della BIA vennero realizzati dalla *RJL System Inc-Detroit, Michigan (1979)* su specifica del Prof. Jan Nyboer della *Wayne State University*, (autore della famosa equazione che porta il nome). Dal punto di vista impedenziometrico, il corpo umano è assimilabile ad un sistema formato da tanti conduttori paralleli di natura diversa, ciascuno dei

quali oppone, al passaggio di una corrente alternata, valori di impedenza diversi. La corrente circola prevalentemente nel sangue e nella Massa Magra in quanto la differenza di conduttività degli altri conduttori (polmoni, massa grassa, scheletro) è significativa. La corrente elettrica è quindi un “*marcatore*” della Massa Magra, raffigurata al suo interno come un complesso di cellule circondate dai *Fluidi Extracellulari*. Una corrente alternata ad alta frequenza applicata a questo sistema attraverserà due vie di diversa natura: la via extracellulare, solo resistiva che non rallenta il flusso (ossia non la sfasa) e la via intracellulare le cui membrane cellulari, comportandosi come dei piccoli condensatori ne rallentano il passaggio sfasandola.

La corrente che attraversa i fluidi è la **Resistenza** mentre quella che attraversa le membrane cellulari è la componente **Reattanza**. Avendo a disposizione la **Resistenza (Rz)** e la **Reattanza (Xc)** è possibile avere le proporzioni intra ed extracellulari. <sup>(2-11)</sup> Pertanto, il comparto *Intracellulare (ICW)* *funge da Condensatore* e quello *Extracellulare (ECW)* *simula la Resistenza*. La **corrente (I)** attraverserà il tratto capacitivo **ICW (I<sub>ICF</sub>)** e, preferibilmente, il tratto resistivo **ECW (I<sub>ECF</sub>)**. Il tratto resistivo esplicherà il suo effetto oppositivo in modo continuo e costante nel tempo e proporzionalmente alla quantità di elettroliti presenti nel comparto *ECW*. Il tratto *ICW*, ossia il condensatore, permetterà il passaggio di corrente a partire da una certa frequenza (*>5 khertz o KHz*), determinando uno sfasamento del flusso della corrente in uscita. Tale effetto è la **Reattanza Capacitiva (Xc)**. *L'impedenza (Z)*, in forma vettoriale, esprime *l'impedimento totale al passaggio di corrente* che corrisponde alla somma degli effetti della resistenza (R) e della capacitanza (Xc) (2):

$$R = \rho L/S$$

dove: **R** = resistenza, **L** = lunghezza del conduttore e **S** = sezione del conduttore.

Da questo rapporto otteniamo l'equazione che relaziona il *volume del cilindro* con il valore della resistenza:

$$V = \rho H^2/R$$

Tale equazione risulta alla base delle formule per la determinazione della *TBW* o della *FFM*. In particolare **TBW= a(H<sup>2</sup>/R)+b** (equazione di tipo lineare, dove i coefficienti “a” e “b” sono calcolati su popolazioni specifiche) pone in relazione il volume di acqua totale corporea (*TBW*) e l'indice *BIA (H<sup>2</sup>/R)*. Quindi dopo la misura dell'**impedenza corporea (Z)** con l'apposito strumento (Impedenziometro), essa



viene inserita in apposite formule per la determinazione della *TBW* o della *FFM*. Attualmente vengono utilizzati anche impedenziometri che lavorano a più frequenze, detti *multifrequenziali*. Si è infatti visto che mentre a bassa frequenza il contributo resistivo è massimalmente dovuto al comparto extra-cellulare, ad alta frequenza anche il tratto capacitivo fa sentire la sua influenza man mano che i vari condensatori si “attivano”, sfasando più o meno la corrente di uscita. In tal modo da una serie di misure di *Resistenza (R)*, *Reattanza (Xc)*, *angolo di fase (f)* e *impedenza (Z)*, ottenute a varie frequenze di corrente erogata, è possibile determinare la cosiddetta *Frequenza caratteristica (Fc)*. Tale valore, introdotto in formule più complesse di quella fondamentale, permette la determinazione di valori più accurati di *TBW*, *ICW*, *ECW*, e quindi *FFM*.

*Guang Sun e coll.* comparando la metodica *BIA multifrequenziale* con la *DXA* trovarono che il valore della percentuale di grasso corporeo secondo la metodica *BIA* ( $32.89 \pm 8.00\%$ ) era minore della percentuale di grasso corporeo mediante *DXA* ( $34.72 \pm 8.66\%$ ). Il *cut-off points* risultò specifico per sesso. La *BIA* risultava efficace nella misurazione della percentuale di grasso corporeo nei soggetti normopeso, mentre sottostimava la percentuale di grasso corporeo nei soggetti obesi. Per i soggetti obesi la *DXA* rappresentò una metodica alternativa efficace (26).

Il *metodo spettroscopico*, *Bioimpedenza spettroscopica (BIS)*, consente di analizzare nell’ambito di un intervallo di frequenze erogate (*1kHz-1MHz*), uno spettro di valori di *Resistenza (R)* e *Reattanza (Xc)* utili per la determinazione della *Frequenza caratteristica (Fc)*, della *Resistenza del comparto ECW (RECW)* e della *Resistenza del comparto ICW (RICW)*. Ad un modello tissutale evoluto corrisponde un modello elettrico (*Cole-Cole*) che tiene conto della diversificazione cellulare.

Nella misurazione delle impedenze è possibile determinare una circonferenza (*Equazione di Hanai*) con la quale risulta possibile stimare per interpolazione la *Resistenza del comparto ECW a frequenza 0 (Rfo)*, la *Frequenza caratteristica (Fc)* alla più alta reattanza, e la *resistenza del comparto ICW (RICW)*. La metodica finora si serve di elettrodi applicati in particolari punti di repere sulla mano e sul piede, come rappresentato nella *Figura 5.4.2*.

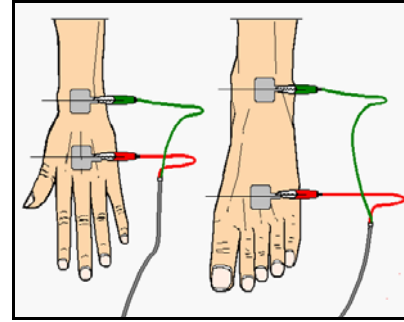
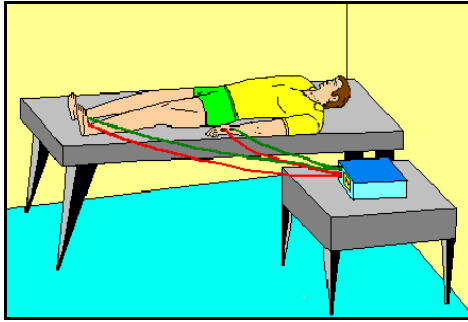


Figura 5.4.2: BIA

L'analisi dell'*impedenza corporea* consente misure più accurate dell'adiposità rispetto alle metodiche antropometriche (plicometria e circonferenze corporee), sebbene queste ultime possano fornire utili informazioni relative alla distribuzione della massa lipidica corporea. In aggiunta, l'impedenziometria può essere più facilmente standardizzata e trova applicazione nei programmi di trattamento (per produrre un bilanciato decremento ponderale) degli obesi a lungo termine. Recentemente in un ampio campione di popolazione di razza caucasica, sottoposto a misure impedenziometriche e suddiviso in percentili di massa lipidica, è stato osservato un aumento progressivo della quota di massa lipidica con l'avanzare dell'età: tali dati costituiscono inoltre valori di riferimento per la misura della massa lipidica totale mediante metodica *BIA*. L'errore di misura della metodica impedenziometrica sulla percentuale di massa lipidica corporea è risultato pari a circa il 10% del peso corporeo. In aggiunta, in studi in cui la metodica densimetrica (tecnica della pesata idrostatica) rappresentava la metodica di riferimento, l'analisi dell'impedenza bioelettrica presentava un più basso errore predittivo nella misura dell'adiposità corporea rispetto alle metodiche antropometriche.

La misura della *conduttività elettrica totale corporea (TOBEC, Total Body Electrical Conductivity)* si basa sulle differenti proprietà elettriche della massa lipidica (FM) e della massa alipidica (FFM). Il soggetto viene introdotto in un solenoide, in cui si misurano le variazioni che si producono nel campo elettromagnetico del soggetto in funzione dell'applicazione di una corrente elettrica alternata al solenoide. Questa metodica, come quella dell'impedenza bioelettrica, consente la formulazione di equazioni per il calcolo della FFM; per cui la misura della *massa lipidica (FM)* viene derivata in maniera indiretta dalla differenza fra il

peso corporeo totale e la *FFM* stimata. Le limitazioni della metodica (rappresentate dall'elevato costo e dalle dimensioni dell'apparecchiatura, che richiede quindi molto spazio) la collocano ad una prevalente utilizzazione nel campo della ricerca (2).

### 5.5 Misura del potassio 40 ( $^{40}\text{K}$ )

È una tecnica che permette di valutare il comparto della *massa cellulare corporea* (*BCM*, *Body Cell Mass*). La *BMC* è un distretto funzionale comprendente tutti i tessuti ricchi di Potassio, che consumano ossigeno e ossidano substrati energetici, ed è quindi la componente metabolicamente attiva della massa libera da grasso (*FFM*). È fondamentale per determinare il dispendio energetico, le necessità proteiche e la risposta metabolica dell'organismo agli stimoli fisiologici e patologici. La *BMC* può essere considerata anche come l'insieme delle cellule "*fat-free*" dei muscoli, degli organi interni e del sistema immunitario. La *BMC* la possiamo quantificare attraverso la misura del *potassio corporeo totale* (*TBK*, *Total Body K*). Per determinare la quantità di potassio nell'organismo è disponibile la tecnica del "*counting*" del  $^{40}\text{K}$ , isotopo naturale presente in proporzioni considerate costanti nel corpo umano (0.012% del potassio totale) ed emettente caratteristiche radiazioni gamma che vengono rilevate in "*whole body counters (WBC)*", apparecchiature che si differenziano per la posizione dei detettori intorno al corpo, per la posizione spaziale del corpo stesso, per il tempo necessario per effettuare la misura ed anche per l'efficacia di registrazione delle radiazioni. La metodica consiste nel determinare la quantità di potassio corporea comparandola alle radiazioni gamma provenienti da un fantoccio che ne contiene una quantità standard. La misurazione del *TBK* presenta un errore del 5%, determinato dalle differenze dei detettori e dalle differenze interindividuali. Esiste un'altra tecnica per la valutazione della *BCM*, che però è molto invasiva, la tecnica della *diluizione isotopica con il  $^{42}\text{K}$* , usata in combinazione con il sodio scambiabile e l'*acqua totale corporea* (*TBW*). Tuttavia queste tecniche per l'alto costo (*counting* del  $^{40}\text{K}$ ) e per l'invasività (metodica della diluizione isotopica) non sono spesso facilmente applicabili nella pratica clinica per la determinazione della *BCM*. In alternativa si è ricorso ad altre metodiche di misura. In particolare nella definizione della *BCM* è implicita l'assimilazione della massa

metabolicamente attiva con una componente che è identificabile nei *fluidi intracellulari (ICW)*, ricchi di potassio e sede delle reazioni ossido-riduttive. Partendo dal presupposto che la cellula abbia un contenuto di acqua pari al 66% del suo peso, la *BCM* può essere considerata come il prodotto della concentrazione del potassio intracellulare per un prodotto numerico (0.00833). In tale contesto la *BCM* può essere determinata a partire dalla *ICW*, secondo la seguente relazione *TBW – ECW*, oppure dalla misura della *R intracellulare* ottenuta mediante *impedenziometria spettroscopica (BIS)*, bioimpedenza spettroscopica). Alternativamente la *BCM* può essere stimata dalla misurazione della *capacitanza corporea totale (TBC, total body capacitance)*. Molti studi, utilizzando *l'impedenza monofrequenziale* hanno riportato una predizione della *BCM*, ma l'associazione fra *l'impedenza (Z)* e la *BCM* dovrebbe essere preceduta dalla determinazione dei fluidi intracellulari (*ICW*). Poiché le membrane cellulari sottoposte a correnti elettriche alternate si comportano come capacitori elettrici, la capacità ottenuta con *misure impedenziometriche spettroscopiche (BIS)* risulta proporzionale al numero di cellule e quindi alle dimensioni della *BCM*. Studi di comparazione della misura della *BCM* con le tecniche della quantificazione del *TBK* e della *TBC* hanno dimostrato una valida correlazione (1,2).

### **5.6 Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA)**

La *Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA)* è una tecnica relativamente nuova, inizialmente utilizzata per la determinazione della densità minerale ossea e successivamente impiegata anche nell'analisi dei tessuti molli, massa lipidica (*FM*) e massa alipidica (*FFM*). L'attenuazione che un tessuto biologico oppone ad un fascio incidente di radiazioni è funzione dello spessore, della densità e della composizione chimica del tessuto stesso. La metodica *DXA* per lo studio della massa lipidica ed in generale dei tessuti molli si basa sul principio che tali tessuti determinano una attenuazione costante alla emissione di due definite radiazioni energetiche di **40 kV** e **70 kV** (*raggi X*). Il fenomeno dell'attenuazione si basa sull'*effetto fotoelettrico* e sull'*effetto Compton*. Nella realtà il fenomeno della attenuazione non è lineare, tuttavia assumendo che sia costante si ha per un tessuto costituito da sola massa

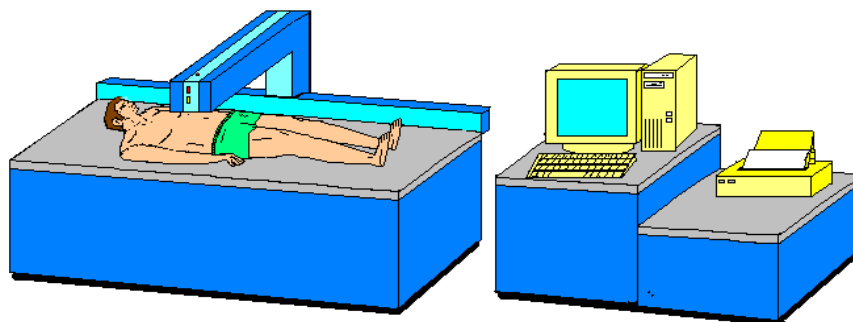
lipidica  $Rf=1,21$ , e per un tessuto costituito dal sola massa alipidica  $Rl=1,399$ ; l'attenuazione per il tessuto osseo risulterebbe molto più alta. Poiché nell'organismo umano ogni tessuto è costituito da più componenti in proporzioni diverse, l'attenuazione energetica risultante corrisponde ad un valore medio. È stata elaborata la seguente espressione:

$$Rfl = \frac{(Rfl - Rf)}{(Rl - Rf)}$$

dove:  $Rfl$ : attenuazione misurata,  $Rf$  e  $Rl$  rispettivamente le costanti riferite al solo tessuto lipidico ed al solo tessuto alipidico. Nella misura della massa lipidica corporea, si ritiene che il 40-45% dei pixel (punti luminosi di cui è costituita l'immagine radiologica sul monitor, il cui tono nella scala dei grigi è in relazione alla densità del volume del tessuto analizzato) contiene massa minerale ossea e che il restante (circa la metà del volume corporeo) è rappresentato dai tessuti molli. Il sistema *DXA* consta di un piano di rilevazione in cui sono inseriti i sensori per il rilevamento dell'attenuazione. A tale piano viene applicato un carrello mobile che scorre longitudinalmente e che trasporta l'emettitore di energia che a sua volta può scorrere su binari in modo trasversale mediante un motore di precisione. Per mezzo di un computer idoneo si determina il moto longitudinale e trasversale dell'emettitore, l'acquisizione dei dati di attenuazione rilevati e la successiva elaborazione dei dati per la stampa o la lettura dei risultati della composizione corporea. E' in preparazione una strumentazione che prevede l'uso di un triplice raggio energetico come estensione della metodica *DXA*. (**Figura 4.5.1**). L'errore di accuratezza (l'accuratezza dello strumento è la sua capacità di fornire un risultato il più possibile uguale al valore zero) è stato valutato intorno al 3-4% per la massa grassa corporea (quindi se per esempio la percentuale di grasso corporeo è del 30%, il valore cosiddetto "vero" potrebbe essere compreso tra il 27% e il 34% (30 +/-3 e 30+/-4) (27). Inoltre tale errore dipende prevalentemente da stati di alterata idratazione e dallo spessore antero-posteriore corporeo (quest'ultimo se maggiore di 20 cm comporta un errore superiore a quello definito). La *riproducibilità* della misura dipende invece dalla risoluzione adottata (numero di punti scansionati per cm<sup>2</sup> di area corporea); tale riproducibilità risulterebbe ottimale per misurazioni che consentono l'analisi di 5-10 punti per cm<sup>2</sup>. La metodica risulta precisa e accurata per

la stima della massa lipidica corporea totale e distrettuale. La misura della massa lipidica distrettuale risulta valutata con una stima maggiore nei soggetti adulti con peso corporeo inferiore a 100 kg. La misura della massa lipidica corporea a livello intraddominale è stata studiata con la *metodica tomografica (TC, metodica di riferimento)* e confrontata con le determinazioni ottenute mediante antropometria (*plicometria*) e *DXA*; le misure della massa lipidica addominale ottenute con metodica *DXA* risultavano valide ( $r = 0,9$  s.e.e.=7%) ed il valore predittivo veniva migliorato dalla combinazione con le misure antropometriche. Quindi la bassa invasività (circa 0,06 mrem) rispetto alle metodiche di immagine (*Tomografia Computerizzata*) e la possibilità di ottenere misure segmentali corporee (tessuto adiposo intraddominale), consigliano l'utilizzo di tale tecnica a scopo prognostico e diagnostico per il paziente obeso (2).

*Eva Black e coll.* mostrarono che la velocità della scansione influenza in maniera significativa la misurazione della composizione corporea, nelle singole componenti: massa magra, massa grassa e contenuto minerale dell'osso. Per ottenere risultati più accurati è preferibile una scansione veloce. Esistono differenti tipi di versioni *DXA* (*versioni 1.33 o 1.35*) che danno diversi risultati (28,29). Ancora oggi non ci sono parametri di riferimento cui attenersi per studi comparativi.



*Figura 5.5.1 DXA*

## 5.7 TAC e RMN

La **tecnica tomografica computerizzata (TC)** utilizza *radiazioni X* per produrre complesse immagini dei distretti corporei e consente la misura distrettuale e totale della massa lipidica. Le *radiazioni X* vengono attenuate dal passaggio attraverso i tessuti a seconda della densità del tessuto stesso; i rilevatori registrano l'attenuazione del fascio energetico. Viene utilizzata la *scala di Hounsfield* che assegna all'acqua un valore di attenuazione pari a zero, ed all'osso ed all'aria rispettivamente valori minimi e massimi della scala. La metodica risulta unica nella differenziazione delle masse lipidiche sottocutanee e viscerali. Una singola scansione assiale a livello ombelicale (**L2-L3**) è predittiva del grado di massa lipidica totale viscerale. Le immagini anatomiche fornite sono simili a quelle ottenute con la metodica della **Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)** con l'aggiunta delle informazioni riguardanti la densità dei tessuti per ogni pixel. La ricostruzione della massa totale corporea e la separazione degli organi è associata ad una elevata accuratezza (<1% di errore) e precisione (<1% di errore). Le immagini prodotte fanno sì che la metodica, insieme a quella della *RMN*, sia inclusa nel quarto livello del modello multicompartimentale della composizione corporea. Tuttavia, quelle ottenute con scansioni *TC* sono più accurate nella determinazione della massa lipidica viscerale rispetto a quelle *RMN* e richiedono un minor tempo di esecuzione. La limitazione è rappresentata dall'invasività dovuta alla utilizzazione di *radiazioni X* per un tempo comunque elevato. Sono in studio apparecchiature *TC* che consentirebbero l'uso di radiazioni paragonabili a quelle della metodica *DXA*. La massa lipidica (*FM*) misurata con metodica *TC* rappresenta l'insieme dei trigliceridi di deposito e degli adipociti, cioè di lipidi e di costituenti cellulari; al contrario, altre metodiche di misura della composizione corporea inseriscono gli elementi cellulari nella misura della massa alipidica (*FFM*). Infine i risultati dell'esame *TC* si riferiscono a volumi compartimentali, che possono essere convertiti in masse assumendo una densità media tissutale in vivo.

**Tabella 5.5.1** riporta: valori di precisione, accuratezza e minimi cambiamenti rilevabili con differenti metodiche di misura della composizione corporea.

Compartimenti di Composizione corporea (Metodi)	Misure		Cambiamenti minimi rilevabili Per un individuo
	Precisione*	Accuratezza**	
	(%)	(%)	
- TBK (Counting <sup>40</sup> K)	1 - 3	5	150 meq (4%)
- TBW (diluizione D <sub>2</sub> O)	1 - 2	2	2 litri (5%)
- ECW (diluizione Br)	2 - 3	2 - 4	2 litri (10%)
- TBN (rilevatore $\gamma$ )	2 - 4	3	130g (7%)
- TBCa (rilevatore $\gamma$ )	1 - 2	5	55g (5%)
- FFM (UWW/ADP)	1 - 2	2 - 3	4 Kg (6%)
- FFM (BIA)	1 - 2		
- (DXA)			
BCM	1 - 2	2 - 10 ***	
FFM	2 - 3	5	
FM	3 - 4	5 - 10	
- VAT (RMN/TC)	5 - 10		

\* Riproducibilità per misure ripetute

\*\* Errore per il valore assoluto di massa o volume misurato

\*\*\* L'errore tende ad aumentare quando si misurano specifici siti ossei

**TBK:** potassio corporeo totale, **TBW:** acqua corporea totale; **ECW:** acqua extracellulare; **TBN:** azoto corporeo totale; **TBCa:** calcio corporeo totale; **FFM:** massa magra; **FM:** massa grassa; **VAT:** tessuto adiposo viscerale; **BMC:** contenuto minerale osseo/ **UWW:** pesata idrostatica; **ADP:** pletismografia a spostamento d'aria; **DXA:** densitometria a doppio raggio-X; **RMN:** risonanza magnetica nucleare; **TC:** tomografia computerizzata; **BIA:** Bioimpedenziometria;

La tecnica della **Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)** si basa sulla capacità dei protoni delle molecole di idrogeno di un organismo umano di orientarsi in una stessa direzione se sottoposti ad un campo magnetico. L'inserimento e la cessazione di un secondo campo magnetico provocano un nuovo orientamento spaziale od il ritorno allo stato precedente. Durante quest'ultimo, i protoni degli atomi di idrogeno corporei generano un proprio piccolo campo magnetico che può essere rilevato. La diversa densità delle molecole di idrogeno nei diversi tessuti (in particolare differiscono fra massa lipidica e massa alipidica) consente la distinzione degli organi e delle strutture corporee. La misura della massa lipidica totale e distrettuale (viscerale e sottocutaneo) ottenuta con tale metodica è stata confrontata con quella ottenuta da studi anatomici su cadaveri. E' stato stabilito che l'errore per la misura



della massa lipidica si aggira intorno al 6%. La tecnica risulta utile nella definizione di alcune patologie che riguardano la massa adiposa, come è stato dimostrato recentemente in casi di sindrome simil-lipodistrofica in soggetti affetti da AIDS (la tecnica ha confermato la significativa riduzione di massa lipidica degli arti e sottocutanea, con il contemporaneo incremento dei depositi lipidici viscerali).

La capacità di fornire immagini simili a quelle della metodica *TC* (separazione dei tessuti adiposi da quelli non adiposi) in assenza di assorbimento di radiazioni ionizzanti, consente di utilizzare la tecnica di *RMN* in soggetti in età pediatrica, donne in gravidanza e giovani adulti. Gli svantaggi di tale metodica sono l'elevato costo, i lunghi tempi di scansione (minimo 45 minuti), la minore precisione nella misurazione della massa lipidica viscerale, soprattutto addominale per la presenza inevitabile di movimenti che alterano le immagini e la scarsa accessibilità alla strumentazione per i grandi obesi (2). Nella pratica clinica, tuttavia, le tecniche di immagine (*TC e RMN*) vengono usualmente impiegate per lo studio di determinate regioni del corpo; raramente vengono impiegate ad esempio per la misura della massa lipidica totale a causa di elevati costi e tempi di scansione (le misure totali corporee richiederebbero numerosissime scansioni) oppure a causa dell'invasività (30).

## 5.8 Bibliografia

1. **Aldo Mariani Costantini, Carlo Cannella e Gianni Tomassi.** *Fondamenti di nutrizione umana.* Il pensiero scientifico editore.
2. **De Lorenzo A.** *Composizione corporea e metodi di misura*, Capitolo 18, in Mary E. Barasi: *Nutrizione e Salute*, Edizioni mediche scientifiche internazionali (EMSI) Roma 2003.
3. **A. Talluri-Akern/RJL Systems R&D.** *Analisi di Composizione Corporea qualitativa*
4. **Zi Mian Wang, Richard N Pierson Jr, Steven B Heymsfield** “Obesity Research Center - *Il modello a cinque livelli: un nuovo approccio per organizzare la ricerca sulla composizione corporea*”. St. Luke’s-Roosevelt Hospital Columbia University, New York. 1992 American Journal of Clinical Nutrition e dell’American Society for Clinical Nutrition
5. **Lohman T, Roche AF, Martorell R, eds.** *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.
6. **Lohman T, Roche AF, Martorell R, eds.** *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.
7. **Aronne, Louise J.** “*Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks*”. Obesity Research Vol.10 Suppl.2 December 2002 105S-115S
8. **Janne Bigaard, Kirsten Frederiksen, Anne Tjønneland, Birthe Lykke Thomsen, Kim Overvad, Berit Lillenthal Heitmann and Thorkild I.A. Sorensen.** “*Body Fat and Fat-Free Mass and All-Cause Mortality*”. Obesity Research Vol. 12 No. 7 July 2004
9. **De Lorenzo Antonino, Carmela Maiolo e Gennaro D’agostino** “*La terapia dell’obesità: implicazioni cliniche di interesse medico-legale*”.
10. **Prentice È, Jebb SA.** “*Beyond body mass index limited BMI*” Obesity Rev 2001 Aug;2(3):141-7
11. **O.L.Svedensen.** “*Should measurement of body composition influence therapy for obesity?*”. Acta Diabetologica S250-S253
12. **David C. Frankenfield, MS, RD, William A. Rowe, MD, Robert N. Cooney, MD, J. Stanley Smith, MD, and Dolores Becker, MS, RD.** *Limits of Body Mass Index to Detect Obesity and Predict Body Composition.* Nutrition 17:26-30, 2001
13. **Alfredo Morabia, Alan Ross, Francois Curtin, Claude Pichard and Daniel O.Slosman.** *Relation of BMI to a dual-energy X-ray absorptiometry measure of fatness.* British Journal of Nutrition 1999; 82:49-55
14. **Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I. Ross R.** **Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference.** *Obes. Res.* 2003; 11:135-42
15. **Janssen I., Heymsfield SB., Allison DB., et al.** *Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of non abdominal, abdominal subcutaneous and visceral fat.* Am J Clin Nut. 2002; 75:683-8

16. **Micheal KB, Greenland S., Rosner BA.** *Does body mass index adequately capture the relation of body composition and body size to health outcomes?*. Am. J Epidemiol. 1998; 147:167-72
17. **Zhu Shankuan, Stanley Heshka, ZiMian Wang, Wei Shen, David B. Allison, Robert Ross and Steven B. Heymsfield.** *Combination of BMI and Waist Circumference for Identifying Cardiovascular Risk Factors in Whites.* Obesity Research Vol12 No. 4 April 2004
18. **Emad G. Kamel, Geraldine McNeill, and Marlene C. W. Van Wijk** *Usefulness of Anthropometry and DXA in Predicting Intra-Abdominal Fat in Obese Men and Women.* Obesity Research Vol.8 No. 1 Jan. 2000
19. **National Institute of Health. The practical Guide: Identification, Evaluation and treatment of Overweight and Obesity in Adults.** Bethesda, MD:NIH; 2000, pp. 1-77
20. **Lean ME, Han TS, Morrison CE.** *Waist Circumference as a measure for indicating need for weight management.* BMJ. 1995;311:158-64
21. **Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R.** **Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of corrent National Institutes of Health guidelines.** Arch Intern. Med. 2002; 162:2074-9
22. **Chris L.Arden, Ian Janssen, Robert Ross and Peter T. Katzmarzyk** **Development of health-related WC thresholds within BMI categories.** Obesity research Vol.12 No. 7 July 2004
23. **David UnFields, Paul B Higgins e Gary R Hunter.** *Assessment of body composition by air-displacement plethysmography: influence of body temperature and moisture.* Medicina Dinamica 2004, 10.1186/1476-5918-3-3
24. **Janssen I., Heymsfield SB., Allison DB., et al.** *Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of non abdominal, abdominal subcutaneous and visceral fat.* Am J Clin Nut. 2002; 75:683-8
25. **Alan C. Utter, David C. Nieman, Angela N. Ward and Diane E. Butterworth.** *Use of the leg-to-leg bioelectrical impedance method in assessing body- composition change in obese women.* American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 69, No. 4, April 1999
26. **Guang sun, Curtis R. French, Glynn R. Martin, Ban Younghusband, Roger C. Green, Yang Xie, Maria Mathews, Jane R. Barron, Donald G. Fitzpatrick, Wayne Gulliver and Hongwei Zhang.** *Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population.* American Journal of Clinical Nutrition, Vol.69, No.4, 603-607, April 1999
27. **O.L.Svedensen.** **“Should measurement of body composition influence therapy for obesity?”.** Acta Diabetologica S250-S253
28. **Eva Black, Liselotte Petersen, Martin Kreutzer, Soren Toubro, Thorkild I., A. Sorensen, Oluf Pedersen and Arne Astrup.** *Fat Mass Measured by DXA Varies with Scan Velocity.* OBESITY RESEARCH VOL. 10 NO. 2 FEBRUARY 2002.
29. **E.Diessel, T.Fuerst,C.F.Njeh, F.Tylavsky,J.Cauley, M.Dockrell and H.K.Genant.** *Evaluation of a new body composition for quality control and cross-calibration of DXA devices.* Journal of Applied Physiology 89:599-605, 2000

- 30. Frank C.Tinsley, Gersh Z.Taicher and Mark L.Heiman.** Evaluation of a Quantitative Magnetic Resonance Method for Mouse Whole Body Composition Analysis. *Obesity Research* Vol12 No.1 January 2004

## ***CAPITOLO 6 Disegno Sperimentale***

### ***6.1 Introduzione***

La seconda metà del XX secolo è stata caratterizzata da profondi cambiamenti nella dieta e negli stili di vita che hanno provocato un notevole aumento delle malattie non trasmissibili; nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo si assiste ad un aumento della prevalenza di malattie non trasmissibili e allo stesso tempo ad una riduzione dei decessi e della disabilità dovuti ad infezioni e deficit nutrizionali.

Le malattie cardiovascolari rappresentano il maggiore responsabile del carico complessivo di malattia nell'ambito delle malattie non trasmissibili.

L'OMS attualmente attribuisce alle malattie cardiovascolari (CVD) un terzo della mortalità per tutte le cause e per i DALY (anni di vita corretti per la disabilità) persi per malattie cardiovascolari nel mondo. La cardiopatia ischemica e l'ictus costituiscono le più importanti manifestazioni della malattie cardiovascolari e sono le due principali cause di morte in Italia.

La forma più comune e prevalente di aterosclerosi inizia a svilupparsi in età adolescenziale e progredisce lentamente in numerosi decenni, occludendo gradualmente il lume delle arterie; tale forma si manifesta clinicamente come ictus, angina pectoris, claudicatio intermittens, IMA, oppure in modo drammatico come morte improvvisa. Gli sforzi della ricerca clinica e di laboratorio sono volti ad una sempre migliore definizione delle cause dell'aterosclerosi mediante l'esame accurato dei fattori che promuovono e fanno evolvere tale processo.

Ricerche epidemiologiche, cliniche e sperimentali hanno coerentemente identificato i principali determinanti dell'arteriosclerosi: l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta, il diabete mellito, il sovrappeso e l'obesità. Un ruolo centrale viene attribuito ad una alimentazione non corretta. Il confronto tra popolazioni con diverse abitudini alimentari dimostra che la dieta dei paesi socio-economicamente più avanzati (dieta ipercalorica ricca in grassi saturi e zuccheri semplici e povere in grassi vegetali e fibra), interagendo con i predetti determinanti dell'arteriosclerosi, aumenta significativamente l'incidenza degli eventi

cardiovascolari nella popolazione generale. E quindi opportuno controllare ed eventualmente correggere i consumi dominanti che influenzano i livelli di questi fattori predisponenti la prevenzione non farmacologica dell'arteriosclerosi deve quindi necessariamente mirare all'acquisizione di abitudini alimentare bilanciate e corrette.

L'identificazione delle abitudini di vita che favoriscono l'insorgenza di queste patologie, soprattutto se modificabili, è l'obiettivo fondamentale di quanti operano nel settore della medicina preventiva, individuale e collettiva. La qualità e la quantità di cibo consumato quotidianamente influenza significativamente lo stato di salute della comunità. Il riconoscimento dei più comuni errori alimentari che provocano la maggior frequenza di queste malattie degenerative nella popolazione generale, è quindi di fondamentale importanza per programmare interventi preventivi validi ed efficaci.

Numerosi studi condotti su uomini affetti da ipercolesterolemia hanno mostrato che riducendo la colesterolemia diminuisce conseguentemente la morbilità e la mortalità per cardiopatia ischemica ed il tasso di progressione dell'aterosclerosi coronarica. Ciascuno di questi tre fattori di rischio può essere utilizzato da solo per individuare i gruppi di soggetti ad alto ed a basso rischio. Nel Framingham Study i livelli della colesterolemia dei maschi esaminati al di sotto dei 40 anni erano fortemente correlati allo sviluppo successivo di cardiopatia ischemica.

Da quanto detto si evince chiaramente come in ogni paziente, ma particolarmente nei pazienti ad alto rischio di sviluppare cardiopatia ischemica l'approccio terapeutico deve mirare ad una marcata riduzione della colesterolemia. La riduzione dell'ipercolesterolemia provoca una diminuzione della progressione dell'aterosclerosi. Il fondamentale ruolo della dieta e dello stile di vita nell'incidenza delle malattie cronico degenerative è concordamente accettato dalla comunità scientifica mondiale. Pertanto, attuare strategie di prevenzione modificando questi fattori permetterebbe di ridurre la mortalità e morbilità derivanti da patologie quali: obesità, diabete di tipo II, malattie cardiovascolari (CVD, Cardiovascular disease), ipertensione, ictus cerebrali, e alcune neoplasie sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo.

## **6.2 Obiettivo dello studio**

Obiettivo del nostro studio è stato quello di verificare l'efficacia di un regime dietetico ipocalorico equilibrato, secondo quanto previsto dalla Dieta Mediterranea di Riferimento (DMR), attraverso la valutazione la variazione dei parametri bioumorali, emodinamici e della composizione corporea, in particolare di massa grassa e di massa magra, in un campione omogeneo di soggetti a rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari dipendenti dal loro stato di obesità.

Ai soggetti è stata somministrato per 6 e 12 mesi un regime dietetico che prevede una ripartizione calorica simile a quella della normale DMR, con un lieve spostamento verso la quota proteica allo scopo di contrastare la perdita di massa magra invariabilmente associata al calo ponderale seguendo altri regimi dietetici ipocalorici. Particolare interesse abbiamo rivolto alla misurazione del grasso della regione addominale che rappresenta un importante fattore di rischio per la sindrome metabolica e per il rischio cardiovascolare globale.

## **6.3 Soggetti e metodi**

### *Partecipanti*

Abbiamo arruolato presso la Cattedra di Nutrizione Umana dell'Università di Tor Vergata di Roma diretto dal Prof. A. De Lorenzo 33 soggetti (18 maschi, 15 femmine; età media pari a  $45,91 \pm 13,68$  anni, BMI medio pari a  $31,74 \pm 6,34$  kg/m<sup>2</sup>) di cui 16 fumatori, 16 sedentari e 17 Ipertesi.

Tutti i partecipanti sono stati esaminati tramite anamnesi, esame obiettivo, e rilevazione della pressione arteriosa sistolica e diastolica. Sono stati studiati alcuni parametri bioumorali, quali la glicemia, il colesterolo totale, HDL, LDL, e trigliceridi, ed inoltre è stata valutata la composizione corporea con metodica antropometrica, DXA e misurazione del metabolismo basale con calorimetria indiretta. I pazienti sono stati valutati dalla stessa equipe medica all'arruolamento e per tutta la durata del follow-up. Lo studio è stato eseguito in accordo con la

Dichiarazione di Helsinki, approvato dal Comitato Etico della nostra Università. Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato scritto a partecipare allo studio dopo una completa e dettagliata spiegazione da parte dei medici.

### *Regime dietetico*

Tutti i pazienti arruolati nello studio hanno seguito in media per 12 mesi uno schema dietetico, bilanciato per l'apporto calorico secondo il metabolismo basale di ciascun paziente, misurato tramite calorimetria indiretta. La percentuale di proteine assunte giornalmente è stata calcolata tenendo conto dei valori del tessuto magro, espressi in Kg, ottenuti mediante metodica DXA.

La percentuale di carboidrati assunti giornalmente è pari al 52% mentre quella dei lipidi al 25%. Tali valori rientrano perfettamente nei range di riferimento stabiliti dai Larn per la popolazione italiana.

La dieta ipocalorica presa in esame risulta adeguata per l'apporto di ogni nutriente secondo il fabbisogno nutrizionale settimanale.

		Larn	Intake	Delta
Calcio	mg	1000	918	-82
Fosforo	mg	1000	1768	768
Potassio	mg	3100	4441	1341
Ferro	mg	18	20	2
Zinco	mg	7	17	9,8
Rame	mg	1,2	2,5	1,3
Selenio	mcg	55	78	23
Iodio	mcg	150	442	292
Tiamina	mg	0,9	1,1	0,2
Riboflavina	mg	1,3	2,0	0,7
Niacina	mg	14	31	17
Piridossina	mg	1,1	2,3	1,2
Cianocobalamina	mcg	2	6	4
Acido ascorbico	mg	60	282	222
Acido folico	mcg	200	502	302
Retinolo	mcg	600	1106	506
Calciferolo	mcg	5	9	4



### *Analisi ematiche*

I prelievi ematici e lo studio della composizione corporea sono stati eseguiti al momento dell'arruolamento (T0), a 6 mesi (T1) ed a 12 mesi (T2) di *follow-up*, sottoponendo i soggetti ad un regime dietetico ipocalorico. La dieta prevedeva l'assunzione di 2 gr di proteine per kilogrammo di massa magra al giorno, con un range variabile del quantitativo proteico, fra 15 e 20%, mantenendo per il resto la normale ripartizione della dieta mediterranea nei carboidrati, fra 55 e 60% e nei lipidi, fra 25 e 30%

La pressione arteriosa è stata presa con sfigmomanometro a mercurio per tre volte consecutive con il paziente in posizione seduta e rilassato da almeno 10 minuti.

I campioni di sangue sono stati prelevati fra le 7 e le 10 del mattino, dopo 8-14 ore di digiuno.

### *Misure antropometriche*

I parametri antropometrici sono stati misurati in accordo con i metodi standard, e ai pazienti è stato chiesto di levarsi scarpe e vestiti prima della misurazione. Il peso corporeo (kg) è stato rilevato usando una bilancia a scala (Invernizzi, Roma, Italia), con scala da 0.1 kg, mentre l'altezza (mt) è stata misurata mediante uno staturometro, con scala da 0.1 cm (Invernizzi, Roma, Italia). Le due circonferenze (addome e fianchi) sono state misurate con metro flessibile con scala da 0.5 cm. La circonferenza addominale è stata misurata all'altezza dell'ombelico, mentre la circonferenza ai fianchi è stata rilevata seguendo la linea orizzontale passante per le creste iliache. Il body mass index è stato calcolato usando la formula peso (kg)/altezza (m<sup>2</sup>).

### *Composizione Corporea*

La composizione corporea è stata eseguita con DXA (Lunar DPX). La tecnica combina una scannerizzazione completa del corpo a raggi X, una ruota interna per

calibrare il compartimento minerale osseo, e un fotone esterno lucite/alluminio per calibrare il compartimento di massa grassa. Il controllo standard di qualità e le misure di calibrazione sono state eseguite prima di testare i singoli pazienti. Ai pazienti è stato chiesto di levare i vestiti esclusi quelli intimi e le scarpe, le calze e i gioielli prima essere posizionati sul tavolo della DXA. Le riprese sono state effettuate con il soggetto in posizione supina iniziando dalla testa e muovendosi in modo rettilineo verso il basso lungo tutto il corpo fino ai piedi. I tempi medi di misurazione sono stati di 15 minuti. L'esposizione ai raggi è stata inferiore a 8 SV. Il metabolismo basale (RMR) è stato valutato con la calorimetria.

### *Indici*

Indici di rischio cardiovascolare (CVD)

TG/HDL = Triglicedi/Colesterolo HDL

LDL/HDL = Colesterolo LDL/Colesterolo HDL

CT/HDL = Colesterolo Totale/HDL

Indici corporei

Magro/Grasso totali

Magro/Grasso a livello addominale

### *Misura del metabolismo basale*

L'esame calorimetrico è stato effettuato tramite calorimetro SensorMedic 2900, California, USA. La mattina dopo una notte di riposo, a digiuno da cibi solidi e da liquidi e dopo astensione dal fumo dalla mezzanotte precedente, a soggetto sveglio ed in posizione supina da almeno 30 minuti, situato in ambiente confortevole (letto, temperatura 22 °C, umidità, arredi, musica di sottofondo rilassante e a basso volume) e in assenza di stress psicologici e fisici. I soggetti non facevano uso di farmaci o sostanze stimolanti o sedative e non avevano effettuato sforzi fisici o sport nelle 24 ore precedenti all'esame.

Per ulteriori controlli di qualità sono state utilizzate due differenti miscele certificate di ossigeno/anidride carbonica (SIAD Ltd Co, Rome, Italy). Il consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>) e la produzione di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) sono state misurate dopo un tempo adeguato di adattamento alla maschera facciale, mentre la

registrazione in Steady State è stata effettuata per 30 minuti. I gas di analisi sono stati calibrati giornalmente sia per la pressione che per la concentrazione di gas seguendo le istruzioni del produttore.

L'RMR è stato calcolato dal consumo di ossigeno e dalla produzione di anidride carbonica secondo la formula di Weir (1949) ( $RMR=1.44 \times (3.91 \times VO_2 \text{ (ml)} + 1.106 \times VCO_2 \text{ (ml)})$ ). Per il calcolo dell'RMR sono stati utilizzati solo i dati dei soggetti in apparenti condizioni di riposo (es.,  $VO_2$  e  $VCO_2$  che non variavano di più del 5% rispetto al valore medio durante i 30 minuti di misurazione)

Il software del programma ha successivamente proceduto alla stima della produzione di energia (kcal/die) e degli altri parametri derivati.

#### *Analisi statistiche*

Per i test statistici è stato utilizzato il programma SPSS (SPSS Chicago, IL). I valori descrittivi sono espressi come media $\pm$ standard (SD). La significatività delle differenze fra le medie è stata calcolata usando analisi della variabilità (One-Way Anova), corretta per paragoni multipli (Tukey test). È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0.05$ .

## 6.4 Risultati

La Tabella 1 mostra come il campione dei soggetti arruolati sia omogeneo per età, BMI; inoltre non esistono differenze significative rispetto al grasso e magro della regione addominale e nei valori dei parametri bioumorali considerati. La presenza di un campione così omogeneo (Età, Peso, BMI, Grasso, Colesterolo Totale, LDL e HDL, Trigliceridi, PS e PD) ci consente di valutare gli effetti prodotti dalla dieta assegnata.

**Tabella 1** Descrizione del campione

	Femmine (N=15)		Maschi (N=18)		
%Fumatori	44		56		
%Sedentari	31		69		
%Ipertesi	36		64		
	Media	DS	Media	DS	sig.
Età(anni)	43,40	17,23	48,00	9,87	NS
Peso (kg)	80,40	22,73	96,77	17,66	<0,05
Statura (m)	1,60	0,08	1,73	0,04	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,19	7,61	32,20	5,26	NS
Vita	87,00	13,21	104,77	17,39	0,01
Fianchi	110,08	13,37	109,54	9,39	NS
V/F	0,79	0,08	0,95	0,11	<0,001
Grasso	37,05	13,48	34,57	10,61	NS
Magro	39,42	9,29	57,93	10,31	<0,001
%Grasso	45,27	5,89	35,43	5,89	<0,001
Grasso Addominale	4,17	2,34	4,62	1,92	NS
Magro Addominale	3,67	1,43	4,90	1,90	NS
%Grasso Addominale	51,26	7,17	48,22	5,48	NS
Glicemia	92,08	23,53	98,53	12,97	NS
Colesterolo	214,69	38,53	205,29	37,27	NS
HDL	47,08	15,37	42,65	8,86	NS
LDL	146,00	45,45	134,79	35,53	NS
Trigliceridi	119,85	58,96	147,18	69,26	NS
PS	130,00	26,46	134,67	12,11	NS
PD	81,67	12,58	87,50	12,55	NS

Dalla Tabella 2 è possibile rilevare le variazioni dei parametri antropometrici, della composizione corporea e bioumorali, al controllo a 6 mesi (T1) e a 12 mesi (T2).

**Tabella 2** Follow-up a 6 e 12 mesi

	T0		T1 a 6 mesi		T2 a 12 mesi	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Peso (kg)	89,33	21,45	84,77	19,47	79,32	16,19 <sup>a</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,74	6,34	30,02	5,40	28,46	4,40 <sup>b</sup>
Grasso (kg)	35,74	11,90	29,42	11,35 <sup>c</sup>	26,62	11,40 <sup>d</sup>
Vita (cm)	95,88	17,62	93,54	20,50	90,52	12,99
Fianchi (cm)	109,81	11,30	108,52	13,94	104,15	11,21
VF	0,87	0,12	0,86	0,18	0,87	0,11
Magro (kg)	49,26	13,49	51,14	12,64	52,02	13,84
Grasso %	40,04	7,65	34,46	7,80 <sup>e</sup>	31,87	9,01 <sup>f</sup>
Grasso Addominale (kg)	4,41	2,10	3,48	1,80	2,82	1,55 <sup>g</sup>
Magro Addominale (kg)	4,33	1,78	4,15	1,27	4,10	1,38
Grasso Addominale %	49,63	6,39	43,64	8,65 <sup>h</sup>	39,01	8,36 <sup>i</sup>
MB (kcal/die)	1606	370	1606	306	1768	297
Glicemia (mg/dl)	96	18	92	12	94	28
Colesterolo (mg/dl)	209	37	185	39 <sup>l</sup>	180	23 <sup>m</sup>
HDL (mg/dl)	44	12	47	12	53	11 <sup>n</sup>
LDL (mg/dl)	140	40	118	36 <sup>o</sup>	102	33 <sup>p</sup>
Trigliceridi (mg/dl)	135	65	101	45 <sup>q</sup>	90	39 <sup>r</sup>

T0 vs T1

<sup>c</sup> p = 0,043 <sup>h</sup> p = 0,006 <sup>l</sup> p = 0,012 <sup>o</sup> p = 0,031 <sup>q</sup> p = 0,015

T0 vs T2

<sup>a</sup> p = 0,024 <sup>b</sup> p = 0,009 <sup>d</sup> p = 0,020 <sup>e</sup> p = 0,010 <sup>f</sup> p = 0,003 <sup>g</sup> p = 0,022 <sup>i</sup> p < 0,001 <sup>m</sup> p = 0,011 <sup>n</sup> p = 0,025

<sup>p</sup> p = 0,002 <sup>r</sup> p = 0,009

I dati antropometrici hanno mostrato i seguenti risultati tra T0 e T2:

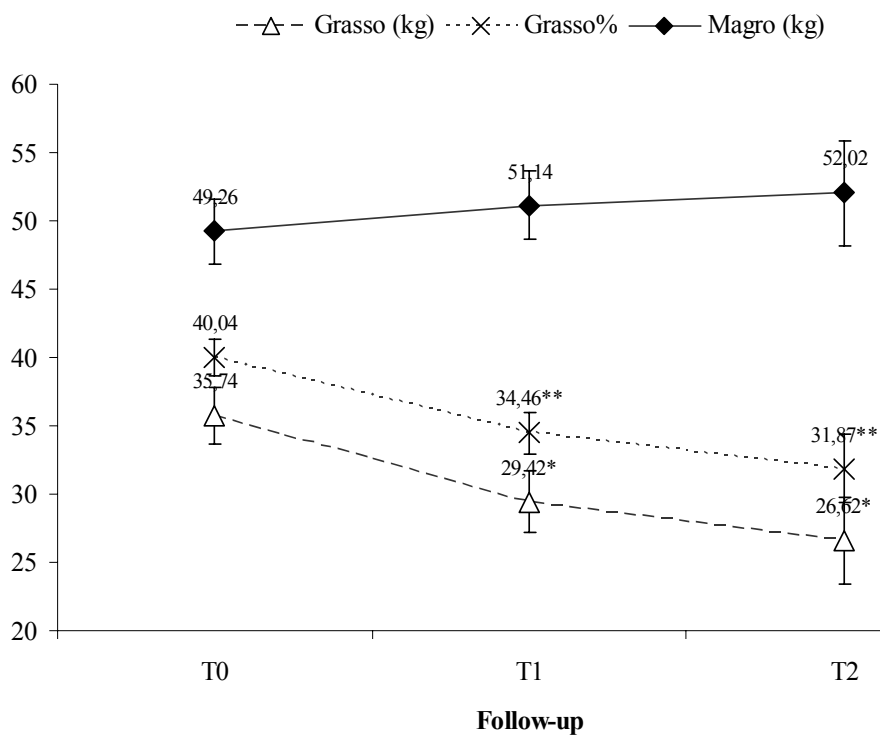
- Un calo ponderale medio significativo (p=0,024) pari a -10 kg (da 89,33 a 79,32 kg)

- Una riduzione media significativa ( $p=0,009$ ) del BMI pari a  $-3,28 \text{ kg/m}^2$  (da  $31,74$  a  $28,46 \text{ kg/m}^2$ )

Mentre non sono state riscontrate variazioni significative delle circonferenze Vita (V), Fianchi (F) e del rapporto VF.

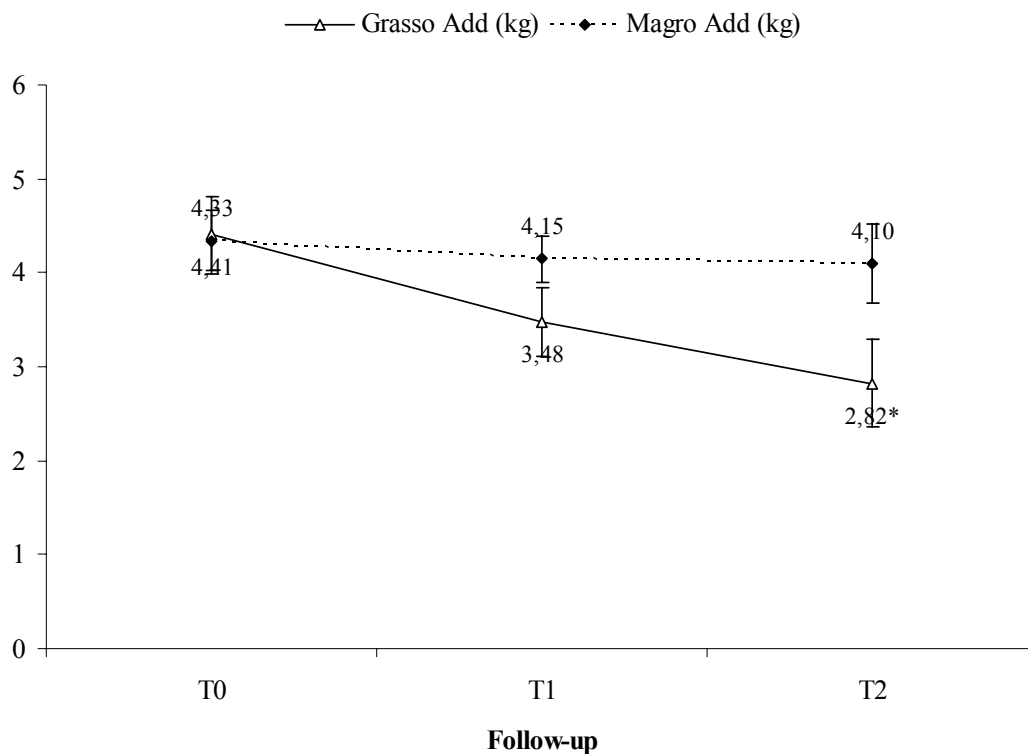
L'analisi della composizione corporea eseguita con DXA ha rilevato (Figura 1):

- Una riduzione media significativa del grasso totale corporeo tra T0 e T1 ( $p=0,043$ ) pari a  $-6,31 \text{ kg}$  (da  $35,74$  a  $29,42 \text{ kg}$ ) e tra T0 e T2 ( $p=0,020$ ) pari a  $-9,12 \text{ kg}$  (da  $35,74$  a  $26,62 \text{ kg}$ )
- Una riduzione media significativa del grasso percentuale, espresso rispetto al peso corporeo, tra T0 e T1 ( $p=0,010$ ) pari a  $-5,58$  (da  $40,04$  a  $34,46$ ) e tra T0 e T2 ( $p=0,003$ ) pari a  $-9,12$  (da  $40,04$  a  $31,87$ ).



**Figura 1** Andamento del grasso e magro corporeo (\* $p < 0,05$  \*\* $p \leq 0,01$ )

Nella Figura 1 è ben visibile il progressivo decremento del grasso totale (rappresentato sia in kg, sia in percentuale ed il contemporaneo aumento della massa magra.

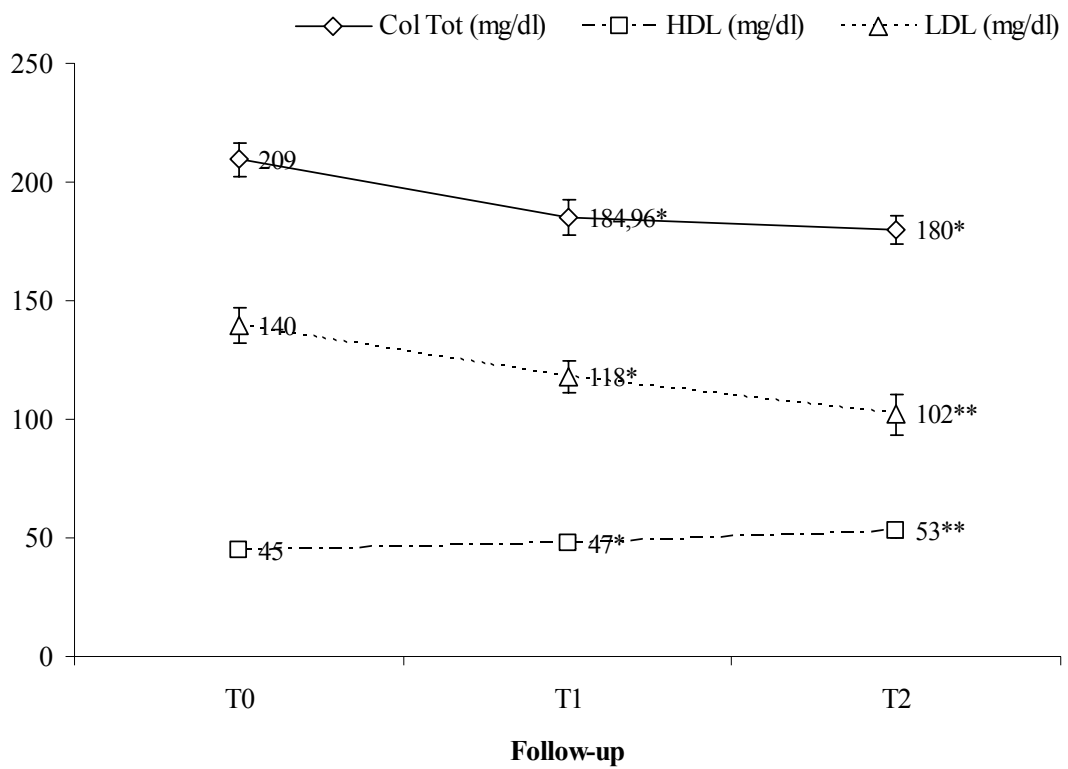


**Figura 2** Andamento del magro e del grasso a livello addominale (\* $p < 0,05$ )

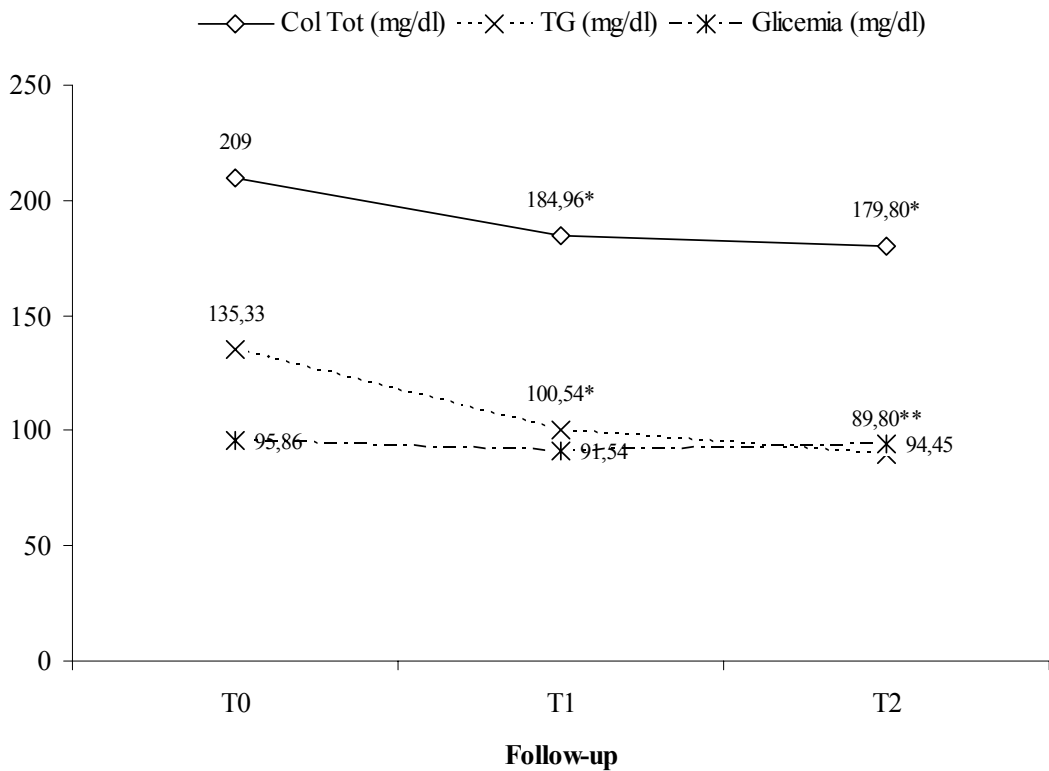
In particolare nella regione addominale si osserva (Figura 2):

- Una riduzione media significativa del grasso addominale tra T0 e T2 ( $p=0,022$ ) pari a -1,59 kg (da 4,41 a 2,82kg).
- Una riduzione media significativa del grasso percentuale addominale, tra T0 e T1 ( $p=0,006$ ) pari a -5,99 (da 49,63 a 43,64) e tra T0 e T2 ( $p<0,001$ ) pari a -10,62 (da 49,63 a 39,01).

Non sono invece state osservate variazioni significative del magro. Lo studio del metabolismo basale non ha fornito differenze significative a tra T0 e T1 e T2.



**Figura 3** Andamento del colesterolo totale, HDL e LDL (\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ )



**Figura 4** Andamento del Colesterolo Totale, Trigliceridi (TG) e Glicemia



Come mostrato nelle Figure 3 e 4 i dati ematochimici hanno fornito i seguenti risultati:

- Una riduzione media significativa del Colesterolo totale, tra T0 e T1 (p=0,012) pari a -24 mg/dl (da 209 a 185 mg/dl) e tra T0 e T2 (p=0,011) pari a -30 mg/dl (da 209 mg/dl a 180 mg/dl).
- Una riduzione media significativa del Colesterolo LDL, tra T0 e T1 (p=0,031) pari a -22 mg/dl (da 140 mg/dl a 118 mg/dl) e tra T0 e T2 (p=0,002) pari a -38 mg/dl (da 140 mg/dl a 102 mg/dl).
- Una riduzione media significativa dei Trigliceridi, tra T0 e T1 (p=0,015) pari a -35 mg/dl (da 135 mg/dl a 101 mg/dl) e tra T0 e T2 (p=0,009) pari a -45 mg/dl (da 135 mg/dl a 90 mg/dl).
- Un incremento medio significativo del Colesterolo HDL, tra T0 e T2 (p=0,025) pari a +9 mg/dl (da 44 mg/dl a 53 mg/dl).

Mentre non sono state osservate variazioni significative della livello glicemico.

Inoltre con i dati ottenuti abbiamo calcolato i seguenti indici di rischi (CVD) TG/HDL (Triglicedi/Colesterolo HDL), LDL/HDL e CT/HDL (Colesterolo Totale/HDL) (1-5), ed abbiamo osservato la riduzione di tali indici a T1 e T2 rispetto a T0 (Tabella 3).

	T0		T1 a 6 mesi		T2 a 12 mesi	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
TG/HDL	3,46	2,33	2,29	1,22 <sup>a</sup>	1,76	0,92 <sup>b</sup>
LDL/HDL	3,48	1,58	2,61	0,91 <sup>c</sup>	2,06	0,87 <sup>d</sup>
CT/HDL	5,13	1,90	4,06	1,01 <sup>e</sup>	3,57	0,98 <sup>f</sup>

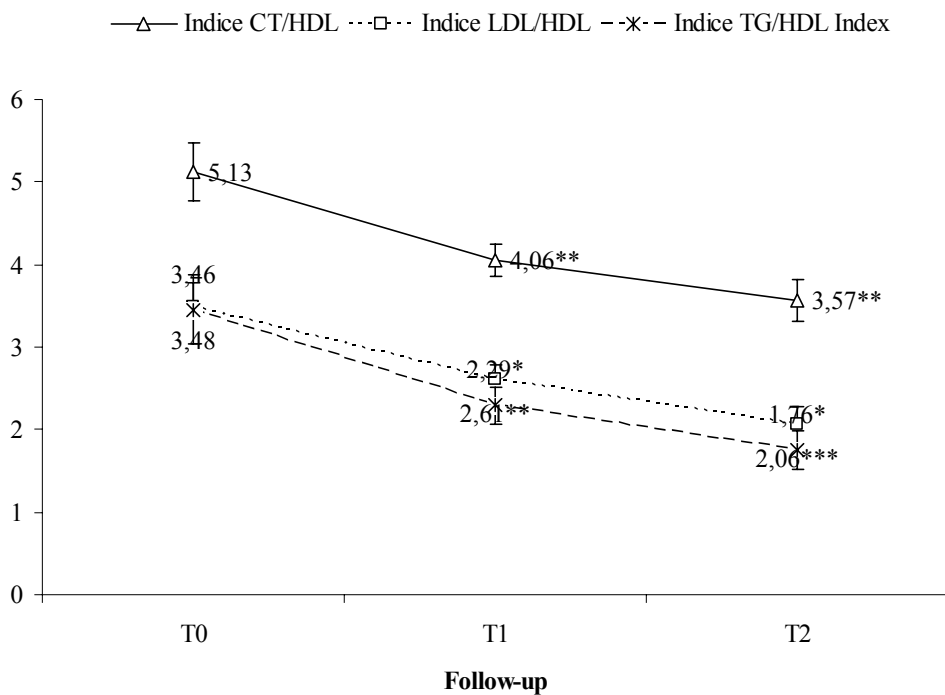
**Tabella 3** Indici di rischio cardiovascolare (CVD)

<sup>a</sup> p = 0,012 <sup>b</sup> p = 0,003 <sup>c</sup> p = 0,009 <sup>d</sup> p < 0,001 <sup>e</sup> p = 0,006 <sup>f</sup> p = 0,003

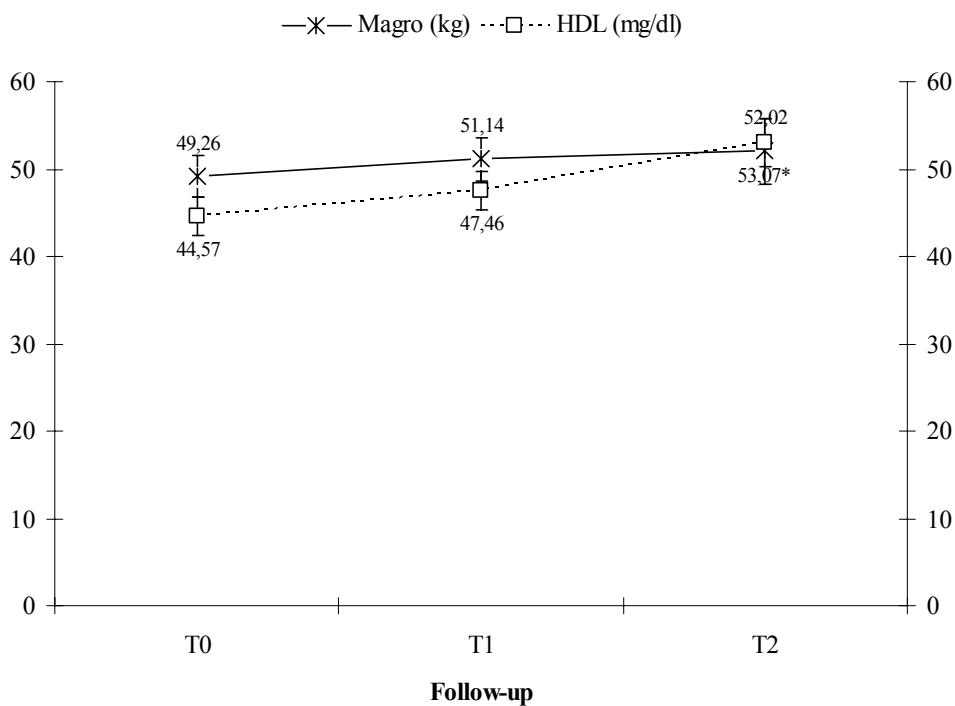
Come mostrato (Figura 5) abbiamo osservato:

- Una riduzione media significativa del indice TG/HDL, tra T0 e T1 (p=0,012) pari a -1,16 (da 3,46 a 2,29) e tra T0 e T2 (p=0,003) pari a -1,7 (da 3,46 a 1,76).
- Una riduzione media significativa del indice LDL/HDL, tra T0 e T1 (p=0,009) pari a -1,16 (da 3,48 a 2,61) e tra T0 e T2 (p<0,001) pari a -1,7 (da 3,48 a 2,06).

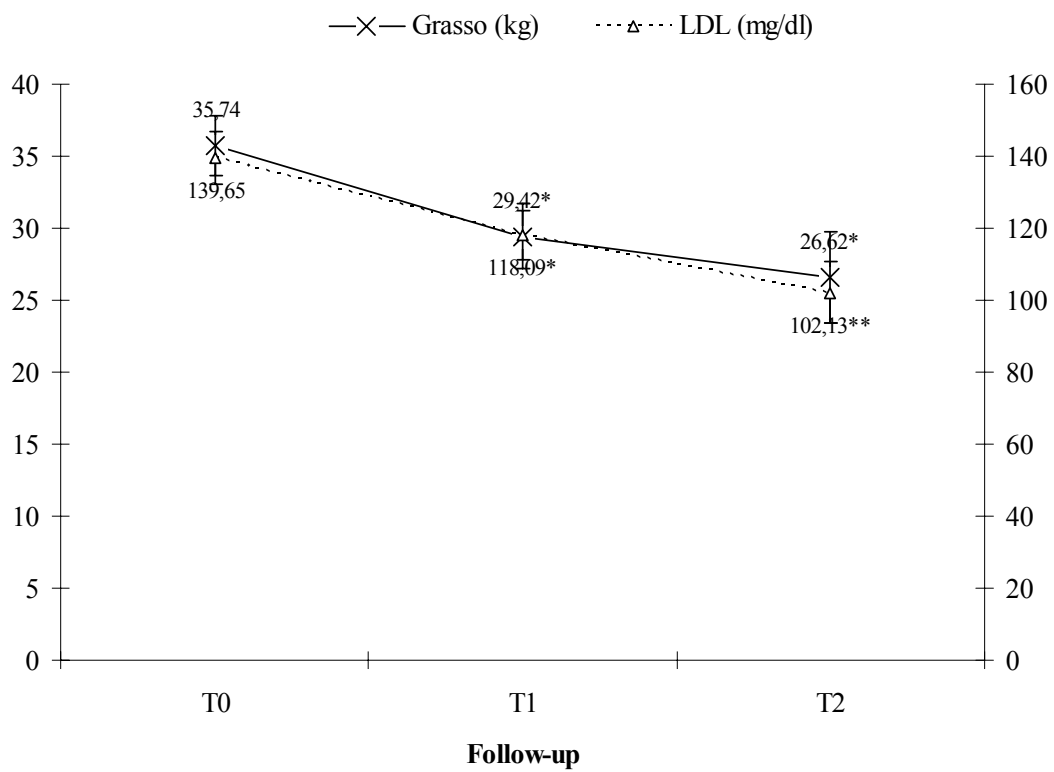
- Una riduzione media significativa del indice CT/HDL, tra T0 e T1 ( $p=0,006$ ) pari a -1,16 (da 5,13 a 4,06) e tra T0 e T2 ( $p=0,003$ ) pari a -1,7 (da 5,13 a 3,57).



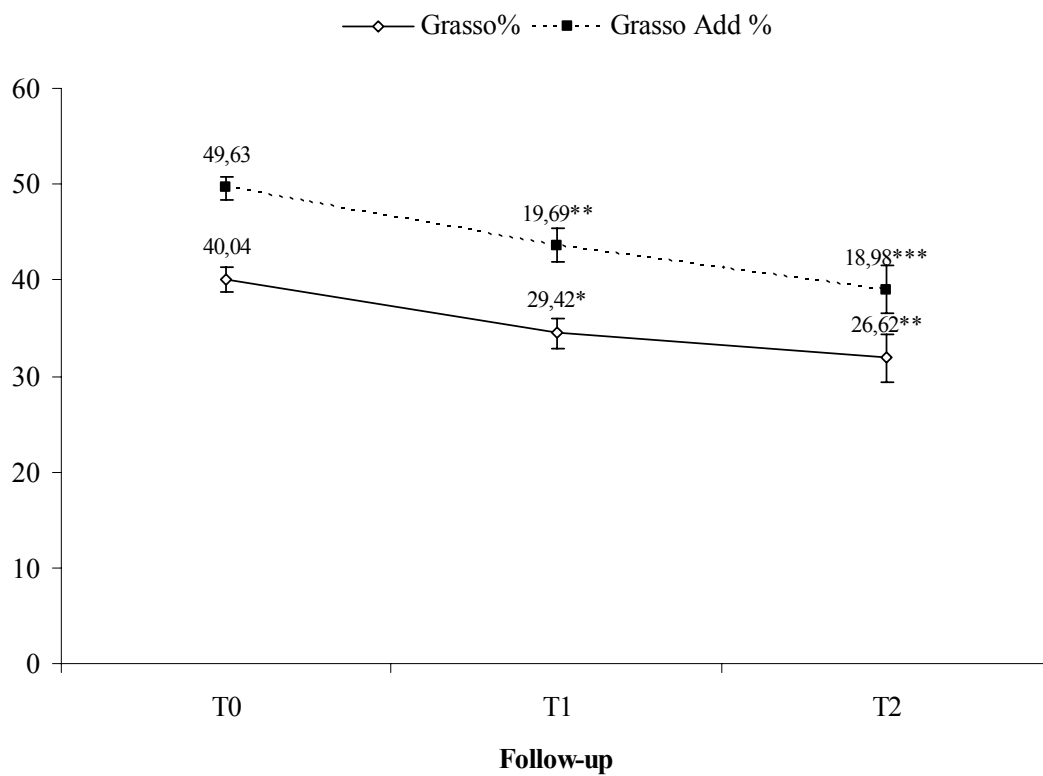
**Figura 5** Andamento degli indici di rischio cardiovascolare (CVD) (\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$ )



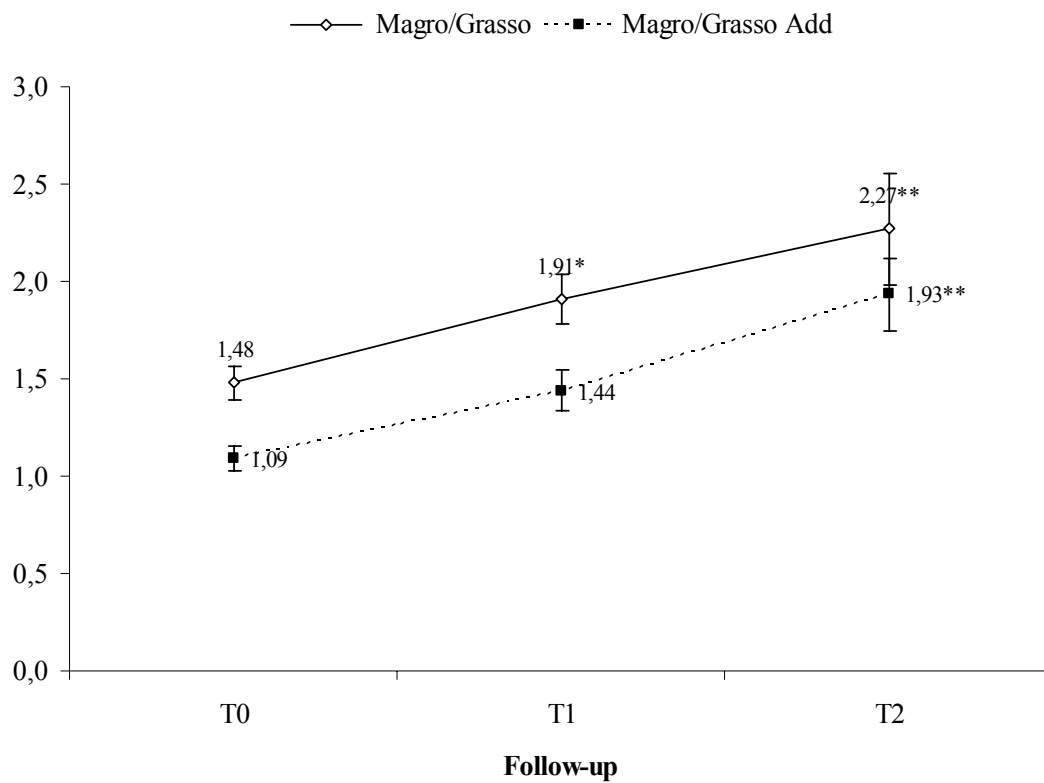
**Figura 4** Confronto tra andamento del magro e del HDL (\*  $p < 0,05$ )



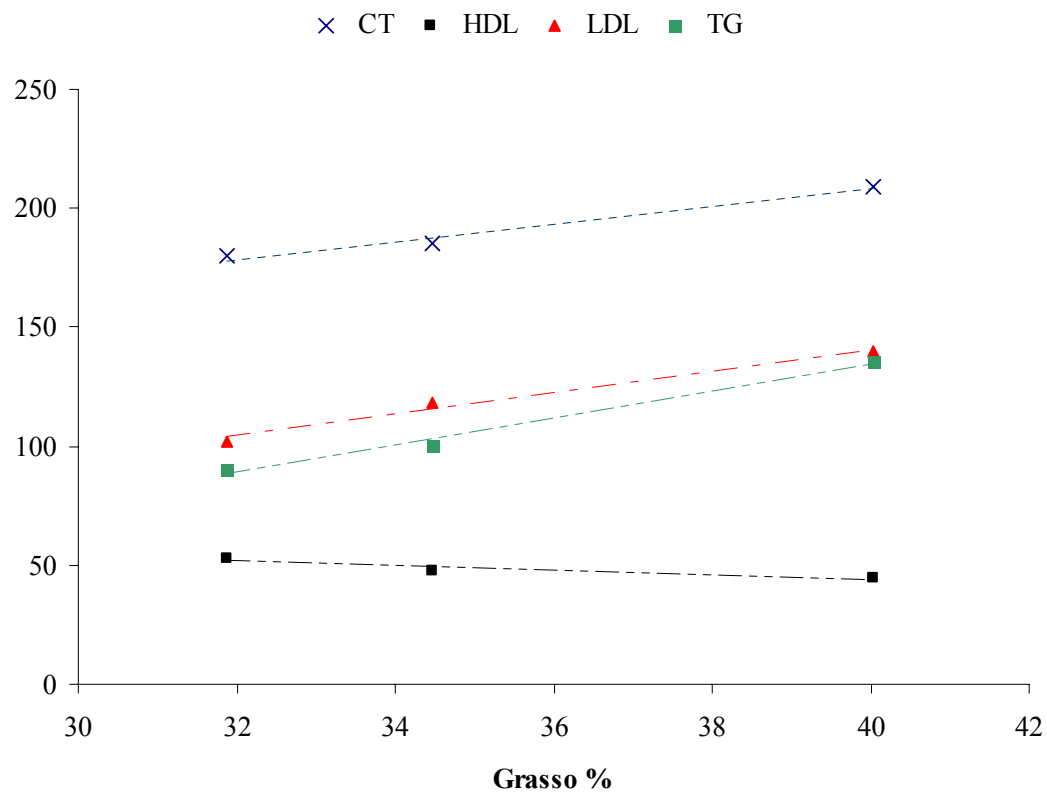
**Figura 7** Confronto tra andamento del grasso e del LDL (\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ )



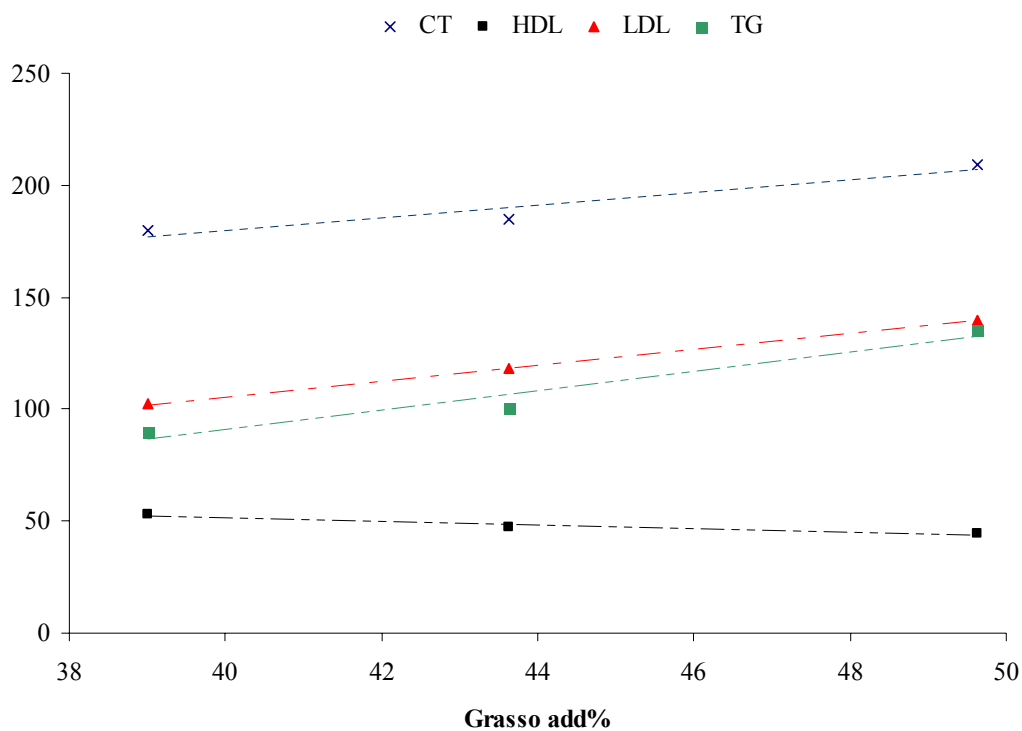
**Figura 8** Confronto tra andamento della percentuale del grasso corporeo e addominale (\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$ )



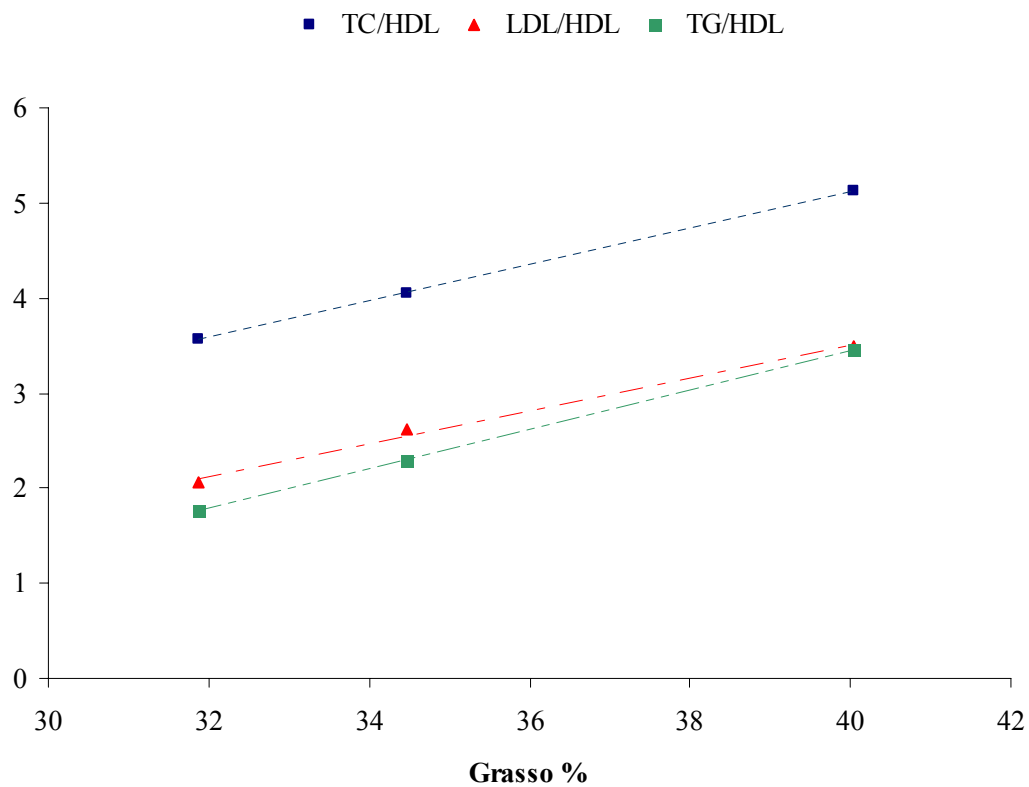
**Figura 9** Confronto tra andamento dell'indice corporeo e addominale (\*p < 0,05 \*\*p < 0,001)



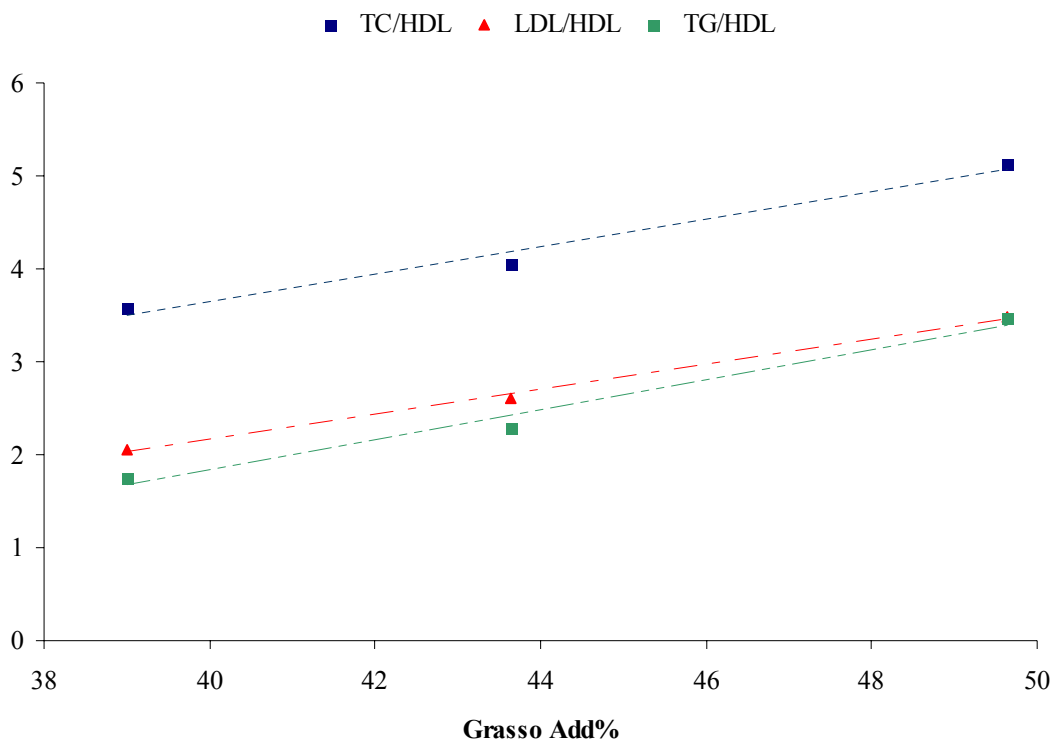
**Figura 10** Andamento del grasso percentuale rispetto al profilo lipidico



**Figura 11** Andamento del grasso percentuale addominale rispetto al profilo lipidico



**Figura 12** Andamento del grasso percentuale rispetto con gli indici di rischio (CVD)



**Figura 13** Andamento del grasso percentuale addominale rispetto con gli indici di rischio (CVD)

### **6.5 Discussione**

Un recente studio longitudinale a 12 mesi ha evidenziato che regimi dietetici controllati (Atkins, Ornish, Weight Watchers, e Zone Diets) inducono non solo la riduzione del peso corporeo ma anche del rischio cardiovascolare (6).

Poiché nelle malattie cardiovascolari esiste un tempo di latenza tra l'esposizione a fattori di rischio e la successiva comparsa della malattia, i tassi di mortalità che si osservano attualmente sono la conseguenza di un'esposizione precedente a fattori di rischio comportamentali quali una nutrizione impropria, una insufficiente attività fisica, consumo di tabacco. Fattori biologici come il soprappeso l'obesità centrale, l'ipertensione, il diabete sono quelli che maggiormente contribuiscono all'aumento del rischio cardiovascolare. Un elevato apporto di acidi grassi saturi, sale e carboidrati raffinati, e un basso consumo di frutta e verdura sono abitudini alimentari non sane; il consumo di frutta, verdura, pesce e olio di pesce (acido eicosapentanoico e decosaesanoico) e cibi ricchi di acido linoleico e potassio,

così come l'attività fisica è una assunzione moderata di alcol sono condizioni per le quali esistono evidenze scientifiche a favore del loro effetto positivo nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. In particolare la relazione tra grassi contenuti nella dieta e coronaropatia è stata ampiamente studiata con studi osservazionali, Trial Clinici e studi metabolici condotti su diverse popolazioni. L'assunzione di grassi con la dieta influenza fortemente il rischio di malattie cardiovascolari quali coronaropatia e ictus attraverso effetti su i lipidi ematici, trombosi, pressione arteriosa, funzione arteriosa endoteliale, flogosi. Tuttavia, la composizione qualitativa dei grassi nella dieta gioca un ruolo significativo nella modificazione del rischio. Gli acidi grassi saturi aumentano il colesterolo totale e quello associato alle lipoproteine a bassa densità (LDL). L'evidenza dimostra che l'assunzione di acidi grassi saturi è direttamente associata al rischio cardiovascolare. Per ridurre l'incidenza della cardiopatia coronarica, l'obiettivo consiste nella riduzione del consumo di acidi grassi saturi a valori < 10% dell'introito energetico e < 7% per i gruppi di soggetti ad alto rischio. (7)

I sostituti più efficaci dei grassi saturi sono i grassi polinsaturi e in modo particolare l'acido linoleico. Sostituendo gli acidi grassi saturi sia con gli acidi grassi monoinsaturi sia con gli acidi polinsaturi in studi metabolici si è ottenuta una riduzione del colesterolo plasmatico totale e LDL.

Da quanto detto si evince come la restrizione di determinati acidi grassi assume un significato sempre più importante al fine di assicurare la salute cardiovascolare.

Recenti studi (8,9) epidemiologici hanno dimostrato il possibile ruolo protettivo del pesce nei confronti delle malattie cardiovascolari ed in particolare della cardiopatia ischemica. Ciò è dovuto all'azione antitrombotica degli acidi grassi della serie omega-3 presenti nel pesce che hanno un'azione diretta su alcuni fattori della coagulazione (fibrinogeno, trombossano, prostaciline) e sull'aggregazione piastrinica. Numerosi Trial hanno dimostrato che le fibre riducono il colesterolo totale LDL. Infatti si è riscontrata una minore frequenza di alcune malattie metaboliche e dell'apparato gastroenterico in popolazioni che ingeriscono regolarmente una certa quantità di fibra alimentare. Oggi si ritiene che cibi ad elevato contenuto in carboidrati complessi e fibra proteggono dalla stipsi, dalla diverticolosi intestinale, dal diabete mellito e dall'iperlipidemia. Ciò è dovuto alle caratteristiche

chimico- fisiche delle fibre: alcuni loro componenti come i polisaccaridi non cellulosici prolungano il tempo di svuotamento gastrico, riducono l'assorbimento di glucosio e di colesterolo, interagendo probabilmente con il circolo entero-epatico degli acidi biliari; altri componenti come la cellulosa e la lignina riducono il tempo di transito intestinale, aumentano la massa fecale apportando benefici nella stipsi e nella diverticolosi (8,9).

Le recenti raccomandazioni dietetiche dell'international task force per la prevenzione della malattia cardiovascolare possono essere riassunte nei seguenti punti:

- Correzione del sovrappeso corporeo, quando presente
- Limitazione dell'assunzione di grassi saturi al di sotto del 10% del contenuto energetico totale giornaliero
- Mantenere il consumo totale di grassi entro il 30% del valore energetico della razione alimentare
- Riduzione del colesterolo alimentare a meno di 300 mg/die
- Privilegiare il consumo di grassi monoinsaturi (olio di oliva) e polinsaturi (grassi vegetali)
- Ridurre il consumo di carboidrati semplici ed aumentare il consumo dei carboidrati complessi
- Assumere una dieta ricca di frutta, verdure, cereali, legumi, alimenti ricchi in fibra
- Moderare il consumo di alcool e sale.

La dieta mediterranea è caratterizzata da tutte le componenti sopra descritte.

I benefici della dieta mediterranea associata ad una adeguata attività fisica consistono in una riduzione dell'incidenza delle malattie cardiovascolari. Anche il nostro studio avvalorava i benefici effetti della dieta mediterranea sul miglioramento del profilo lipidico e della distribuzione del grasso corporeo.

Abbiamo già riportato tutti i dati concernenti l'andamento degli esami ematochimici presi in considerazione, e le variazioni del grasso corporeo totale, addominale e del magro corporeo, ma esaminiamo ora i dati interessanti emersi dal



confronto tra le variazioni del profilo lipidico e le modificazioni della composizione corporea nei soggetti esaminati.

La Figura 6 mostra chiaramente come ad una progressiva elevazione dei valori dell'HDL corrisponde un graduale incremento della massa magra misurata a T1 ed a T2.

La Figura 7 mostra, invece, come la riduzione dei valori dell'LDL sia strettamente correlata alla riduzione del grasso corporeo sia in Kg sia in percentuale.

Tale correlazione è ben visibile (Figura 8) sia per quanto riguarda il grasso corporeo totale sia per quello addominale che è quello ormai ritenuto più importante ai fini della valutazione del rischio cardiovascolare.

Ancora meglio nella Figura 9 è mostrato l'andamento parallelo dell'indice corporeo e di quello addominale: entrambi mostrano chiaramente un trend in decremento durante il trattamento.

## ***6.6 Conclusioni***

In conclusione, il nostro lavoro (Figura 10 e 11) ha mostrato come, durante il trattamento dietetico, si sia verificata nei soggetti studiati una riduzione del grasso corporeo totale e di quello addominale contemporaneamente ad una modificazione favorevole del profilo lipidico (riduzione del col tot, del col. LDL, dei trigliceridi ed un aumento dell'HDL) che è ormai l'obiettivo comune di quanti operano per ridurre l'incidenza della malattia cardiovascolare.

Quanto ricavato dal nostro lavoro è un'ulteriore conferma che l'assunzione continua di una dieta equilibrata quale quella mediterranea produce effetti benefici sulle modificazioni della composizione corporea (riduzione del grasso addominale) contemporaneamente ad un'innalzamento dell'HDL entrambi fattori implicati nella comparsa della sindrome metabolica e nella comparsa della malattia cardiovascolare.

Inoltre, particolare attenzione abbiamo rivolto al confronto tra l'andamento del grasso addominale e quello degli indici di rischio cardiovascolare calcolati. Come si vede nella Figura 12 e 13 con la progressiva riduzione del grasso corporeo totale ed addominale vi è una consensuale riduzione di tutti gli indici di rischio cardiovascolare calcolati.

In ultimo, assai interessante ci è sembrata la misurazione dell'indice corporeo e di quello addominale in quanto il loro decremento ai tempi T1 e T2 è il segno della riduzione della massa grassa e dell'aumento della massa magra in tutti i soggetti. Tale indice, in effetti subisce un aumento solo in caso di aumento del numeratore o riduzione del denominatore ed in entrambi i casi è la spia di un miglioramento dello stato nutrizionale; potrebbe, quindi, avere un ruolo come possibile indicatore precoce di rischio cardiovascolare.

Questo permetterebbe di definire una strategia alternativa o complementare a quella farmaceutica che permetterebbe di monitorare e controllare il rischio cardiovascolare con una conseguente risparmio di risorse, che comporterebbe quindi una riduzione delle spese sanitarie, solo suggerendo ai pazienti un miglior stile di vita, che rispecchia lo stile di vita mediterraneo.

## 5.7 Bibliografia

1. **Jeppesen J, Facchini FS, Reaven GM**, Individuals with high total cholesterol/HDL-cholesterol ratios are insulin resistant. *Journal of Internal Medicine* 1998; 243: 293-298
2. **Gimeno-Orna JA, Faure-Nogueras E, Sancho-Serrano MA**, Usefulness of total cholesterol/HDL-cholesterol ratio in the management of diabetic dyslipidaemia. *Diabetic Medicine* 2004; 22: 26-31
3. **Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, Laporte F, Foulon T, Halimi S**, Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care* 2000; 23 (11): 1679-1685.
4. **Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Chrysohou C, Toutouza M, Stefanadis CI, Toutouzas**, Importance of LDL/HDL cholesterol ratio as a predictor for coronary heart disease events in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a 15-year follow-up (1987-2002). *Curr Med Res Opin.* 2003; 19: 89-94
5. **Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Bergeron E, Dagenais GR, Despres JP**, Total cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2001; 161 (22): 2685-2692
6. **Michael L. Dansinger, MD, John Augustin Gleason, MS, John L. Griffith, PhD, Harry P. Selker, MD, MSPH, Ernst J. Schaefer, MD.** *Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction A Randomized Trial JAMA, January 5, 2005—Vol 293, No. 1*
7. **Parodi E, De Lorenzo A**, *Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases, Geneva, WHO Technical Report Series, 2003 n 916*
8. **Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Chiuchiù MP, Verducci G, Fruttini D** “Dietary studies on two rural Italian population groups of the Seven Countries Study 3 Trend of food and nutrient intake from 1960 to 1991. *Eur J Clin Nutr* 1999 58: 854-860
9. **De Lorenzo A, Alberti A, Andreoli A, Iacopino L, Serranò P, Perriello G.** “Food habits in a southern Italian town (Nicotera) in 1960 and 1996: still a reference Italian Mediterranean diet?” *2001 Jun;14(3):121-5*

## **Effects of diet on cardiovascular disease risk reduction**

### **Background**

Many epidemiological studies provide a clear evidence that hypercholesterolemia is associated with hypertension, cardiovascular disease risk.

Consequently hypercholesterolemia should have treated with any cholesterol levels lowering agent in order to improve morbidity and mortality.

Our objective was to assess the effect of diet on cardiovascular disease risk reduction.

### **Patients and Methods**

Our study group consisted of 33 obese patients, 15 women and 18 men means: age  $45,91 \pm 13,68$  years, BMI  $31,74 \pm 6,34$  kg/m<sup>2</sup>, and 16 Smokers, 16 sedentary e 17 hypertensive. We analysed anthropometric variables, body composition by Dual X-ray Absorptiometry, resting metabolic rate (RMR) by indirect calorimetry and bioumoral variables.

### **Results**

After the 6 (T1) and 12 months (T2) at baseline (T0), there was observed a significant decrease of fat , abdominal fat, LDL, TC , TG, and cardiovascular risk index (TG/HDL, LDL/HDL e CT/HDL). Lean, Resting Metabolic Rate and HDL did not show any statistical difference

### **Conclusion**

The results of ours study suggest that the diet and healthful lifestyle is associated with reduced cardiovascular disease risk.

keys words: Obesity, Diet, Cardiovascular Disease, hypercholesterolemia

## **Effetti della dieta sulla riduzione del rischio cardiovascolare**

### **Introduzione**

Molti studi epidemiologici hanno provveduto a chiarire che l'ipercolesterolemia è associata con l'ipertensione e il rischio dell'insorgenza di malattie cardiovascolari.

Di conseguenza il trattamento dell'ipercolesterolemia agendo su i livelli di colesterolo comporta una riduzione della morbilità e della mortalità.

L'obiettivo del nostro studio è stato indagare su gli effetti della dieta nella riduzione del rischio cardiovascolare.

### **Pazienti e metodi**

Our study group consisted of 33 obese patients, 15 women and 18 men means: age  $45,91 \pm 13,68$  years, BMI  $31,74 \pm 6,34$  kg/m<sup>2</sup>, and 16 Smokers, 16 sedentary e 17 hypertensive.

Sono state misurate le variabili antropometriche, la composizione corporea con DXA, Metabolismo Basale con calorimetria indiretta indirect and parametri bioumorali.

### **Resultati**

Dopo 6 (T1) e 12 mesi (T2) dal basale (T0), sono state osservate delle riduzioni significative del grasso, grasso addominale, LDL, CT, TG, e indici di rischio cardiovascolare (TG/HDL, LDL/HDL e TC/HDL). Mentre Magro, MB e HDL non hanno mostrato delle differenze significative.

### **Conclusioni**

I risultati del nostro lavoro suggeriscono che la dieta e un corretto stile di vita possano ridurre l'insorgenza di rischio cardiovascolare.

parole chiave: Obesità, Dieta, Malattie Cardiovascolari, ipercolesterolemia