



ITEM

ITEMIDELLANUTRIZIONE

Sovrappeso e Obesità

Nuovi scenari
dell'epidemiologia dell'obesità
nell'ultimo ventennio



ISTITUTO DANONE

Nutrizione e salute



Sovrappeso e Obesità

Nuovi scenari
dell'epidemiologia dell'obesità
nell'ultimo ventennio





Edizione limitata e riservata. Esemplare fuori commercio, distribuito da Fondazione Istituto Danone.

FONDAZIONE ISTITUTO DANONE



L'Istituto Danone Italia nasce il 30 novembre 1991 con l'obiettivo di rappresentare un interlocutore sui complessi temi della nutrizione umana.

Negli anni, l'Istituto ha portato avanti studi scientifici e importanti iniziative di formazione e informazione per i professionisti della salute, in particolare per i medici (pediatri, dietologi, nutrizionisti e geriatri).

Dal 19 gennaio 2011, l'Istituto Danone Italia ha assunto lo status di Fondazione, rinforzando in questo modo la propria totale indipendenza da Danone Italia.

Oggi si conferma voce autorevole nella diffusione della cultura dell'alimentazione legata alla salute, dal bambino all'anziano, sia per gli specialisti del settore, considerati mediatori fondamentali tra il sapere scientifico e la sua trasmissione ai pazienti, sia per il grande pubblico.

GLI OBIETTIVI DELLA FONDAZIONE ISTITUTO DANONE:

Conoscere – favorire la ricerca nutrizionale attraverso lo sviluppo di progetti innovativi oppure finanziando ricerche promosse dal mondo accademico.

Far conoscere – diffondere le conoscenze in campo nutrizionale attraverso attività editoriali, congressuali, campagne di formazione e pubblicazioni specialistiche declinate a seconda del target di riferimento, sia esso un pubblico di operatori sanitari o di non specialisti che si accostano per interesse personale alla materia.

La Fondazione Istituto Danone Italia fa parte della rete internazionale degli Istituti Danone, presenti in altri 17 Paesi in tutto il mondo.

Il network coinvolge oltre 220 importanti esperti appartenenti alle discipline più diverse (nutrizione in generale, nutrizione clinica, scienza dell'alimentazione, fisiologia, microbiologia, tossicologia, pediatria, endocrinologia, medicina interna, genetica, sociologia e psicologia).

Nel Comitato Scientifico italiano sono stati chiamati, tra i massimi esperti nazionali, i professori Lorenzo Morelli (Presidente), Annamaria Castellazzi (Vicepresidente), Andrea Ghiselli, Michelangelo Giampietro, Francesco Landi, Federico Mereta, Enrica Riva e Mariangela Rondanelli.

SOVRAPPESO E OBESITÀ

Nuovi scenari dell'epidemiologia dell'obesità nell'ultimo ventennio

A CURA DI:

Prof. Mariangela Rondanelli, MD, PhD

Professore Associato in Scienze e Tecniche Dietetiche Applicate,
Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Responsabile Unità Endocrino-Nutrizionale,
Azienda di Servizi alla Persona, Polo Universitario Geriatrico, Università degli Studi di Pavia

Prof. Annamaria Castellazzi, PhD

Professore aggregato di Patologia clinica ed Immunologia
Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche
Università degli Studi di Pavia

CON LA COLLABORAZIONE DI:

Chiara Bologna

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Azienda di Servizi alla Persona, Università degli Studi di Pavia

Milena Faliva

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Azienda di Servizi alla Persona, Università degli Studi di Pavia

Michelangelo Giampietro

Specialista in Medicina dello Sport e in Scienza dell'Alimentazione,
Servizio di Medicina dello Sport ASL Viterbo, Medico Federale della Federazione Italiana Bocce

Antonio Isu

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Azienda di Servizi alla Persona, Università degli Studi di Pavia

Rachele Manca

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Azienda di Servizi alla Persona, Università degli Studi di Pavia

Alessandra Miccono

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Azienda di Servizi alla Persona, Università degli Studi di Pavia

Maurizio Naso

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Azienda di Servizi alla Persona, Università degli Studi di Pavia

Mara Nichetti

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Azienda di Servizi alla Persona, Università degli Studi di Pavia

Simone Perna

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Azienda di Servizi alla Persona, Università degli Studi di Pavia

Gabriella Peroni

Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Scienza dell'Alimentazione,
Azienda di Servizi alla Persona, Università degli Studi di Pavia

Piercarlo Salari

Pediatra Nutrizionista a Milano

Michele Sculati

Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione, Dottore di Ricerca in Sanità Pubblica

Sara Carlotta Tagliacarne

Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche,
Università degli Studi di Pavia

Chiara Valsecchi

Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche,
Università degli Studi di Pavia

INTRODUZIONE

L'obesità è stata definita come una malattia, classificata con uno specifico codice secondo la classificazione internazionale delle patologie, già dal 1940, ma la sua prevalenza e la complessità delle sue conseguenze per la salute sono radicalmente e costantemente cambiate nel tempo.

Oggi l'obesità rappresenta una grave emergenza sanitaria che negli ultimi anni ha cambiato il suo modo di proporsi interessando un numero sempre più elevato di soggetti non più prevalentemente i Paesi sviluppati, ma anche i Paesi in via di sviluppo ed interessando anche fasce di popolazione che fino a qualche anno fa avevano una bassa prevalenza di manifestazione di questa patologia: stiamo parlando della popolazione anziana. Aumentando l'aspettativa di vita e quindi il numero di soggetti nella terza età è aumentata anche la prevalenza di obesità in questa fascia di popolazione particolarmente fragile e che necessita quindi di strumenti specifici per la diagnosi ed approcci terapeutici mirati età-correlati. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nei Paesi sviluppati l'obesità è uno dei 10 principali fattori di rischio per la salute; in particolare in Europa l'OMS riporta come sovrappeso e obesità siano responsabili di circa l'80% dei casi di diabete di tipo 2, del 35% delle cardiopatie ischemiche e del 55% della malattia ipertensiva tra gli adulti, causando ogni anno oltre 1 milione di morti e 12 milioni di anni vita trascorsi in cattive condizioni di salute (World Health Organization. Regional Office for Europe. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. (Ed.). *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Summary 2007*. Edizione italiana a cura del Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) e della Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) (2008). Nel nostro Paese, uno studio dell'Istituto Superiore di Sanità condotto nel 2013 (Minelli G, Manno V, Minardi V, Lombardo FL. La mortalità per obesità in Italia. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore della Sanità, Roma. Giugno 2013. www.epicentro.it) ha descritto l'andamento della mortalità per obesità in Italia negli ultimi 30 anni utilizzando le informazioni sulle cause multiple di decesso e l'associazione fra obesità e altre patologie. Lo studio ha utilizzato due fonti di dati ISTAT: il database ufficiale delle cause di morte ISTAT (MDB), disponibile dal 1980 fino al 2009 (esclusi gli anni 2004 e 2005 non codificati dall'ISTAT) e i dati sulla mortalità legata a cause multiple di decesso raccolti dal 1995 (dati disponibili degli anni 2000, 2001, 2002 e 2006). Dallo studio è emerso che in Italia, dal 1980 al 2009, il tasso standardizzato di mortalità per obesità è cresciuto da 0,074 a 1,239, mostrando un incremento di 17,6 volte. Le Regioni con numero di decessi per obesità significativamente maggiori degli attesi sono: Lazio, Abruzzo, Molise, Campania e Sicilia. I valori significativamente più bassi sono registrati in Piemonte, Lombardia, Trentino-Alto Adige, Veneto, Toscana e Marche (dati non presentati). Il rischio di mortalità per obesità cresce significativamente all'interno delle categorie dell'ID (Indice di Deprivazione): la popolazione considerata deprivata o molto deprivata ha rispettivamente un eccesso di rischio del 47% e del 57% rispetto alla popolazione molto agiata (dati non presentati). La distribuzione per genere evidenzia un rischio significativamente superiore nelle donne (RR = 1,41, IC95% 1,09-1,83). L'età media al decesso è 67 anni (61 negli uomini, 73 nelle donne), inferiore a quella rilevata per tutte le cause di decesso, pari a 77 anni (74 negli uomini, 80 nelle donne). Il 34,5% delle morti era dovuto ad obesità o eccesso ponderale come causa iniziale più frequentemente, nei soggetti con obesità o eccesso ponderale le cause iniziali di morte sono il diabete (SMR = 1,94, IC95% 1,71-2,18), le malattie cardiache (SMR = 1,17, IC95% 1,11-1,21) e le malattie del sistema respiratorio (SMR = 1,22, IC95% 1,11-1,36). Dalle analisi dei certificati di decesso è stato evidenziato come l'obesità, oltre a essere una causa di morte, fosse presente come co-morbilità in numerose

patologie, tra cui diabete e le malattie cardiache e per cause respiratorie, ma non nelle patologie tumorali, ed essendo le neoplasie correlate all'avanzare dell'età, queste non avrebbero modo di manifestarsi anzi tempo. Anche l'impostazione diagnostica per la diagnosi dell'obesità è andata modificandosi nel tempo, di pari passo con il crescere delle conoscenze tecnologiche. Oggi è stata superata la centralità del concetto di valutazione del peso corporeo e calcolo del Indice di Massa Corporea (IMC o Body Mass Index, BMI) come unico indicatore di obesità ed è stato introdotto il concetto di valutazione della composizione corporea che meglio permette di effettuare diagnosi di malnutrizione per eccesso, in particolare per il singolo soggetto. E grazie alla tecnologia abbiamo a disposizione metodiche sicure, non invasive che permettono di valutare e monitorare nel tempo la massa magra e la massa grassa (e la distribuzione di quest'ultima: viscerale o sottocutanea) di un soggetto obeso, realtà molto importante nell'impostare e poi valutare nel tempo l'efficacia dell'approccio terapeutico scelto, che sia esso medico o chirurgico, soprattutto nel soggetto anziano, viste anche le correlazioni fra presenza eccessiva di grasso viscerale e co-morbilità, quali le patologie cardiovascolari. La valutazione della composizione corporea è anche importantissima per categorizzare al meglio il tipo di obesità: è oggi argomento di grande interesse scientifico e clinico lo studio dell'obesità sarcopenica e dell'obeso definito "metabolicamente sano". Infine, negli ultimi venti anni vi è stata una significativa evoluzione anche per quanto riguarda la scelta degli esami ematochimici da effettuarsi sia al momento della presa in carico del paziente obeso sia durante il monitoraggio nel tempo dell'efficacia del percorso terapeutico intrapreso. Nel testo verranno quindi trattati gli esami di laboratorio specifici per l'individuo obeso rispetto al paziente normopeso di pari età, anche al fine di stimare la predisposizione o presenza di co-morbilità associate, quali ad esempio valutazione dell'insulino-resistenza, dei livelli di omocisteina e vitamina D.

Inoltre, la letteratura scientifica ha aperto nuovi interessantissimi scenari in merito a particolari campi di studio molto promettenti in termini di possibilità di sviluppo di future terapie per questi pazienti: stiamo parlando dello studio del microbiota intestinale, della nutrigenomica e del grasso bruno. Infine, negli ultimi anni è stato riconsiderato con un approccio scientifico il ruolo del movimento, il quale ha trovato un ampio consenso e riconoscimento scientifico anche da parte delle più importanti organizzazioni internazionali che si occupano di salute. In particolare, le linee-guida dell'obesità attribuiscono al movimento e all'esercizio fisico un ruolo fondamentale nella prevenzione e terapia dell'obesità e del sovrappeso corporeo. Si è quindi ripreso negli ultimi anni il concetto per cui la parola "dieta", oggi comunemente intesa come "regime alimentare rivolto a determinati scopi terapeutici", abbia in realtà un significato molto più ricco e ampio, indicando uno *stile di vita* in cui una corretta alimentazione e una altrettanto adeguata quantità di attività fisica concorrono insieme a creare, mantenere e sviluppare benessere psichico e salute. Il board scientifico dell'Istituto Danone, sulla base di queste considerazioni, ha quindi deciso di aggiornare i testi "obesità essenziale, genetica, metabolismo ed ambiente" e "diagnostica nutrizionale: accertamento e valutazione dello stato nutrizionale", pubblicati rispettivamente negli ormai lontani 1995 e 1996, editando

un nuovo testo che andasse a completare i precedenti con aggiornamenti sia in merito alla nuova conformazione dell'epidemiologia dell'obesità sia in merito alle tecnologie oggi a disposizione per la valutazione della composizione corporea e sia in merito ai nuovi scenari riguardanti microbiota intestinale, nutrigenomica e grasso bruno. Si è inoltre ritenuto interessante in alcuni capitoli, visto l'aumento in termini numerici della fascia di popolazione anziana, approfondire l'aspetto specifico riguardante l'ambito geriatrico.

INDICE GENERALE DEL VOLUME

1.	NUOVI SCENARI DELL'EPIDEMIOLOGIA DELL'OBESITÀ NELL'ULTIMO VENTENNIO	
	<i>M. Rondanelli, M. Faliva, R. Manca, M. Nichetti</i>	8
2.	OLTRE L'INDICE DI MASSA CORPOREA: IMPORTANZA DELLA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA	
	<i>M. Rondanelli, A. Miccono, M. Naso, P. Salari</i>	18
	2.1 L'approccio al bambino	32
3.	TECNOLOGIE PER LA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA E DISTRIBUZIONE DELLA MASSA GRASSA ED ESAMI EMATOCHIMICI	
	<i>M. Rondanelli, S. Perna, G. Peroni, A. Isu, M. Sculati</i>	34
	3.1 Lo studio della composizione corporea	34
	3.2 Densitometria a doppio raggio X (DXA)	40
	3.3 Bioimpedenziometria	47
	3.4 L'ecocardiografia nell'obeso: una nuova frontiera per la valutazione del grasso corporeo	60
	3.5 Esami di laboratorio nel paziente obeso	66
4.	IL MICROBIOTA	
	<i>A. Castellazzi, S. C. Tagliacarne</i>	84
5.	NUTRIGENOMICA E OBESITÀ	
	<i>A. Castellazzi, P. Salari</i>	92
6.	IL TESSUTO ADIPOSO BRUNO E BEIGE	
	<i>M. Sculati, C. Bologna, M. Rondanelli</i>	96
7.	IL TESSUTO ADIPOSO PUÒ ESSERE CONSIDERATO UN ORGANO ENDOCRINO	
	<i>A. Castellazzi, C. Valsecchi</i>	105
8.	SEDENTARIETÀ E MOVIMENTO	
	<i>M. Giampietro</i>	113

1. NUOVI SCENARI DELL'EPIDEMIOLOGIA DELL'OBESITÀ NELL'ULTIMO VENTENNIO

Mariangela Rondanelli, Milena Faliva, Rachele Manca, Mara Nichetti

IN ITALIA

STATISTICHE CORRENTI

Secondo il rapporto Osservasalute 2013, che fa riferimento ai risultati dell'Indagine Multiscopo dell'ISTAT emerge che in Italia nel 2012 più di un terzo della popolazione adulta (35,6%) era in sovrappeso, mentre una persona su dieci era obesa (10,4%). Come negli anni precedenti, le differenze sul territorio confermano un divario tra Nord e Sud, in cui le Regioni meridionali presentano una più alta prevalenza di persone obese (Puglia 12,9% e Molise 13,5%) e in sovrappeso (Basilicata 39,9% e Campania 41,1%) rispetto a quelle settentrionali (obese: Liguria 6,9% e PA di Bolzano 7,5%; sovrappeso: Liguria 32,3% e PA di Bolzano 32,5%).

La percentuale di popolazione in eccesso ponderale cresce all'aumentare dell'età e, in particolare, il sovrappeso passa dal 15,8% della fascia di età 18-24 anni al 45,8% tra i 65-74 anni, mentre l'obesità dal 2,8% al 15,9% per le stesse fasce di età. Nelle età più avanzate il valore diminuisce lievemente (sovrappeso 42,5% ed obesità 13,2% nelle persone over 75) rispetto alla fascia di età precedente. La condizione di eccesso ponderale è più diffusa tra gli uomini rispetto alle donne (sovrappeso: 44,2% vs 27,6%; obesità: 11,3% vs 9,5%) (<http://www.osservasalute.it/index.php/rapporto>).

I DATI DELLA SORVEGLIANZA DI POPOLAZIONE

L'obesità infantile

Nel 1999-2000 è stata avviata l'indagine multiscopo ISTAT (Gargiulo L et al, 2004) su bambini e adolescenti di età compresa tra i 6-17 anni la quale ha rivelato che il 20% dei ragazzi era in sovrappeso e il 4% obeso. I valori erano più elevati al Sud Italia, nei maschi e con gradiente crescente per età.

Per comprendere meglio la diffusione di quei comportamenti e stili di vita in età giovanile che possono influire sullo sviluppo delle malattie cronicodegenerative, nel 2007 il Centro nazionale di prevenzione e Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute ha promosso e finanziato il sistema di sorveglianza OKkio alla Salute per fornire dati misurati circa lo stato ponderale di bambini delle terze primarie (tra gli 8 e i 9 anni), lo stile alimentare e l'esercizio fisico, nonché le iniziative scolastiche favorevoli la promozione del movimento e della corretta alimentazione.

Avviato per la prima volta nel 2008, OKkio alla Salute oggi ha alle spalle quattro raccolte dati (2008-2009; 2010; 2012; 2014) e fa parte anche dell'iniziativa dell'OMS Europa "Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)" nata nel 2007 in risposta all'"European Ministerial Conference on Counteracting Obesity", in cui gli Stati Membri hanno riconosciuto la necessità di armonizzare i sistemi di sorveglianza, fornire misure e comparare i dati dei tassi di sovrappeso/obesità nei bambini della scuola primaria (www.euro.who.int; www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/) (Tabella 1).

Tabella 1. Sistema di sorveglianza.

Anno di sorveglianza	Sistema di sorveglianza	Risultati
1999-2000	Indagine Unica Multiscopo ISTAT	Bambini tra 6-17anni: <ul style="list-style-type: none"> • 20% sovrappeso • 4% obesità
2006	Health Behaviour in School-aged Children (dati Italiani)	Bambini tra 11, 13 e 15 anni di età, rispettivamente: <ul style="list-style-type: none"> • 24% sovrappeso/obeso • 21% sovrappeso/obeso • 19% sovrappeso/obeso
2008	OKkio alla Salute	Bambini tra 8-9 anni: <ul style="list-style-type: none"> • 23,2% sovrappeso • 12% obeso (49% dei bambini con eccesso ponderale si trovava in Campania vs il 19% di Bolzano)
2010	OKkio alla Salute	Bambini tra 8-9 anni: <ul style="list-style-type: none"> • 23,2% sovrappeso • 11,2% obeso
2012	OKkio alla Salute	Bambini tra 8-9 anni: <ul style="list-style-type: none"> • 22,2% sovrappeso • 10,6% obeso
2014	OKkio alla Salute	Bambini tra 8-9 anni: <ul style="list-style-type: none"> • 20,9% sovrappeso • 9,8% obeso

L'obesità in età adulta

Il piano sanitario nazionale del 2006-2008 ha indicato l'opportunità di monitorare i fattori comportamentali di rischio per la salute e la diffusione delle misure di prevenzione. Nel 2006, il Ministero della Salute ha affidato al Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (Cnesps) dell'Istituto superiore di sanità (ISS) il compito di sperimentare un sistema di sorveglianza della popolazione adulta dedicato a questi temi: Passi, cioè "Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia". Passi è stato concepito per fornire informazioni con dettaglio a livello aziendale e regionale, per consentire i confronti tra le Asl e le Regioni partecipanti e fornire elementi utili per le attività programmatiche locali. Due precedenti studi trasversali, condotti nel 2005 e 2006 in molte Regioni con il coordinamento del Cnesps, hanno consentito di sperimentare e validare strumenti e metodologia sulla base delle principali esperienze internazionali esistenti (in particolare, il Behavioral Risk Factor Surveillance System americano). Il sistema di sorveglianza Passi raccoglie in continuo e attraverso indagini campionarie, informazioni dalla popolazione italiana adulta (tra i 18-69 anni) sugli stili di vita e sui fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi d'intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione. Tra i temi indagati ci sono anche quelli legati a sovrappeso e obesità e al consumo di frutta e verdura. I soggetti vengono estrapolati dalle liste anagrafiche delle Asl, mediante un campionamento casuale stratificato per sesso ed età. La rilevazione (minimo 25 interviste al mese per Asl) avviene continuamente durante tutto l'anno. I dati raccolti sono trasmessi in forma anonima via internet e registrati in un archivio unico nazionale (www.epicentro.iss.it) (Tabella 2).

Tabella 2. Rapporti Passi.

Anno	2007	2008	2009	2010	2011 (2008-2011)	2012 (2009-2012)	2013 (2012-2013)	2014
Pool Passi n. partecipanti	21.498	37.560	39.212	36.175	149.865	149.823	151.185	151.603
% eccesso ponderale (e.p.)	42,3% e.p.: 32% sovrappeso 10,3% obeso	42,3% e.p.: 32% sovrappeso 10,3% obeso	42,2% e.p.: 31,8% sovrappeso 10,4% obeso	42,2% e.p.: 31,6% sovrappeso 10,6% obeso	42% e.p.: 31,5% sovrappeso 10,5% obeso	42% e.p.: 31% sovrappeso 11% obeso	42% e.p.: 31% sovrappeso 11% obeso	41,9% e.p.: 31,7% sovrappeso 10,2% obeso
% soggetti con e.p. con indicazione di iniziare una dieta	57%	57%	54%	52%	54%	50%	50%	51%
% soggetti con e.p. con indicazione a svolgere attività fisica	37%	38%	38%	39%	39%	38%	38%	

Dai rapporti Passi è emerso un andamento costante negli anni tra le Regioni del Sud e tra quelle del Nord Italia. In particolare, nelle regioni del Nord si osserva una minore percentuale di soggetti con eccesso ponderale (Tabella 3) (www.epicentro.iss.it).

Tabella 3. Percentuale di eccesso ponderale: trend Nord/Sud.

Anno	2007	2008	2009	2010	2011 (2008-2011)	2012 (2009-2012)	2013 (2012-2013)	2014
Trend Nord/ Sud % e.p.	Trento 34% Molise 5%	Lombardia 33% Basilicata 54%	Trento 35% Calabria 51%	Trento 29% Puglia 49%	Lombardia 34,5% Molise 49%	Bolzano 34% Basilicata 49% Campania e Molise 48%	Bolzano 33% Basilicata 49% Campania 48%	Bolzano 33,9% Campania 49,3%

In tutti i rapporti Passi è inoltre emerso che le percentuali maggiori di soggetti con eccesso ponderale sono rappresentate da soggetti di sesso maschile e nel range di età compresa tra i 50-69 anni (Tabella 4 e Tabella 5) (www.epicentro.iss.it).

Tabella 4. Percentuale di soggetti con e.p. divisi per sesso e classi di soggetti con più alto e.p.

Anno	2007	2008	2009	2010	2011 (2008-2011)	2012 (2009-2012)	2013 (2012-2013)	2014
% soggetti con e.p. divisi per sesso	52,4% M	51,4% M	51% M	52% M	52% M	51% M	51% M	51% M
	40,2% s.p.	40,3% s.p.	40% s.p.	41% s.p.	41% s.p.	40% s.p.	40% s.p.	40% s.p.
	12,2% O	11,1% O	11% O	11% O	11% O	11% O	11% O	11% O
	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
	33,7% F	32,5% F	34% F	33% F	33% F	33% F	33% F	33% F
	23,7% s.p.	23% s.p.	24% s.p.	23% s.p.	23% s.p.	23% s.p.	23% s.p.	23,5% s.p.
	10% O	9,5% O	10% O	10% O	10% O	10% O	10% O	9,5% O
Classi di età con più alto e.p.	50-69 anni:	50-69 anni:	50-69 anni:	50-69 anni:				
	59,1% e.p.:	57,8% e.p.:	57% e.p.:	58% e.p.:	58% e.p.:	56% e.p.:	56% e.p.:	56,1% e.p.:
	42,2% s.p.	41,5% s.p.	41% s.p.	41% s.p.	41% s.p.	40% s.p.	40% s.p.	40,7% s.p.
	16,9% O	16,3% O	16% O	17% O	17% O	16% O	16% O	15,4% O

M: soggetti di sesso maschile. **F:** soggetti di sesso femminile. **e.p.:** eccesso ponderale. **s.p.:** sovrappeso. **O:** obeso

Tabella 5. Anni 2008-2011 Pool Passi di 149.865 soggetti.

Anno	2008	2009	2010	2011
Eccesso ponderale % (IC95%)	41,7 (41,1-42,4)	42 (41,3-42,6)	42 (41,3-42,7)	42 (41,4-42,7)

L'obesità in età anziana

Passi d'Argento (PdA) è un sistema di sorveglianza che fornisce informazioni sulle condizioni di salute, abitudini e stili di vita della popolazione con 65 anni e più del nostro Paese. Passi d'Argento misura il contributo che gli anziani offrono alla società, fornendo sostegno all'interno del proprio contesto familiare e della comunità. Tra marzo 2012 e gennaio 2013 in 18 Regioni italiane e nella Regione Autonoma di Trento sono state raccolte oltre 24.000 interviste che hanno permesso di produrre informazioni utili ed elementi importanti per la valutazione delle attività di prevenzione. Le interviste, telefoniche o faccia a faccia, sono effettuate, attraverso un questionario standardizzato, da operatori appositamente formati e il campione è estratto con campionamento casuale semplice stratificato o a cluster dalle liste anagrafiche degli assistiti della Asl. Tra i temi indagati ci sono anche quelli legati a sovrappeso e obesità e al consumo di frutta e verdura. (www.epicentro.iss.it) (Tabella 6 e Tabella 7).

Tabella 6. Rapporto ISTISAN 13/9 Passi d'Argento.

Range di età	2009	2010
65-74 anni	60,5% e.p. (BMI>25)	63,6% e.p. (BMI>25)
Over 75 anni	50,6% e.p. (BMI>25)	52,8% e.p. (BMI>25)

e.p.: eccesso ponderale

Tabella 7. Rapporto Passi d'Argento 2012.

Range di età	% eccesso ponderale	% eccesso ponderale per sesso
Over 64enni	57% e.p. 42% sovrappeso 15% obesi	
65-74 anni	62% e.p.	68% uomini vs 55% donne
75-84 anni	56% e.p.	62% uomini vs 53% donne
Over 85 anni	44% e.p.	51% uomini vs 43% donne

e.p.: eccesso ponderale

DATI EPIDEMIOLOGICI**IN EUROPA**

Nella Regione europea dell'OMS, nel 2008 oltre il 50% della popolazione adulta era in sovrappeso e circa il 23% delle donne e il 20% degli uomini erano obesi. Dalle ultime stime fornite dai Paesi UE emerge che il sovrappeso e l'obesità affliggono, rispettivamente, il 30-70% e il 10-30% degli adulti (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>).

La pubblicazione "Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States (2013)", che comprende i dati di 53 Paesi compresa l'Italia (stime OMS 2008), mostra come la prevalenza di sovrappeso tra gli adulti di sesso maschile vari da un valore minimo del 31% in Tajikistan a un massimo del 72% della Repubblica Ceca mentre, tra le donne, dal 31% del Tajikistan al 64% della Turchia (EUROPE WHO, 2013).

L'eccesso ponderale tra bambini e giovani

La sorveglianza sull'obesità infantile dei bambini europei è coordinata dall'iniziativa dell'OMS Europa "Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) che misura la prevalenza di sovrappeso e obesità nei bambini delle scuole primarie tra i 6-9 anni di età. COSI ha presentato i risultati delle prime due raccolte dati, indagine 2007-2008 (Wijnhoven TM et al, 2013) e indagine 2009-2010 (Wijnhoven TM et al, 2014) (Tabella 8).

Tabella 8. COSI.

Anno di indagine	2007/2008	2009/2010
% prevalenza sovrappeso	19,3-49% maschi 4,6-17,3% femmine	18-57% maschi 18-50% femmine
% prevalenza obesità	6-26,6% maschi 4,6-17,3% femmine	6-31% maschi 5-21% femmine

In entrambe le indagini la prevalenza di eccesso ponderale è risultata maggiore nelle regioni del Sud Europa.

Dall'indagine del 2009/2010 è stata osservata una riduzione della prevalenza in Italia, Portogallo e Slovenia (Wijnhoven TM et al, 2014).

Per i ragazzi in età scolare (11, 13 e 15 anni), invece, viene effettuato ogni 4 anni lo studio multicentrico internazionale Hbsc (*Health Behaviour in School-aged Children* - Comportamenti collegati alla salute in ragazzi di età scolare), svolto in collaborazione con l'Ufficio regionale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Lo studio Hbsc si concentra sui determinanti sociali di salute e sul benessere dei giovani in età scolare, l'indagine dell'anno 2009-2010 è stata condotta in 43 nazioni tra Europa e Nord America e i dati relativi pubblicati dall'OMS Europa ad aprile 2012 (Currie C, 2012). I dati Hbsc circa il peso corporeo mostrano differenze di genere con un'apparente tendenza dei ragazzi ad essere più in sovrappeso rispetto alle coetanee. La ragione potrebbe essere spiegata dal fatto che le ragazze si alimentano in maniera più salutare rispetto ai ragazzi e che questi ultimi non sono incoraggiati dalle famiglie a perdere peso (Sweeting HN, 2008); inoltre, le ragazze hanno una maggiore consapevolezza del proprio corpo e del proprio aspetto (Dupuy M et al, 2011). La maggior percentuale di ragazzi con eccesso ponderale è presente negli USA, ma anche nell'Est e nel Sud Europa. Dalla raccolta dati Hbsc è emerso che nei giovani in sovrappeso è frequente l'abitudine di saltare la colazione e fare poca attività fisica (Haug E et al, 2009; Must A & Tybor DJ, 2005) e guardare la televisione per molte ore al giorno (Haug E et al, 2009). Per quanto riguarda i giovani, emerge sulla base dei dati dell'indagine Hbsc 2009-2010 che la più alta prevalenza di sovrappeso tra gli undicenni si registra negli Stati Uniti, in Canada, Grecia (33%), Portogallo (32%), Irlanda e Spagna (30%), mentre la più bassa nei Paesi Bassi (13%) e Svizzera (11%). Tra i quindicenni, invece, l'incidenza del sovrappeso varia dal 10% (Armenia, Lituania e Federazione Russa) al 23% (Grecia) (Wijnhoven TM et al, 2014). Anche l'Italia partecipa al progetto e Hbsc-Italia 2010 rientra nel progetto "Sistema di Indagini sui Rischi comportamentali in età 6-7 anni" promosso dal Ministero della Salute e coordinato dall'ISS (www.hbsc.unito.it) (Tabella 9).

Tabella 9. Dati rapporto Hbsc 2009/2010.

Percentuali relative all'eccesso ponderale nelle femmine (F) e nei maschi (M).

Nazioni	11 anni	13 anni	15 anni
USA	F: 30%, M: 31%	F: 22%, M: 32%	F: 27%, M: 34%
Canada	F: 17%, M: 26%	F: 16%, M: 21%	F: 17%, M: 24%
Grecia	F: 18%, M: 26%	F: 15%, M: 25%	F: 13%, M: 28%
Portogallo	F: 20%, M: 23%	F: 13%, M: 22%	F: 15%, M: 19%
Svizzera	F: 5%, M: 7%	F: 6%, M: 12%	F: 7%, M: 14%
Italia	F: 19%, M: 28,3%	F: 16,6%, M: 25%	F: 12%, M: 26,4%

In Europa oltre il 50% della popolazione è in sovrappeso o è affetto da obesità, condizioni determinanti il 77% delle malattie non trasmissibili. Sono i dati allarmanti presentati durante la Conferenza ministeriale europea sulla nutrizione e le malattie non trasmissibili nel contesto della Salute 2020 (la nuova politica comune di riferimento concordata tra i 53 Stati membri della Regione europea dell'OMS) tenutasi a Vienna a luglio 2013 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1819_allegato.pdf).

Nel corso della Conferenza, i Ministri della Salute Europei hanno rinnovato il loro impegno per combattere questa pericolosa tendenza sottoscrivendo una dichiarazione che chiede soluzioni concrete al problema. Secondo l'OMS attraverso questa dichiarazione l'Europa si impegna all'adozione di nuove politiche innovative per ridurre l'obesità e promuovere scelte più salutistiche per la popolazione. I ministri si sono impegnati a

migliorare l'azione di monitoraggio, ad agire in modo più efficace per affrontare alla radice le cause dell'obesità e a informare e responsabilizzare maggiormente i cittadini europei a fare scelte più sane. Tali azioni includono:

- la riduzione della pressione esercitata dal marketing sui bambini a consumare cibi ricchi di grassi, zucchero e sale;
- il garantire che l'industria alimentare contribuisca realmente alla soluzione del problema attraverso un mix adeguato di regolamentazione e accordi volontari;
- monitorare il sovrappeso e l'obesità, (condizioni che colpiscono il 30% dei bambini europei) tra le diverse fasce della popolazione;
- favorire scelte alimentari sane attraverso metodi di etichettatura più innovativi, l'adozione di nuove politiche sui prezzi, riformulazione dei prodotti e promozione delle filiere alimentari corte per avvantaggiare cibi locali sostenibili e accessibili.

La Dichiarazione di Vienna sulla Nutrizione e malattie non trasmissibili nel contesto della Salute 2020 sottolinea l'importanza della cooperazione in tutti i settori: coinvolge non solo la salute, ma anche altri ministeri in iniziative che vanno dalla riformulazione alimentare ed etichettatura del prodotto, alle mense scolastiche e al commercio internazionale. Essa si basa sui principi guida contenuti nella Carta europea sull'azione di contrasto all'obesità del 2006 e appunto Salute 2020 (WHO Ministerial Conference, 2013).

NEL MONDO

Stima globale dell'OMS

Nel 2014 più di 1,9 miliardi di adulti di età dai 18 anni in su erano in uno stato di eccesso ponderale, di questi oltre 600 milioni erano obesi. Il 13% della popolazione adulta mondiale (11% uomini e 15% delle donne) era obesa, mentre il 39% era in sovrappeso (38% uomini, 40% donne). La prevalenza dell'obesità nel mondo è più che raddoppiata tra il 1980 e il 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>).

Risposte dell'OMS

L'Assemblea Mondiale della Sanità nel 2004 ha adottato la "WHO Strategy on Diet, Physical Activity and Health" in cui sono descritte le azioni di supporto necessarie per una corretta alimentazione e per una regolare attività fisica. La strategia ha coinvolto tutti gli Stati interessati a creare un'azione a livello globale, regionale e locale al fine di promuovere una dieta sana e una corretta attività fisica nella popolazione mondiale e si avvale di quattro punti chiave:

1. la riduzione dei fattori di rischio per le malattie croniche, in particolare per quanto riguarda le errate abitudini alimentari e la sedentarietà;
2. la consapevolezza e la conoscenza circa l'influenza della dieta e della sedentarietà sulla salute e l'impatto positivo degli interventi di prevenzione;
3. lo sviluppo, il rafforzamento e l'implementazione globali, regionali e nazionali per il miglioramento della dieta e l'incremento dell'attività fisica;
4. il monitoraggio e la promozione della ricerca scientifica su dieta ed attività fisica (www.who.int).

Nel primo incontro dell'Assemblea Generale sul Piano d'Azione Globale dell'OMS per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie Non Trasmissibili (NTDs) svoltosi nel 2011 è stata riconosciuta l'importanza della riduzione di una dieta non sana e dell'inattività fisica. In seguito, è stato creato il Piano d'Azione Globale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie Non Trasmissibili 2013-2020 (WHO, 2013; WHO, 2014).

Obesità infantile

Nel mondo circa 42 milioni di bambini sono in eccesso ponderale, in Africa si stima che la prevalenza nel 2010 era 8,5% (circa 12 milioni di bambini) che si prevede aumenterà fino al 12,7% nel 2020. In Asia la prevalenza nel 2010 era del 4,9% (circa 18 milioni di bambini) (Black RE et al, 2013; de Onis M & Blossner M, 2000; de Onis M et al, 2010). Se il trend futuro rimarrà invariato nel 2025 sono previsti 70 milioni di bambini con eccesso ponderale (Ng M et al, 2014).

La Direzione Generale dell'OMS ha creato la Commission on Ending Childhood Obesity (ECHO) costituita da 6 regioni OMS il cui primo incontro si è tenuto a luglio 2014. Ogni regione ha evidenziato particolari temi rilevanti nelle singole realtà, ma anche quelli comuni quali la carenza di dati sull'obesità e il sovrappeso, in particolare nei bambini di età maggiore ai 5 anni e dei bassi livelli di attività fisica tra i bambini (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). I punti di azione della ECHO sono quelli di prevenire l'obesità nei neonati, nei bambini e negli adolescenti e identificare e trattare i casi a rischio obesità al fine di ridurre il rischio di morbidità e mortalità legate alle NCDs, agli effetti psicologici e all'obesità trans-generazionale (www.who.int).

Prevenzione

Nel caso dell'obesità, quando non dipende da una specifica patologia, il trattamento principale è la prevenzione: adottando stili di vita sani, ovvero seguendo un'alimentazione corretta e svolgendo un'attività fisica adeguata, si può controllare il proprio peso ed evitare che superi i livelli a rischio.

Obesità infantile: le strategie internazionali

Per affrontare e gestire al meglio la crisi globale di obesità infantile, l'OMS ha istituito la Commission on Ending Childhood Obesity per individuare quali approcci e interventi di contrasto all'obesità si siano dimostrati più efficaci nei diversi Paesi del mondo.

A livello europeo l'Action Plan on Childhood Obesity 2014-2020, il Piano d'azione contro l'obesità infantile pubblicato dall'Ue a febbraio 2014, fornisce una base su cui lavorare per implementare delle politiche nazionali di contrasto all'obesità infantile (bambini e ragazzi di 0-18 anni) (www.epicentro.iss.it).

La società occidentale attuale è caratterizzata da due tendenze epidemiologiche: il progressivo invecchiamento della popolazione e l'aumento dell'incidenza dell'obesità. L'invecchiamento si accompagna a graduale perdita di massa e di forza muscolari, con conseguente impotenza funzionale e disabilità fisica (Kim TN et al, 2009; Janssen I et al, 2002). L'aumento della massa grassa, in particolare del grasso a livello viscerale (Riechman SE et al, 2002), costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari (Ryan AS & Nicklas BJ, 1999) e metaboliche.

BIBLIOGRAFIA

Black RE, Victora CG, Walker SP et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 382: 427-51.

Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. La sfida dell'obesità nella Regione europea dell'OMS e le strategie di risposta. Compendio. Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), Ministero della Salute e Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), 2008.

Currie C. Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012.

de Onis M and Blossner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1032-9.

de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1257-64.

Dupuy M, Godeau E, Vignes C, Ahluwalia N. Socio-demographic and lifestyle factors associated with overweight in a representative sample of 11-15 year olds in France: results from the WHO-Collaborative Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) cross-sectional study. *BMC Public Health* 2011; 11: 442.

EUROPE WHO. Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States 2013.

Gargiulo L, Gianicolo S, Brescianini S. Eccesso di peso nell'infanzia e nell'adolescenza. ISTAT. Informazione statistica e politiche per la promozione della salute. Atti del Convegno "Informazione statistica e politiche per la promozione della salute", Roma, 10-11 settembre 2005. Roma, 2004. pp. 25-44.

Haug E, Rasmussen M, Samdal O et al. Overweight in school-aged children and its relationship with demographic and lifestyle factors: results from the WHO-Collaborative Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. *Int J Public Health* 2009; 54: 167-79.

<http://www.epicentro.iss.it>

<http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/>

<http://www.euro.who.int>

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>

<http://www.hbsc.unito.it>

<http://www.osservasalute.it/index.php/rapporto>

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1819_allegato.pdf

<http://www.who.int>

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (Sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 889-96.

Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obesity* 2009; 33: 885-92.

Minelli G, Manno V, Minardi V, Lombardo FL. La mortalità per obesità in Italia. *Notiziario Istituto Superiore di Sanità* 2013; 26 (6): iii-iv.

Must A, Tybor DJ. Physical activity and sedentary behavior: a review of longitudinal studies of weight and adiposity in youth. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: S84-96.

Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-81.

Riechman SE, Schoen RE, Weissfeld JL, Thaete FL, Kriska AM. Association of physical activity and visceral adipose tissue in older women and men. *Obes Res* 2002; 10: 1065-73.

Ryan AS and Nicklas BJ. Age-related changes in fat deposition in mid-thigh muscle in women: relationships with metabolic cardiovascular disease risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 126-32.

Sweeting HN. Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescence. *Nutr J* 2008; 7: 1.

WHO Ministerial Conference on Nutrition and Noncommunicable Diseases in the Context of Health 2020. Vienna, 5 July 2013.

WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013.

WHO. Global status report on noncommunicable disease 2014. 2014.

Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *Pediatr Obes* 2013; 8 (2): 79-97.

Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health* 2014; 14: 806.

2. OLTRE L'INDICE DI MASSA CORPOREA: IMPORTANZA DELLA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

Mariangela Rondanelli, Alessandra Miccono, Maurizio Naso, Piercarlo Salari

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'obesità come una condizione epidemica caratterizzata da un incremento della massa adiposa (alterazione della composizione corporea) che determina una compromissione dello stato di salute (alterazione della funzionalità corporea) (WHO, 1998) e definisce come il metodo più diffuso per la diagnosi di obesità sia rappresentato dalla valutazione dell'indice di massa corporea (BMI) per la popolazione adulta.

Il BMI è il rapporto tra il peso e la statura elevata al quadrato (kg/m^2). Confrontato con gli altri indici peso/altezza (Indice di Rohrer, Ponderal Index, Sheldon Index, Nicholson and Zilvas leanness Index) il BMI, o indice di Quetelet, presenta il più alto coefficiente di correlazione con il peso e con la stima della quantità di massa adiposa, ottenuta attraverso metodiche di riferimento (pesata idrostatica, metodi isotopici di diluizione, ecc.), mentre è quello meno correlato con la statura.

Secondo questo metodo, un individuo è considerato sovrappeso (o pre-obeso) quando presenta un BMI pari o superiore a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ e inferiore a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ e obeso quando presenta un indice di massa corporea pari o superiore a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, indipendentemente dall'età o dal sesso. È importante sottolineare che questi punti di cut-off per BMI erano in origine stabiliti in base al rischio di sviluppo di co-morbilità associato a malattie croniche come l'ipertensione, l'ipercolesterolemia, il diabete di tipo 2, la malattia coronarica e altre malattie.

Ma poiché non è l'eccesso ponderale, bensì l'eccesso di massa adiposa (ed anche il tipo della sua distribuzione: sottocutaneo o viscerale) a determinare l'aumento del rischio di morbidità e mortalità, la diagnosi di obesità richiede necessariamente la quantificazione della massa adiposa, espressa come percentuale sul peso corporeo (Body Fat %, BF%).

Il BMI, come già sottolineato, è correlato con la massa grassa, però ne spiega la variabilità solo nella misura del 60-80% e rappresenta pertanto anche un indicatore dell'altro compartimento corporeo, la massa magra, con la quale la correlazione del BMI è altrettanto elevata ($r = 0,5-0,6$) (Lukaski HC, 2001). Dal confronto fra i valori di BMI e le percentuali di massa grassa (misurate con metodica densitometrica) è emerso che il BMI risulta significativamente correlato con la quantità di massa grassa per le popolazioni ($r = 0,49-0,62$ per il sesso maschile e $r = 0,64-0,91$ per il sesso femminile) con un errore standard fra il 3% ed il 6% del peso corporeo (Janssen I, 2002; Lear SA, 2007), mentre il confronto per il singolo individuo risulta invece scarsamente predittivo, riuscendo il BMI a spiegare solo poco più del 50% della varianza del contenuto percentuale di massa grassa (Okorodudu DO, 2010).

Quindi individui con il medesimo BMI possono avere una quantità di grasso corporeo notevolmente diversa: Gallagher D et al (2000) hanno rilevato in un campione di soggetti con BMI di $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ una BF% variabile dal 20% al 50% (stimata mediante Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA). La scarsa predittività sulla massa grassa trova riscontro statistico nell'ampiezza degli intervalli di confidenza della regressione del BMI sulla percentuale di massa grassa (per un valore di BMI pari a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ l'intervallo andrebbe dal 14% al 30%). Inoltre, significative discordanze tra BMI e BF% si possono osservare in relazione a: etnia (gli asiatici hanno una percentuale di massa



adiposa maggiore dei caucasici a parità di BMI); età: la relazione fra BMI e massa grassa è età dipendente, poiché la massa magra, o Fat Free Mass (FFM), si riduce con l'invecchiamento (Baumgartner RN, 2000); livello di attività fisica (gli atleti hanno una BF% inferiore); decremento ponderale associato o meno ad attività fisica (il decremento ponderale è sempre associato ad una variabile riduzione della massa magra, in media il 25% del decremento ponderale: la variazione del BMI non rappresenta la reale perdita di massa magra o grassa); incremento della FFM in soggetti che praticano attività fisica senza diminuzione del peso corporeo; stati patologici che determinano alterazioni dello stato di idratazione (disidratazione, edema, ascite, ecc.) (Prentice AM & Jebb SA, 2001).

Nello specifico nel 1990, in riferimento alla fascia di popolazione anziana, venne proposta un'altra classificazione basata sul BMI per la diagnosi di obesità. Secondo questa classificazione, che venne utilizzata dall'Initiative Nutrition Screening (NSI) e adottata da Lipschitz, gli anziani con un BMI superiore a 27 kg/m² sono classificati come sovrappeso, mentre quelli con un BMI inferiore a 22 kg/m² sono classificati come sottopeso (Lipschitz DA, 1994). Questi punti di cut-off sono stati indagati da Lohman, mediante uno studio trasversale in 180 soggetti anziani sani nei quali la percentuale di grasso corporeo (BF%) è stata determinata mediante DXA (dual energy X ray absorptiometry) (Lohman TG, 1992). Il punto di cut-off del BMI del NSI (BMI >27 kg/m²) offre una migliore sensibilità e specificità per gli uomini (rispettivamente 73,7% e 72,5%). Per le donne, minore è il punto di cut-off migliore è la sensibilità (BMI di 25 kg/m² - sensibilità del 76,3% e una specificità del 100%), diventando quindi più preciso per la diagnosi di obesità nelle donne anziane. Il punto di cut-off dell'OMS riporta invece una sensibilità molto bassa (28,9%). In ogni caso, i risultati di questa indagine consentono comunque di concludere che i punti di cut-off proposti dall'OMS e quelli adottati dal NSI e da Lipschitz, seppur questi ultimi presentino una sensibilità più alta, non sono buoni indicatori di obesità per gli anziani in entrambi i sessi.

Per tali motivi il BMI viene impiegato principalmente negli studi di popolazione e la sua utilità a livello epidemiologico permane ad oggi significativa: costituisce un importante indicatore per le politiche sanitarie e l'opinione pubblica (in relazione all'evidenza della correlazione del BMI con la morbilità e la mortalità sia nella malnutrizione per eccesso che per difetto), tuttavia, eccetto che per uno screening iniziale (vista la bassa sensibilità e specificità) non può essere utilizzato per porre diagnosi di obesità, ossia di eccesso di adiposità, nel singolo individuo.

Inoltre, il BMI non fornisce nessuna indicazione in merito alla distribuzione della massa grassa (distribuzione sottocutanea e viscerale). Studi epidemiologici hanno dimostrato un'evidente correlazione tra adiposità viscerale ed ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete di tipo 2 e rischio di mortalità (Whitlock G et al, 2009). L'obesità addominale è associata ad un aumento della massa adiposa viscerale e questa è correlata alla glicemia e all'insulinemia sia nelle donne che negli uomini (Wang J et al, 2003). Sono stati quindi sviluppati diversi indici antropometrici di adiposità viscerale: la circonferenza vita (CV), il rapporto vita/fianchi, il rapporto vita/coscia, il diametro sagittale addominale, l'indice di conicità, il rapporto vita/statura. La misurazione della circonferenza della vita è indicata come l'indice più valido per distribuzione regionale del tessuto adiposo, essendo fortemente correlata al grasso viscerale anche più del BMI (Rankinen T et al, 1999; Zazai R et al, 2014; WHO 1998), anche se non dobbiamo dimenticare che, seppur ben correlata al grasso viscerale, esprime anche la massa grassa sottocutanea addominale (Zamboni M et al, 1998).

I cut-off della CV sono: nel maschio 94 cm (rischio aumentato) e 102 cm (rischio elevato); nella donna 80 cm (rischio aumentato) e 88 cm (rischio elevato) (WHO, 1998). La classificazione di sovrappeso e obesità attraverso il BMI è stata quindi associata alla

CV per identificare il Rischio Relativo di diabete di tipo 2, ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari (WHO, 1998) come mostrato nella **tabella 1**.

Tabella 1. Classificazione del sovrappeso e dell'obesità e Rischio Relativo* correlato al BMI ed alla circonferenza vita.

Definizione	BMI	Classe di obesità	Rischio relativo* (diabete tipo 2, ipertensione, malattia coronarica)	
	kg/m ²		Circonferenza Vita	
			Uomini	≤102 cm >102 cm
			Donne	≤88 cm >88 cm
Sottopeso	<18,5			
Normopeso	18,5-24,9			Aumentato
Sovrappeso	25-29,9		Aumentato	Alto
Obesità	30-34,9	I	Alto	Molto alto
	35-39,9	II	Molto alto	Molto alto
	≥40	III	Estremamente alto	Estremamente alto

È importante però ricordare che il valore predittivo della CV si annulla per BMI ≥35 kg/m² ed in soggetti di bassa statura, ed inoltre la circonferenza vita, sebbene ben correlata alla distribuzione del grasso addominale nell'adulto maschio, non lo è nelle donne e negli anziani (Chan DC et al, 2003; Busetto L et al, 1992; Ravaglia G et al, 1999; Harris TB et al, 2000).

In conclusione, andare oltre il BMI verso una descrizione dettagliata del fenotipo obeso qualificando le componenti biologiche del corpo umano (quali massa grassa, la distribuzione del grasso, infiltrazioni di grasso nei singoli organi e/o massa muscolare scheletrica) è obbligatorio per efficaci strategie nella ricerca sul trattamento dell'obesità e delle patologie obesità correlate.

Prove a favore dell'analisi della composizione corporea provengono da diversi dati. Ad esempio, due studi condotti da Thomas et al, nel 1998 e nel 2012 hanno evidenziato come un sottogruppo di soggetti normopeso avesse poco grasso sottocutaneo, ma contemporaneamente un aumentato grasso viscerale (cioè 'TOFI' = thin outside and fat inside: magro all'esterno e grasso all'interno) e nonostante il loro normale indice di massa corporea, questi soggetti erano anche insulino-resistenti e presentavano un aumentato rischio cardiometabolico (Thomas EL et al, 1998; Thomas EL et al, 2012).

L'obesità è da tempo nota per essere legata a numerosi disturbi metabolici, ma circa il 30% dei soggetti obesi sembra avere un profilo metabolico favorevole, in assenza di complicanze come l'infiammazione, la dislipidemia e l'ipertensione (Wildman RP et al, 2008). Questi soggetti sono considerati come "Obesi Metabolicamente Sani" (MHO). Diversi studi indicano come il 10-25% della popolazione obesa possa essere categorizzata come MHO (Blucher M, 2010; Karelis AD, 2008). Wildman et al, utilizzando i dati dello studio NHANES, hanno considerato un campione rappresentativo a livello nazionale di adulti che vivono negli Stati Uniti per esaminare il fenotipo MHO, rilevando una prevalenza del 32% tra gli adulti obesi con più di 20 anni (Wildman RP et al, 2008). Confrontando il gruppo MHO con pazienti obesi con rischi cardiometabolici ["Obesi Metabolicamente Anormali" (MAO)], è stato inoltre dimostrato come

entrambi i gruppi avessero un BMI medio quasi identico, ma un'elevata massa grassa totale e un elevato grasso sottocutaneo. Nonostante ciò, sono state rilevate alcune differenze tra i due gruppi nella distribuzione del grasso: rispetto al gruppo MAO, il gruppo MHO poteva o non poteva avere poco tessuto adiposo viscerale (VAT); tuttavia, pur avendo un elevato grasso corporeo, il gruppo MHO presentava una bassa infiltrazione di grasso nel fegato e nel muscolo scheletrico (Stefan N et al, 2008; Karelis AD, 2008; Primeau V et al, 2011; Klötting N et al, 2010).

Conseguire una corretta ed unica definizione del fenotipo MHO è piuttosto difficile, come evidenziato dalla review sistematica condotta da Roberson et al nel 2014, in cui sono stati esaminati diversi studi in riferimento alla loro definizione di MHO (Roberson LL et al, 2014).

In 13 degli studi valutati, l'obesità è stata definita come BMI ≥ 30 kg/m². Gli studi rimanenti hanno definito l'obesità sia come BMI ≥ 30 kg/m² o grasso corporeo $>25\%$ negli uomini e 30% nelle donne (Ortega FB et al, 2013). Tre studi hanno incluso alcuni indici infiammatori: proteina C-reattiva (PCR) o la conta dei globuli bianchi nella definizione di MHO (Hamer M et al, 2012; Ogorodnikova AD et al, 2012; St-Pierre AC et al, 2005). Due studi hanno definito il concetto "metabolicamente sani" come un'assenza di Sindrome Metabolica (SM) in base alla definizione di sindrome metabolica secondo NCEP ATP III, senza alcuna modifica (Voulgari C et al, 2011; Katzmarzyk PT et al, 2005). Cinque studi hanno definito il fenotipo come assenza di sindrome metabolica con modifiche specifiche ai criteri NCEP ATP III (Hamer M et al, 2012; Hosseinpanah F et al, 2011; Ortega FB et al, 2013; Daly CA et al, 2007; Song Y et al, 2007). Uno studio ha osservato solo la Sensibilità Insulinica (SI) per definire i soggetti MHO (Calori G et al, 2011). Due studi hanno creato una definizione univoca utilizzando una combinazione di Sensibilità Insulinica (SI) e sindrome metabolica (St-Pierre AC et al, 2005; Bobbioni-Harsch E et al, 2012). Infine, quattro studi hanno esaminato le definizioni di "metabolicamente sano" correlate alla SI e alla sindrome metabolica all'interno dello stesso studio (Arnlov J et al, 2010; Kuk JL et al, 2009; Meigs JB et al, 2006; Ogorodnikova AD et al, 2012).

Alla luce di questi risultati, come accennato in precedenza, le definizioni di MHO sono eterogenee ed effettuare una sintesi quantitativa degli studi esaminati risulta essere non facile, anche se tutti gli studi concordano su come il solo BMI non sia utile per la definizione del fenotipo obeso.

Anche per quanto riguarda l'obesità sarcopenica, nuovo scenario di studio aperti negli ultimi anni, la valutazione del BMI o della circonferenza vita non permette di arrivare ad effettuare diagnosi, in quanto è necessario utilizzare uno strumento che permetta di ottenere la composizione corporea del soggetto studiato.

Obesità Sarcopenica

L'Obesità Sarcopenica (SO) è stata definita per la prima volta nel 1996 come la combinazione di una ridotta massa magra (FFM) e un eccesso di massa grassa (FM), determinate mediante analisi bioimpedenziometrica (BIA), ed espressa come percentuale di peso corporeo (Heber D et al, 1996; Zamboni M et al, 2008; Stenholm S et al, 2008). La SO è ampiamente diffusa e in costante incremento nella popolazione occidentale, tuttavia ad oggi non vi sono ancora criteri diagnostici affidabili per poterne valutare con certezza la prevalenza (Cruz-Jentoft AJ et al, 2010; Zamboni M et al, 2008; Stenholm S et al, 2008; Janssen I et al, 2004).

La prevalenza dell'obesità sarcopenica è compresa in un range che varia dal 2,75 al 20% in base ai criteri diagnostici e ai metodi per determinare la composizione corporea (Waters DL & Baumgartner RN, 2011; Prado CM et al, 2012). L'obesità sarcopenica è maggiormente comune nei soggetti anziani, ma anche in giovani adulti obesi affetti da gravi disabilità, così come in soggetti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica non

adeguatamente seguiti dal punto di vista nutrizionale o come risposta a regimi dietetici incongrui (Stenholm S et al, 2008; Waters DL & Baumgartner RN, 2011; Zamboni M et al, 2008; Kim TN et al, 2009; Dominguez LJ & Barbagallo M, 2007). In Italia e nel Sud Europa è stata osservata un'elevata prevalenza di persone obese e in sovrappeso in vari gruppi di età (Finelli C et al, 2006; Donini LM et al, 2010; Gallus S et al, 2013; Drewnowski A & Darmon N, 2005; Lobstein T & Frelut ML, 2003).

Il diffuso sedentarismo e il fenomeno sempre più frequente del "weight cycling" (rapida perdita e riacquisizione di peso), anche in età giovanile, comportano una prevalente perdita di massa muscolare (De Rosa E et al, 2015). La diagnosi e il trattamento precoce della SO possono influenzare la qualità di vita dei pazienti in vari aspetti del quotidiano, i livelli di disabilità, la perdita dell'indipendenza e la riduzione dell'incremento del rischio di mortalità (Zamboni M et al, 2008; Stenholm S et al, 2008; Janssen I et al, 2004).

Criteri Diagnostici

Secondo Baumgartner et al (Baumgartner RN, 2000) la SO è definita come rapporto ASM (Massa Muscolare Scheletrica Appendicolare)/h² (altezza al quadrato) minore di -2 deviazioni standard (SD) della media specifica per sesso di una popolazione giovane di riferimento, associata a percentuale di grasso corporeo >27% negli uomini e >38% nelle donne (corrispondenti approssimativamente ad un BMI di 27 kg/m²). Grazie a questa definizione si osserva che la prevalenza di SO aumenta in relazione all'età sia negli uomini che nelle donne portandosi da circa il 2% nella fascia di età compresa tra 60-69 anni, a circa il 10% in quella al di sopra degli 80 anni d'età. In uno studio epidemiologico Newman et al (Newman AB et al, 2003) hanno evidenziato che la prevalenza di sarcopenia tra soggetti anziani sovrappeso ed obesi differisce significativamente a seconda del metodo utilizzato: l'8,9% degli uomini sovrappeso ed il 7,1% delle donne sovrappeso risultavano sarcopenici utilizzando il rapporto (ALM/h²) (Appendicular Lean Mass/altezza al quadrato), mentre il 15,4% degli uomini e il 21,7% delle donne in sovrappeso risultavano sarcopenici utilizzando il metodo dei residui (rapporto tra ALM, altezza e massa grassa). Nessun soggetto con BMI >30 kg/m² è stato classificato come sarcopenico utilizzando il rapporto ALM/h², mentre l'11,5% degli uomini e il 14,4% delle donne obese sono risultati sarcopenici con il metodo dei residui. Poiché gli individui obesi hanno un maggior quantitativo sia di massa grassa sia di massa magra, potrebbero presentare una normale quantità assoluta di massa muscolare e non apparire sarcopenici, anche se la loro massa muscolare risulta inadeguata per la loro taglia. Un maggior BMI potrebbe quindi mascherare la presenza di sarcopenia e la definizione di Baumgartner et al sottostimare la sarcopenia nei soggetti sovrappeso ed obesi (Del Genio F et al, 2009).

Nella [tabella 2](#) sono riportati i diversi modi di effettuare diagnosi di obesità sarcopenica e le metodiche utilizzate per effettuare la diagnosi (Donini LM et al, 2013).



Tabella 2. Modi di effettuare diagnosi di obesità sarcopenica e metodiche utilizzate per effettuare la diagnosi.

Riferimenti	Sarcopenia	Obesità	Diagnosi strumentale sarcopenia	Diagnosi strumentale obesità
Aubertin-Leheudre M et al, 2006	MMI <14,30 kg/m ² ; FFMI: 1 SD più bassa rispetto alla MMI campione di riferimento	FM >35%	DXA	DXA
Auyeung TW et al, 2013	Rapporto Adiposità/Muscolo (peso corporeo o adiposità per unità di Massa Muscolare) ≥0,75		DXA	DXA
Barbat-Artigas S et al, 2012	Sarcopenia di Tipo I: ASM/ht ² 1-2 SD sotto i valori per i giovani adulti (5,75-6,75 kg/m ²) FM (40% individui obesi)	FM >40% individui obesi	DXA	DXA
Baumgartner RN, 2000	ASM/ht ² <2 SD inferiore alla media specifica per sesso in una popolazione adulta di riferimento	FM > rispetto alla mediana specifica per sesso ed età: 38% per le donne e 27% per gli uomini	DXA	DXA
Baumgartner RN et al, 2004	ASM/ht ² <2 SD al di sotto della media di giovani adulti sani: <7,26 kg/m ² gli uomini e <5,45 kg/m ² nelle donne	FM >40% per le donne e >28% per gli uomini	DXA	DXA
Bouchard DR et al, 2009	ASM/ht ² <2 SD al di sotto della media di giovani adulti sani dello studio di coorte: <6,29 kg/m ² nelle donne e <8,51 kg/m ² negli uomini	FM >35% nelle donne e >28% negli uomini	DXA	DXA
Cesari M et al, 2005	Terzile inferiore del residuo tra ASM su FM e altezza: 0,47 per gli uomini e 2,79 per le donne	Cut-off per FM specifici per età, genere e razza proposti da Gallagher D et al, 2000	DXA	DXA
Chung JY et al, 2013	ASM/peso corporeo <1 SD al di sotto della media di un gruppo di giovani adulti di riferimento di età tra i 20-39 anni: 32,5% per gli uomini, 25,7% per le donne	BMI >25 kg/m ²	DXA	Antropometrico (BMI)
Kim YS et al, 2012	ASM/peso corporeo <1 SD al di sotto del valore della media sesso-specifica in una popolazione giovane di riferimento: 39,7% negli uomini e 34,1% nelle donne	Area di grasso viscerale >100 cm ² sia negli uomini che nelle donne	DXA + CT	DXA + CT

Riferimenti	Sarcopenia	Obesità	Diagnosi strumentale sarcopenia	Diagnosi strumentale obesità
Kohara K et al, 2011	CSA/peso corporeo all'interno di 1 SD di distribuzione di soggetti di riferimento di età <50 anni	Area di grasso viscerale >100 cm ² sia negli uomini che nelle donne	CT	CT
Lu CW et al, 2013	CSA/peso corporeo all'interno 1 SD del valore del CSA/BW in una distribuzione di soggetti di età tra i 50 anni	Area di grasso viscerale >100 cm ² sia negli uomini che nelle donne	BIA	BIA
Levine ME & Crimmins EM, 2012	ASM/peso corporeo <2 SD al di sotto della media di un gruppo di riferimento: 25,72% R gli uomini 19,43% R le donne	WC >102 cm per i maschi e 88 cm per le donne	DXA	Antropometrico (BMI)
Lim KI et al, 2010	ASM/peso corporeo \pm <1 SD al di sotto della media di una coorte di giovani di riferimento: 29,9% R gli uomini e 25,1% R le donne	Area di grasso Viscerale >100 cm ² sia negli uomini che nelle donne	DXA	CT
Messier V et al, 2009	ASM/ht ² <6,44 kg/m ² e 5,05 kg/m ² rispettivamente per Sarcopenia di tipo I e II	BMI >27 kg/m ²	DXA	Antropometrico (BMI)
Monteiro MA et al, 2010	ASM/ht ² <1 SD della media sesso-specifico per giovani donne	BMI >25,5 kg/m ²	BIA	Antropometrico (BMI)
Ochi M et al, 2010	Muscolo quadricipite CSA/SO corporeo <1 SD del valore della distribuzione di CSA in un gruppo di giovani di riferimento sia per uomini che per donne	Area di grasso Viscerale >100 cm ² sia negli uomini che nelle donne	CT	CT
Prado CM et al, 2008	Cut-point sesso-specifico per Muscolo L3 aggiustato per l'altezza e definito attraverso analisi di ottimale stratificazione dei cut-off basati sulla mortalità: 52,4 cm ² /m ² per gli uomini e 38,5 cm ² /m ² per le donne	BMI >30 kg/m ²	CT	Antropometrico (BMI)
Rolland Y et al, 2009	ASM/ht ² 2 SD al di sotto della media in un gruppo di giovani donne di riferimento: 5,45 kg/m ²	FM >60° percentile del campione di studio	DXA	DXA
Schrager MA et al, 2007	Terzile della forza muscolare Tertiles of muscle strength (forza prensile): terzile inferiore sesso-specifico	Obesità centrale: WC: il terzo più alto sesso-specifico Obesità Globale: BMI >30 kg/m ²	Misura forza del braccio (Handgrip)	Antropometrico (BMI, WC)

Riferimenti	Sarcopenia	Obesità	Diagnosi strumentale sarcopenia	Diagnosi strumentale obesità
Seo JA et al, 2012	ASM/ht ² 1 SD al di sotto della media sesso-specifica di un gruppo di giovani di riferimento: 6,75 kg/m ² per gli uomini e 4,96 kg/m ² per le donne	Area di grasso viscerale >100 cm ² sia negli uomini che nelle donne	DXA	DXA + CT
Siervo M et al, 2012	ASM/ht ² 2 SD al di sotto di una popolazione di riferimento: 6,76 kg/m ²	BMI >30 kg/m ² , WC >88 cm, FM >35%, FMI >9,5 kg/m ²	BIA	Antropometrico (BMI, WC) + BIA
Srikanthan P et al, 2010	ASM/peso corporeo <2 SD per una media sesso-specifica in gruppo di giovani adulti (età, 18-39): 31,0% per gli uomini e 22,0% nelle donne	BMI >30 kg/m ²	BIA	Antropometrico (BMI, WC) + BIA
Stenholm S et al, 2008	Forza muscolare: quartile sesso-specifico	Quartile sesso-specifici per FM e WC; BMI cut-off di riferimento del WHO	Misura forza degli estensori del ginocchio	Antropometrico (BMI)
Stenholm S et al, 2009	Terzile più basso sesso-specifico della forza dei muscoli estensori del ginocchio	BMI >30 kg/m ²	Misura forza del braccio (Handgrip)	Antropometrico (BMI, WC) + BIA
Visser M et al, 2013	FFMI <14,6 kg/m ² per le donne e 16,7 kg/m ² per gli uomini; 8,3 kg/m ² per gli uomini	FMI >11,8 kg/m ² per le donne	Misura forza del braccio (Handgrip) e BIA	BIA
Waters DL et al, 2010	ASM/ht ² <7,2 kg/m ² per gli uomini e <5,4 kg/m ² nelle donne	FM >30% negli uomini e >40% nelle donne	DXA	DXA

ASM: Muscolo Scheletrico Appendicolare; **ASM/ht²:** Indice di Massa Muscolare Scheletrica Relativo dato dal Muscolo Scheletrico Appendicolare/altezza²); **ASM/peso:** ASM come percentuale di peso corporeo, **BMI:** Indice di Massa Corporea (Body Mass Index), **CSA:** Area di Sezione Trasversale (Cross-Sectional Area), **CSA/peso:** Area Trasversale del Muscolo della Coscia corretto per il peso corporeo; **FFMI:** Indice di Massa Grassa Libera (Fat-Free Mass Index.); **FM:** Massa Grassa (Fat Mass); **FMI:** Indice di Massa Grassa (Fat Mass Index); **MMI:** Indice di Massa Muscolare (Muscle Mass Index); **R:** Gruppo di riferimento; **SMI:** Indice di Muscolo Scheletrico (Skeletal Muscle Index); **WC:** Circonferenza della Vita (Waist Circumference); **SD:** (Deviazione Standard).

CONCLUSIONI

Concludendo, l'insieme di tutti questi dati fornisce quindi una forte evidenza del fatto che il BMI ed anche la circonferenza vita non siano i parametri più efficaci nella diagnosi di obesità nel singolo individuo.

È quindi necessario considerare che oggi la diagnosi di obesità deve necessariamente passare attraverso l'analisi della composizione corporea (Tanamas SK et al, 2015), la quale prende in considerazione il rapporto tra i diversi costituenti del peso corporeo: tessuto adiposo, massa magra, compartimento minerale e fluidi extracellulari e permette inoltre di definire in modo preciso la distribuzione del grasso, quantificando l'entità di grasso viscerale.

DEFINIZIONE DI OBESITÀ

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'obesità come una condizione epidemica caratterizzata da un incremento della massa adiposa (alterazione della composizione corporea) che determina una compromissione dello stato di salute (alterazione della funzionalità corporea) (WHO, 1998).

La diagnosi di obesità richiede necessariamente la quantificazione della massa adiposa, espressa come percentuale sul peso corporeo (Body Fat %, BF%).

DIAGNOSI DI OBESITÀ

- Calcolo del BMI: è utilizzato negli studi di popolazione, perché non quantifica la massa adiposa.

Il BMI è il rapporto tra il peso e la statura elevata al quadrato (kg/m^2). Un individuo adulto è considerato sovrappeso quando presenta un BMI pari o superiore a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ e inferiore a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ e obeso quando presenta un indice di massa corporea pari o superiore a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Per quanto riguarda la popolazione anziana, un individuo anziano con un BMI superiore a $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ è classificato come sovrappeso, mentre se presenta un BMI inferiore a $22 \text{ kg}/\text{m}^2$ è classificato come sottopeso.

- Analisi delle composizione corporea (mediante bioimpedenziometria o densitometria): è da utilizzare nel singolo individuo perché quantifica la massa adiposa (grasso corporeo >25% negli uomini e 30% nelle donne è indice di incremento eccessivo di massa adiposa).

Essa prende in considerazione il rapporto tra i diversi costituenti del peso corporeo: tessuto adiposo, massa magra, compartimento minerale e fluidi e permette inoltre di definire in modo preciso la distribuzione del grasso, quantificando la quantità di grasso viscerale.

- L'Obesità Sarcopenica (SO) è stata definita per la prima volta nel 1996 come la combinazione di una ridotta massa magra (FFM) e un eccesso di massa grassa (FM), determinate mediante analisi bioimpedenziometrica (BIA), ed espressa come percentuale di peso corporeo.

BIBLIOGRAFIA

Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010; 121 (2): 230-6.

Aubertin-Leheudre M, Lord C, Goulet DB, Khalil A, Dionne IJ. Effect of sarcopenia on cardiovascular disease risk factors in obese postmenopausal women. *Obesity* 2006; 14: 2277-83.

Auyeung TW, Lee JS, Leung J, Kwok T, Woo J. Adiposity to muscle ratio predicts incident physical limitation in a cohort of 3,153 older adults—an alternative measurement of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Age (Dordr)* 2013; 35 (4):1377-85.

Barbat-Artigas S, Filion ME, Plouffe S, Aubertin-Leheudre M. Muscle quality as a potential explanation of the metabolically healthy but obese and sarcopenic obese paradoxes. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10 (2):117-22.

Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904: 437-48

Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004; 12: 1995-2004.

Blucher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21 (1): 38-43.

Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V et al. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20 (10): 2063-9.

Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M. Sarcopenic obesity and physical capacity in older men and women: data from the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)-the Quebec longitudinal study. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 2082-8.

Busetto L, Baggio MB, Zurlo F, Carraro R, Digito M, Enzi G. Assessment of abdominal fat distribution in obese patients: anthropometry versus computerized tomography. *Int J Obesity* 1992; 16: 731-6.

Calori G, Lattuada G, Piemonti L et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care* 2011; 34 (1): 210-5.

Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation - results from the trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel cardiovascular risk factors study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (2): 428-34.

Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Burke V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM* 2003; 96: 441-7.

Chung JY, Kang HT, Lee DC, Lee HR, Lee YL. Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: a focus on sarcopenic obesity. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 56 (1): 270-8.

Cruz-Jentoff AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.

Daly CA, Hildebrandt P, Bertrand M et al. Adverse prognosis associated with the metabolic syndrome in established coronary artery disease: data from the EUROPA trial. *Heart* 2007; 93 (11): 1406-11.

De Rosa E, Santarpia L, Marra M et al. Preliminary evaluation of the prevalence of sarcopenia in obese patients from Southern Italy. *Nutrition* 2015; 31 (1): 79-83.

- Del Genio F, del Genio G, De Sio I et al. Noninvasive Evaluation of Abdominal Fat and Liver Changes Following Progressive Weight Loss in Severely Obese Patients Treated with Laparoscopic Gastric Bypass. *Obes Surg* 2009; 19: 1664-71.
- Dominguez LJ and Barbagallo M. The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. *J Cardiometab Syndr* 2007; 2 (3): 183-9.
- Donini LM, Cuzzolaro M, Spera G et al. Obesity and eating disorders. Indications for the different levels of care. An Italian Expert Consensus Document. *Eat Weight Disord* 2010; 15 (Suppl): 1-31.
- Donini LM, Poggiogalle E, Migliaccio S, Aversa A, Pinto A. Body composition in sarcopenic obesity: systematic review of the literature. *Mediterr J Nutr Metab* 2013; 6 (3): 191-8.
- Drewnowski A and Darmon N. Food choices and diet costs: an economic analysis. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 265S-73S.
- Finelli C, Gallipoli P, Celentano E et al. Assessment of physical activity in an outpatient obesity clinic in Southern Italy: results from a standardized questionnaire. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 168-73.
- Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (3): 694-701.
- Gallus S, Odone A, Lugo A et al. Overweight and obesity prevalence and determinants in Italy: an update to 2010. *Eur J Nutr* 2013; 52: 677-85.
- Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (7): 2482-8.
- Harris TB, Visser M, Everhart J et al. Waist circumference and sagittal diameter reflect total body fat better than visceral fat in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904 (1): 462-73.
- Heber D, Ingles S, Ashley JM, Maxwell MH, Lyons RF, Elashoff RM. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: S472-7.
- Hosseini F, Barzin M, Sheikholeslami F, Azizi F. Effect of different obesity phenotypes on cardiovascular events in Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Am J Cardiol* 2011; 107 (3): 412-6.
- Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 683-8.
- Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 80-5.
- Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008; 372: 1281-3.
- Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 2005; 28 (2): 391-397.
- Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obesity* 2009; 33: 885-92.
- Kim YS, Lee Y, Chung YS et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the Fourth Korean National health and nutritional Examination Surveys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67 (10): 1107-13.

Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E506-15.

Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS ONE* 2011; 6 (9): e24633.

Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* 2009; 32 (12): 2297-9.

Lear SA, Humphries KH, Kohli S, Birmingham CL. The use of BMI and waist circumference as surrogates of body fat differs by ethnicity. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2817-24.

Levine ME and Crimmins EM. The impact of insulin resistance and inflammation on the association between sarcopenic obesity and physical functioning. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20 (10): 2101-2106.

LiGLO '99. Linee guida italiane obesità. Bologna: Ed. Pendagrone, 1999.

Lim KI, Yang SJ, Kim TN et al. Association between the ratio of visceral fat to thigh muscle area and metabolic syndrome: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Clin Endocrinol (Oxford)* 2010; 73 (5): 588-94.

Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994; 21: 55-67.

Lobstein T and Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195-200.

Lohman TG. Advances in body composition assessment. Champaign: Human Kinetics Books; 1992.

Lu CW, Yang KC, Chang HH, Lee LT, Chen CY, Huang KC. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obes Res Clin Pract* 2013; 7 (4): e301-7.

Luskaski HC. Body Mass Index, Bioelectrical Impedance, and Body Composition. *Nutrition* 2001; 17: 55-6.

Meigs JB, Wilson PW, Fox CS et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (8): 2906-12.

Messier V, Karelis AD, Lavoie ME, et al. Metabolic profile and quality of life in class I sarcopenic overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Appl Physiol Nutr Metabol* 2009; 34 (1): 18-24.

Monteiro MA, Gabriel RC, Sousa MF, Castro MN, Moreira MH. Temporal parameters of the foot roll-over during walking: influence of obesity and sarcopenic obesity on postmenopausal women. *Maturitas* 2010; 67 (2): 178-85.

Newman AB, Kupelian V, Visser M et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1602-9.

Ochi M, Tabara Y, Kido T et al. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10 (3): 233-43.

Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U, Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20 (3): 651-9.

Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 791-9.

Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J* 2013; 34 (5): 389-97.

Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9 (7): 629-35.

Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr* 2012; 31: 583-601.

Prentice AM and Jebb SA. Beyond body mass index. *Obesity Reviews* 2001; 2: 141-7.

Primeau V, Coderre L, Karelis AD et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 971-81.

Rankinen T, Kim SY, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obesity* 1999; 23 (8): 801-9.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, Cicognani A, Gasbarrini G. Measurement of body fat in healthy elderly men: a comparison of methods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54 (2): M70-6.

Roberson LL, Aneni EC, Maziak W et al. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality - a systematic review. *BMC Public Health* 2014; 14: 14.

Rolland Y, Lauwers Cances V, Cristini C et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1895e900.

Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol* 2007; 102 (3): 919-25.

Seo JA, Cho H, Eun CR et al. Association between visceral obesity and sarcopenia and vitamin D deficiency in older Koreans: the Ansan Geriatric study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60 (4): 700-6.

Siervo M, Stephan BCM, Nasti G, Colantuoni A. Ageing, adiposity indexes and low muscle mass in a clinical sample of overweight and obese women. *Obesity Res Clin Pract* 2012; 6: e63e70.

Song Y, Manson JE, Meigs JB, Ridker PM, Buring JE, Liu S. Comparison of usefulness of body mass index versus metabolic risk factors in predicting 10-year risk of cardiovascular events in women. *Am J Cardiol* 2007; 100 (11): 1654-58.

Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia Exacerbates Obesity-Associated Insulin Resistance and Dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS ONE* 2010; 5 (5): e10805.

Stefan N, Kantartzis K, Machann J et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1609-16.

Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 693-700.

Stenholm S, Alley D, Bandinelli S et al. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI study. *Int J Obes (London)* 2009; 33 (6): 635-44.

St-Pierre AC, Cantin B, Mauriege P et al. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ* 2005; 172 (10): 1301-5.

Tanamas SK, Lean ME, Combet E, Vlassopoulos A, Zimmet PZ, Peeters A. Changing guards: time to move beyond body mass index for population monitoring of excess adiposity. *QJM* 2015.

Thomas EL, Saeed N, Hajnal JV et al. Magnetic resonance imaging of total body fat. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1778-85.

Thomas EL, Parkinson JR, Frost GS et al. The missing risk: MRI and MRS. Phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 76-87.

Visser M, van Venrooij LM, Vulperhorst L et al. Sarcopenic obesity is associated with adverse clinical outcome after cardiac surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23 (6): 511-8.

Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (13): 1343-50.

Wang J, Thornton JC, Bari S et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (2): 379-84.

Waters DL and Baumgartner RN. Sarcopenia and obesity. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 401-21.

Waters DL, Hale L, Grant AM, Herbison P, Goulding A. Osteoporosis and gait and balance disturbances in older sarcopenic obese New Zealanders. *Osteoporos Int* 2010; 21: 351-7.

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373 (9669): 1083-96.

Wildman RP, Muntner P, Reynolds K et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008; 168: 1617-24.

World Health Organization. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.

Zamboni M, Turcato E, Armellini F et al. Sagittal abdominal diameter as a practical predictor of visceral fat. *Int J Obesity* 1998; 22 (7): 655-60.

Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 388-95.

Zazai R, Wilms B, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Waist circumference and related anthropometric indices are associated with metabolic traits in severely obese subjects. *Obes Surg* 2014; 24 (5): 777-82.

2.1 L'APPROCCIO AL BAMBINO

La disponibilità di standard di riferimento è da sempre un'esigenza sentita dal pediatra soprattutto per quanto riguarda l'accrescimento staturale-ponderale. Le curve dei percentili, infatti, sono uno strumento utile non soltanto nella valutazione clinica generale, quale espressione dell'adeguatezza dello stato nutrizionale, ma anche nell'identificazione precoce di "deviazioni" suggestive o predittive di un andamento subottimale se non addirittura di sviluppo di sovrappeso.

Tra gli standard più diffusi rientrano quelli dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), elaborati in un contesto caratterizzato da una più contenuta variazione dei fattori ambientali e su una popolazione di bambini allattati al seno. Tale aspetto è di notevole rilevanza in considerazione dell'importanza di monitorare il BMI: l'"early adiposity rebound" (EAR) (Rolland Cachera MF, et al 1984), cioè l'anticipazione del momento in cui il BMI raggiunge il valore minimo per poi riprendere a salire (normalmente tra il quinto e il sesto anno d'età), è un marker importante che indica una traiettoria della curva del BMI che anticipa il sovrappeso. Questo spiega perché l'EAR ha un significato predittivo per le epoche di vita successive e l'età adulta (Whitaker R, et al 1998) e il più delle volte non si associa a una condizione di obesità, che si potrà consolidare anche nell'arco di anni. L'impiego del BMI presenta tuttavia numerosi limiti in età evolutiva: (Wells JCK, 2000) non può infatti tenere conto dell'elevata variabilità dei depositi adiposi tra un bambino e l'altro (Wells JCK, et al 2006) e non è in grado di tenere conto della composizione corporea (massa grassa versus massa magra) né tantomeno della distribuzione regionale del tessuto adiposo, in particolare nella metà superiore. Sono stati perciò ricercati altri indicatori di semplice gestione e sufficiente semplicità applicativa e appropriatezza diagnostica. Tra questi è da segnalare la circonferenza del collo: già utilizzata negli adulti (Ben-Noun L, et al 2001), in virtù della sua correlazione con il BMI, essa è stata presa in considerazione anche come possibile strumento di screening in ambito pediatrico (Hatipoglu N, et al 2010). Uno studio prospettico svolto nel Michigan, (Nafiu OO, et al 2010) in cui i 1102 bambini reclutati sono stati stratificati in base all'età (inferiore o superiore a 10 anni) e al riferimento all'85° percentile (oltre tale soglia erano considerati sovrappeso o obesi) ha dimostrato una correlazione significativa con BMI e circonferenza vita nonché una buona affidabilità tra gli operatori.

Indagini successive, oltre a elaborare i valori specifici per singole popolazioni (canadese (Katz SL, et al 2014), brasiliana (Coutinho CA, et al 2014), europea (Nagy P, et al 2014), hanno ulteriormente verificato le correlazioni tra circonferenza del collo e altri indici di adiposità (rapporto statura/circonferenza vita, misurazione delle pliche cutanee tricipitale e bicipitale) (Nagy P, et al 2014) e hanno identificato nuovi indicatori predittivi di apnea ostruttiva nel sonno (rapporto circonferenza del collo/circonferenza vita) (Katz SL, et al 2014), ipertensione (Nafiu OO, et al 2014) e rischio cardiometabolico (Kurtoglu S, et al 2012).

Si delineano così nuove opportunità di utilizzo clinico della circonferenza del collo che rappresenta un parametro non soltanto utile nella valutazione complessiva dell'assetto antropometrico del bambino ma anche di rilevazione facile, immediata e con ridotto margine di errore.

BIBLIOGRAFIA

Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res* 2001; 9: 470-477.

Coutinho CA, Longui CA, Monte O, Conde W, Kochi C. Measurement of neck circumference and its correlation with body composition in a sample of students in São Paulo, Brazil. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 179-86.

Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 733-739.

Katz SL, Vaccani JP, Clarke J, Hoey L, Colley RC, Barrowman NJ. Creation of a reference dataset of neck sizes in children: standardizing a potential new tool for prediction of obesity-associated diseases? *BMC Pediatr* 2014; 14: 159.

Nafiu OO, Burke C, Lee J, Voepel-Lewis T, Malviya S, Tremper KK. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics* 2010; 126: e306-10.

Nagy P, Kovacs E, Moreno LA, Veidebaum T, Tornaritis M, Kourides Y, Siani A, Lauria F, Sioen I, Claessens M, Mårild S, Lissner L, Bammann K, Intemann T, Buck C, Pigeot I, Ahrens W, Molnár D; IDEFICS consortium. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38 Suppl 2: S15-25.

Rolland Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, et al. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 129-35.

Wells JCK. A Hattori chart analysis of body mass index in infants and children. *Int J Obes* 2000; 24: 325-329.

Wells JCK, Fewtrell MS, Williams JE, Haroun D, Lawson MS, Cole TJ. Body composition in normal weight, overweight and obese children: matched case-control analysis of total and regional tissue masses, and body composition trends in relation to relative weight. *Int J Obes* 2006; 30: 1506-1513.

Whitaker R, Pepe MS, Wright JA, et al. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998; 101: e 5.

3. TECNOLOGIE PER LA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA E DISTRIBUZIONE DELLA MASSA GRASSA ED ESAMI EMATOCHIMICI

Mariangela Rondanelli, Simone Perna, Gabriella Peroni, Antonio Isu, Michele Sculati

3.1 LO STUDIO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

L'analisi della composizione corporea consiste nella valutazione e quantificazione dei diversi compartimenti del corpo umano (massa magra, massa grassa, acqua corporea e massa ossea). Oltre a valutare la massa grassa totale e distrettuale, l'analisi della composizione corporea permette di monitorare i cambiamenti nel tempo a livello di massa magra e massa grassa, migliorando la comprensione delle alterazioni del metabolismo energetico.

Le informazioni sperimentali relative alla composizione del corpo umano sono basate, primariamente, su analisi chimiche effettuate su cadaveri; queste indagini (Forbes GB, 1987) hanno permesso di quantificare il contenuto di lipidi, acqua, minerali e proteine del corpo. Poiché questa metodica non è, evidentemente, applicabile al soggetto vivente, sono stati messi a punto da parte di numerosi ricercatori vari metodi basati su modelli bi-compartimentali o multi-compartimentali, che considerano cioè la massa corporea suddivisa in massa magra (FFM) e massa grassa (FM) (modello bi-compartimentale) o che ne considerano anche l'acqua (Total Body Water, TBW; Intracellular Water, ICW; Extracellular Water, ECW) e le componenti minerali (modelli pluri-compartimentali), (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche dei modelli di composizione corporea a 2 o più compartimenti.

N° Compartimenti	Metodiche	Oggetto della misura
2 (BW= F+FFM)	Dilutometria oppure Densitometria oppure misura del potassio corporeo totale	Massa magra o massa grassa
3 (BW= M+F+FMFT)	Assorbimetria bifotonica	Minerali e massa grassa
4 (BW= A+M+Pr+F)	Dilutometria con D2O Attivazione neutronica (gamma pronta) Attivazione neutronica (gamma ritardata)	Acqua Proteine (azoto corporeo) Minerali (calcio totale)
5 (BW= A+Mo+Mc+Pr+Gl+F+R)	Combinazione delle metodiche di attivazione neutronica (gamma pronta e gamma ritardata)	Acqua Minerali ossei Minerali cellulari Proteine

BW: Peso corporeo; **F:** Grasso; **FFM:** Massa magra; **M:** Minerali; **A:** Acqua; **FMFT:** Massa magra senza minerali (= A + Pr + Gl); **Pr:** Proteine; **Mo:** Minerali ossei; **Mc:** Minerali cellulari; **Gl:** Glicogeno.

FFM (fat free mass o massa magra priva di grasso)= tutto ciò che rimane del corpo (ossa, muscoli, acqua e organi) dopo aver tolto la massa grassa. Chimicamente la FFM risulta composta da proteine (20%), acqua (73%), minerali (6%) e glicogeno (1%).

LBM (lean body mass o massa magra)= rappresenta la somma della massa magra priva di grasso (FFM) + il grasso primario o lipidi essenziali.

La FM (Fat Mass) rappresenta la massa lipidica totale del corpo, include tutti i lipidi estraibili dai tessuti adiposi e da ogni altro tessuto del corpo. La percentuale media di FM è indicativamente pari al 15% nell'uomo e al 23% nella donna (Heyward VH & Stolarczyk LM, 1996).

La TBW (Total Body Water) rappresenta mediamente il 60-62% della massa corporea, nell'uomo di riferimento, e il 56-58% nella donna di riferimento; è sostanzialmente la componente principale della FFM. Il 60% circa dell'acqua corporea totale (TBW) è a livello intracellulare (ICW, Intra Cellular Water) e il restante 40% extracellulare (ECW, Extra Cellular Water). L'ICW, essendo il costituente principale della cellula, è anche un indicatore della massa metabolicamente attiva dell'organismo, le sue modificazioni intervengono nella regolazione del metabolismo cellulare e delle funzioni corporee. L'ECW comprende l'acqua interstiziale (14% del peso corporeo), plasmatica (4%), linfatica (1%) e transcellulare (1%). BMC (Bone mineral content o contenuto minerale osseo) rappresenta la quantità di minerali contenuti nel nostro scheletro. Più che alla massa, per fare confronti e valutare la normalità o meno, si deve guardare alla densità minerale ossea (BMD, bone mineral density), cioè alla quantità di minerali contenuti in un'unità di volume di osso (cioè in un centimetro cubo di osso).

In base ai modelli multi-componenti, il corpo può essere suddiviso in cinque livelli differenti (Wang ZM et al, 1992): atomico (livello 1), molecolare (livello 2), cellulare (livello 3), organo-tissutale (livello 4), corpo intero (livello 5).

La complessità di ogni singolo compartimento aumenta dal primo al quinto; la somma dei pesi delle componenti analizzate è uguale al peso corporeo totale. Il modello a due componenti, introdotto nel 1942 da Behnke, fu il primo ad essere utilizzato; esso si basa sulla misura della densità totale del corpo misurata attraverso l'idrodensitometria. Behnke stabilì una relazione di proporzionalità inversa tra densità del corpo e adiposità concludendo che la massa grassa è il principale fattore che influenza la densità corporea (Behnke AR, 1942).

A livello atomico (livello 1), più del 96% della massa corporea è rappresentata da ossigeno, carbonio, idrogeno e azoto (Wang ZM et al, 1992); questo approccio è utile negli studi e nelle applicazioni della medicina nucleare e della radiobiologia.

In base al livello molecolare (livello 2), il corpo è composto da sei componenti principali: acqua, lipidi, carboidrati, proteine, minerali ossei e minerali tissutali. Possono essere creati vari modelli del livello molecolare, variando da due a sei componenti (Wang ZM et al, 1992).

A livello cellulare (livello 3), invece si considerano tre componenti: solidi extracellulari, fluidi extracellulari e cellule. Le cellule possono essere a loro volta suddivise in corpo cellulare e componente lipidica.

Il livello organo-tissutale (livello 4) comprende i tessuti: adiposo, muscoloscheletrico, viscerale e osseo. Infine il corpo intero (livello 5) viene diviso in arti, tronco e capo; solitamente il tronco e gli arti vengono definiti tramite misure antropometriche (circonferenze, pannicoli adiposi, lunghezze).

Per quanto riguarda la validità, e quindi l'accuratezza, nella valutazione della composizione corporea sono stati riconosciuti 3 livelli di validità:

l° livello - diretto: dissezione dei cadaveri ed estrazione del grasso con etere;

l° livello - parzialmente diretto: misurazione di "alcune" quantità mediante densitometria (DXA) e successiva relazione quantitativa per la stima della FM;

III° livello - indiretto: rilevazione di una misura (come uno spessore o la resistenza elettrica) e derivazione di un'equazione regressa al II° livello (in realtà sarebbe meglio definirlo doppiamente indiretto). La plicometria e la bioimpedenziometria sono metodi appartenenti al III° livello di validità e pertanto sono altamente "campione specifici" in quanto la relazione tra adipe e densità dipende da molte variabili come: idratazione corporea, densità corporea, muscolarità, comprimibilità e spessore dell'adipe, distribuzione del grasso, quantità di grasso intraddominale.

Esistono quindi diversi strumenti utili per la valutazione della composizione corporea, (Tabella 2).

Tabella 2. Metodiche per determinare la composizione corporea.

Dirette	Indirette	Doppiamente indirette
Analisi del cadavere	Densitometria	Antropometria nutrizionale
Attivazione neutronica	Dilutometria	Assorbimetria all'infrarosso
	Misura del ⁴⁰ K	Ecografia
	Tomografia computerizzata	Impedenziometria
	Risonanza magnetica nucleare	Escrezione di creatinina
	Assorbimetria bifotonica	Escrezione di 3-metilistidina

La Tomografia Computerizzata (TC) ha dimostrato di essere una tecnica accurata e precisa per misurare la composizione dei tessuti molli, permettendo la differenziazione tra grasso viscerale e sottocutaneo in una sezione trasversale del corpo (van der Kooy K & Seidell JC, 1993; Plourde G, 1997). La Risonanza Magnetica (RM) invece è ben comparabile con il tessuto grasso misurato con la TC ed entrambe le tecniche hanno una precisione simile confrontate con le analisi chimiche (Mitsiopoulos N et al, 1998; Abate N et al, 1994; Rössner S et al, 1990). Perciò sia la TC che la RM vengono entrambe utilizzate come standard di riferimento per la misurazione del grasso viscerale. Tuttavia, entrambi i metodi hanno come svantaggi principali quelli di essere costosi e di richiedere tempo per la valutazione; inoltre, le scansioni con la TC richiedono una dose di radiazioni relativamente elevata (Plourde G, 1997). Pertanto continuano ad essere sviluppate e testate vie alternative per la stima del grasso viscerale corporeo che verranno presentate nei capitoli che seguono.

LO STUDIO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

L'analisi della composizione corporea consiste nella valutazione e quantificazione dei diversi compartimenti del corpo umano:

- FFM (Fat Free Mass o massa magra priva di grasso) rappresenta tutto ciò che rimane del corpo (ossa, muscoli, acqua e organi) dopo aver tolto la massa grassa. Chimicamente la FFM risulta composta da proteine (20%), acqua (73%), minerali (6%) e glicogeno (1%).
- LBM (Lean Body Mass o massa magra) rappresenta la somma della massa magra priva di grasso (FFM)+il grasso primario o lipidi essenziali.
- FM (Fat Mass) rappresenta la massa lipidica totale del corpo, include tutti i lipidi estraibili dai tessuti adiposi e da ogni altro tessuto del corpo. La percentuale media di FM è indicativamente pari al 15% nell'uomo e al 23% nella donna.
- TBW (Total Body Water) rappresenta mediamente il 60-62% della massa corporea, nell'uomo di riferimento, e il 56-58% nella donna di riferimento; è sostanzialmente la componente principale della FFM. Il 60% circa dell'acqua corporea totale (TBW) è a livello intracellulare (ICW, Intra Cellular Water) e il restante 40% extracellulare (ECW, Extra Cellular Water). L'ICW, essendo il costituente principale della cellula, è anche un indicatore della massa metabolicamente attiva dell'organismo, le sue modificazioni intervengono nella regolazione del metabolismo cellulare e delle funzioni corporee. L'ECW comprende l'acqua interstiziale (14% del peso corporeo), plasmatica (4%), linfatica (1%) e transcellulare (1%).
- BMC (Bone mineral content o contenuto minerale osseo) rappresenta la quantità di minerali contenuti nel nostro scheletro. Più che alla massa, per fare confronti e valutare la normalità o meno, si deve guardare alla densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density), cioè alla quantità di minerali contenuti in un'unità di volume di osso (cioè in un centimetro cubo di osso).

ACCURATEZZA NELLA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

Per quanto riguarda la validità, e quindi l'accuratezza, nella valutazione della composizione corporea sono stati riconosciuti 3 livelli di validità:

I° livello-diretto: dissezione dei cadaveri ed estrazione del grasso con etere;

II° livello-parzialmente diretto: misurazione di "alcune" quantità mediante densitometria (DXA) e successiva relazione quantitativa per la stima della FM;

III° livello-indiretto: rilevazione di una misura (come uno spessore o la resistenza elettrica) e derivazione di un'equazione regressa al II° livello (in realtà sarebbe meglio definirlo doppiamente indiretto). La plicometria e la bioimpedenziometria sono metodi appartenenti al III° livello di validità e pertanto sono altamente "campione specifici" in quanto la relazione tra adipe e densità dipende da molte variabili come: idratazione corporea, densità corporea, muscolarità, comprimibilità e spessore dell'adipe, distribuzione del grasso, quantità di grasso intraddominale.

STRUMENTI PER LO STUDIO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

Esistono quindi diversi strumenti utili per la valutazione della composizione corporea

II° livello parzialmente diretto:

- Tomografia Computerizzata (TC);
- Risonanza Magnetica (RM);
- Densitometria con metodica DXA (Dual Energy X Ray Absorptiomerty, assorbimento a raggi x a doppia energia);

III° livello-indiretto:

- Bioimpedenziometria.

BIBLIOGRAFIA

Abate N, Burns D, Peshock RM, Garg A, Grundy SM. Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. *J Lipid Res* 1994; 35: 1490-6.

Behnke AR. Physiologic Studies Pertaining to Deep Sea Diving and Aviation, Especially in Relation to the Fat Content and Composition of the Body: The Harvey Lecture, March 19, 1942. *Bull NY Acad Med* 1942; 18: 561-85.

Forbes GB. Human body composition. Growth, aging, nutrition, and activity. Springer-Verlag, New York, 1987.

Heyward VH, Stolarczyk LM. Applied body composition assessment. Human Kinetics Books, Champaign, Illinois, 1996.

Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* (1985) 1998; 85: 115-22.

Plourde G. The role of radiologic methods in assessing body composition and related metabolic parameters. *Nutr Rev* 1997; 55: 289-96.

Rössner S, Bo WJ, Hiltbrandt E, et al. Adipose tissue determinations in cadavers—a comparison between cross-sectional planimetry and computed tomography. *Int J Obes* 1990; 14: 893-902.

van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 187-96.

Wang ZM, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 19-28.

3.2 DENSITOMETRIA A DOPPIO RAGGIO X (DXA)

Attualmente la densitometria con metodica DXA (Dual Energy X Ray Absorptiometry, assorbimento a raggi X a doppia energia) rappresenta, con due differenti software di utilizzo, la tecnologia considerata gold standard sia nella valutazione della densità minerale ossea sia nella valutazione della composizione corporea. (Cruz-Jentoft AJ et al, 2010; Toombs RJ et al, 2012)

L'esame è assolutamente indolore e privo di rischi.

Per quanto riguarda la valutazione della densità minerale ossea (la cosiddetta mineralometria ossea computerizzata, MOC), la metodica DXA consiste nel misurare l'assorbimento osseo di un raggio X, e ciò permette di stabilire in modo molto preciso (con un errore del 1-2% solamente) la densità minerale ossea e dunque il contenuto di calcio delle ossa misurate. Solitamente si misura la colonna lombare ed il collo del femore. La metodologia DXA permette inoltre di effettuare anche la valutazione della morfometria vertebrale, metodica di misurazione delle altezze, anteriori, centrali e posteriori dei corpi vertebrali dei tratti dorsale e lombare del rachide che permette di identificare le fratture vertebrali anche di grado lieve ed asintomatiche.

Per quanto riguarda lo studio della composizione corporea tramite DXA, il principio su cui si basa consiste nell'assunto che il corpo umano è costituito da tre componenti: osso, massa grassa e massa magra, comprendente in ordine decrescente di quantità: acqua, proteine, glicogeno e minerali, e la massa ossea (Kendler DL et al, 2013).

Queste 3 componenti sono distinguibili per la loro diversa capacità di attenuare un doppio raggio fotonico che li attraversa. La DXA produce due picchi fotonici a 40 e 70 KeV; l'attenuazione fotonica *in vivo* è una funzione della composizione del tessuto. Il coefficiente di attenuazione di un elemento è costante e noto da studi sperimentali, ogni elemento ha un caratteristico coefficiente di attenuazione a 40 e 70 KeV. Quando i fotoni passano a due differenti energie attraverso un corpo, il rapporto tra il coefficiente di attenuazione a bassa (40 KeV) e ad alta (70 KeV) energia è chiamato "valore R". Elementi con un alto numero atomico hanno un valore R maggiore: c'è infatti un'associazione sigmoidale tra valore R e numero atomico. Elementi con basso numero atomico, come H, C, N e O che sono i principali costituenti dell'acqua e dei composti organici, hanno un basso valore R; elementi che si trovano nei tessuti, come Na, K, Ca, hanno un più alto valore R. Il valore R degli acidi grassi e dei trigliceridi è stato calcolato dai loro rispettivi elementi composizionali.

La DXA è quindi una metodica utile sia per la ricerca che per la pratica clinica, in grado di distinguere la componente adiposa, quella muscolare e la densità minerale ossea (Chien MY et al, 2008).

Il paziente viene posizionato su un lettino sormontato da un braccio mobile che, scorrendo lungo una serie di linee trasversali distanziate di un centimetro di intervallo, in poco tempo (8-9 minuti) effettua la scansione completa di tutto il corpo. Non è necessario il digiuno. L'unica attenzione è che devono intercorrere almeno due giorni tra l'esecuzione di uno studio scintigrafico con ^{99m}Tc e l'effettuazione della DXA. L'esame va procrastinato di alcuni giorni solo in caso di indagini diagnostiche con mezzo di contrasto baritato.

I vantaggi principali di questa metodica sono: la bassa dose di esposizione a radiazioni per operatore e paziente (1 a 5 μSv , sette volte minore rispetto a una radiografia, pari a una giornata di esposizione al sole), la non invasività, la precisione e la rapidità (una scansione per valutazione della composizione corporea impegna 8 minuti).

Lo svantaggio principale è dato dal fatto che questa apparecchiatura non è portatile, quindi può precludere il suo utilizzo negli studi epidemiologici su larga scala. Inoltre, anche i costi dell'apparecchiatura rappresentano un fattore limitante, oltre al fatto che il personale sanitario tecnico che effettua la valutazione deve essere particolarmente preparato. Infine, non è in grado di determinare l'entità dell'infiltrazione grassa nel muscolo, realtà valutabile solo mediante RM e TC, come non è in grado di valutare nell'ambito della quantità di grasso rilevato a livello del tronco quanto sia pericardico e quanto extrapericardico.

Per concludere, presenta anche lo svantaggio di non fornire informazioni in merito alla idratazione del soggetto.

Nella **tabella 1** sono riassunti i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo di questa apparecchiatura (Rossi AP et al, 2014).

Tabella 1. Vantaggi e svantaggi nell'utilizzo dell'apparecchiatura DXA.

Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none"> • bassa dose radiante (una scansione equivalente a dose radiante 7 volte minore rispetto ad una normale radiografia, paragonabile ad una giornata di esposizione al sole); • può consentire la valutazione di sotto-regioni; • rapida con tempo previsto per singola scansione total body: Fan beam DXA (<8 min); • la più utilizzata nei grandi trials; • non invasiva; • tecnica molto precisa, riproducibile. 	<ul style="list-style-type: none"> • costo (macchinario ed operatori); • non trasportabilità; • limiti di peso e dimensioni del soggetto; • non valutazione dell'idratazione del soggetto.

Questo metodo è stato validato contro la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, e con un modello di composizione corporea a tre compartimenti, sia in soggetti giovani che anziani (Fuller NJ et al, 1999; Visser M et al, 1999; Salamone LM et al, 2000; Wang ZM et al, 1996).

La metodica ha dimostrato una buona riproducibilità con coefficiente di variazione per la massa grassa totale pari al 2-3%, massa magra totale e tessuto molle totale pari all'1-2%, tessuto molle del braccio pari al 3-4%, tessuto molle della gamba pari all'1-2% (Fuller NJ et al, 1999; Economos CD et al, 1997; Figueroa-Colon R et al, 1998), ed è quindi una metodica sensibile per stimare piccoli cambiamenti nella composizione corporea (Houtkooper LB et al, 2000).

Inoltre, a differenza delle altre tecniche di misurazione della composizione corporea che sono riportate e confrontate in **tabella 2**, la DXA ha la capacità di misurare massa magra, massa grassa, distribuzione del grasso corporeo, con risultati sia complessivi per il corpo in toto sia riguardanti le singole regioni corporee, quali tronco (torace, addome, pelvi), arti superiori, arti inferiori, regione androide e regione ginoide. Inoltre l'operatore divide la parte destra dalla sinistra, posizionando una linea sagittale passante per il centro del corpo basandosi su punti di riferimento anatomici (cranio, colonna, pelvi e gambe).

Tabella 2. Confronto fra le principali caratteristiche delle tecnologie utilizzate per la valutazione della composizione corporea.

Principali caratteristiche quantitative dei metodi di composizione corporea disponibili utilizzati per valutare le componenti muscolare e adiposità correlate.					
	MRS	DXA	RM	TC	BIA
Accurato?	•••	•••	••••	••••	••
Riproducibile?	••	••••	•••	•••	••••
Costo per l'acquisto?	••••	•••	••••	••••	•
Costo di funzionamento?	•••	••	•••	•••	•
Addestramento dei tecnici?	••••	••	•••	•••	•
Esposizione a radiazioni?	•	••	•	••••	•
Richiesta partecipazione dei soggetti?	••	•	•	•	•
Trasportabile?	•	••	•	•	••••
Tempo di analisi stimato?	•	•••	•	•	•••
Stime regionali?	SI	SI	SI	SI	SI/NO
Adeguato per:					
Adulti molto obesi?	NO	SI (alcuni modelli)	NO	NO	SI/NO
Bambini?	SI	SI	SI	NO	SI
Anziani?	SI	SI	SI	SI	SI

Mod da Heymsfield S, Ross R, Wang Z; Handbook of Obesity; 2000.

I pallini sono segnati in ordine crescente di importanza **MRS**: spettroscopia; **DXA**: densitometria a doppio raggio X; **RM**: risonanza magnetica; **TC**: tomografia computerizzata; **BIA**: bioimpedenziometria.

La misurazione della composizione corporea tramite apparecchiatura DXA rappresenta quindi un punto importante nella diagnosi del paziente affetto da malnutrizione sia per eccesso (sovrappeso ed obesità) che per difetto, in quanto consente di guardare oltre il peso ed il tradizionale indice di massa corporea (body mass index, BMI), determinando con precisione anche la distribuzione corporea del grasso, fattore importante di rischio per patologie gravi, quali le patologie cardio-vascolari. Recentemente, nel 2012, è stato infatti superato uno dei limiti della metodica, (cioè misurare il grasso addominale senza distinguere con precisione il sottocutaneo e il viscerale), grazie allo sviluppo di un nuovo metodo per misurare il tessuto adiposo viscerale (visceral adipose tissue, VAT) effettuato dal gruppo di Micklesfield (Micklesfield LK et al, 2012) e validato contro la TC.

A seguire, numerosi studi hanno dimostrato la validità, in termini di accuratezza, sensibilità e specificità rispetto a TC e RM, dell'utilizzo della metodica DXA per la valutazione della VAT nello specifico per la popolazione obesa (Doyon CY et al, 2011; Kaul S et al, 2012), e grande obesa (Bertin E et al, 2000).

Recentemente, Bredella et al. hanno valutato la validità della metodica in soggetti di sesso femminile in diverse condizioni di grasso corporeo, utilizzando la TC come gold-standard. Sono stati considerati il tessuto adiposo viscerale (VAT), il tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) e il tessuto adiposo totale (TAT). La DXA si è dimostrata in grado di valutare il grasso addominale in tutte le sue componenti, riportando risultati più precisi (maggiore rilevazione quantitativa) rispetto alla tomografia assiale computerizzata, ma con un margine di errore, calcolato come bias percentuale, inversamente proporzionale all'aumento di peso, suggerendo un utilizzo migliore nei soggetti obesi rispetto alle altre condizioni (Bredella MA et al, 2013).

UTILIZZO DELLA DXA NELLA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA NEL SOGGETTO ANZIANO

La DXA rappresenta una valida alternativa alla tomografia computerizzata (TC) per la valutazione del grasso viscerale anche nei pazienti anziani (Snijder MB et al, 2002).

Nello specifico, lo studio di Salamone et al. che ha preso in considerazione un gruppo di anziani in sovrappeso con BMI medio pari a 27,4 kg/m², mette in evidenza la sovrapposizione di dati ottenuti con la DXA con quelli ricavati mediante TC e modello a quattro compartimenti, con un margine di errore minimo (Salamone LM et al, 2000).

Grazie a queste caratteristiche, la DXA è stata usata per determinare sia i cambiamenti della composizione corporea a lungo termine, cioè dovuti all'invecchiamento (Gallagher D et al, 2000 A), sia a breve termine come risultato di un intervento terapeutico (Gallagher D et al, 2000 B).

Inoltre, l'apparecchiatura DXA viene oggi molto utilizzata sia nella pratica clinica che negli studi che considerano la diagnosi di sarcopenia nel soggetto anziano.

DENSITOMETRIA A DOPPIO RAGGIO X (DXA)

Attualmente la densitometria con metodica DXA (Dual Energy X Ray Absorptiometry, assorbimento a raggi X a doppia energia) rappresenta, con due differenti software di utilizzo, la tecnologia considerata gold standard sia nella valutazione della densità minerale ossea sia nella valutazione della composizione corporea (misura: massa grassa, massa magra, osso).

Il principio su cui si basa consiste nell'assunto che il corpo umano è costituito da tre componenti: osso, massa grassa e massa magra, comprendente in ordine decrescente di quantità acqua, proteine, glicogeno e minerali, e la massa ossea. Queste 3 componenti sono distinguibili per la loro diversa capacità di attenuare un doppio raggio fotonico che li attraversa. L'esame è assolutamente indolore e privo di rischi.

Questo metodo è stato validato contro la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, e con un modello di composizione corporea a tre compartimenti, sia in soggetti giovani che anziani.

La metodica ha dimostrato una buona riproducibilità con coefficiente di variazione per la massa grassa totale pari al 2-3%, massa magra totale e tessuto molle totale pari all'1-2%, tessuto molle del braccio pari al 3-4%, tessuto molle della gamba pari all'1-2% ed è quindi una metodica sensibile per stimare piccoli cambiamenti nella composizione corporea.

BIBLIOGRAFIA

- Bertin E, Marcus C, Ruiz JC, Eschard JP, Leutenegger M. Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 263-70.
- Bredella MA, Gill CM, Keating LK et al. Assessment of abdominal fat compartments using DXA in premenopausal women from anorexia nervosa to morbid obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 2458-64.
- Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1710-5.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
- Doyon CY, Brochu M, Messier V et al. Association between Abdominal Fat (DXA) and Its Subcomponents (CT Scan) before and after Weight Loss in Obese Postmenopausal Women: A MONET Study. *J Obes* 2011; 2011: 239516.
- Economos CD, Nelson ME, Fiatarone MA et al. A multi-center comparison of dual-energy X-ray absorptiometers: *in vivo* and *in vitro* soft tissue measurement. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 312-7.
- Figueroa-Colon R, Mayo MS, Treuth MS, Aldridge RA, Weinsier RL. Reproducibility of dual-energy X-ray absorptiometry measurements in prepubertal girls. *Obes Res* 1998; 6: 262-7.
- Fuller NJ, Hardingham CR, Graves M et al. Assessment of limb muscle and adipose tissue by dual-energy X-ray absorptiometry using magnetic resonance imaging for comparison. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1295-302.
- Gallagher D, Kovera AJ, Clay-Williams G et al. Weight loss in postmenopausal obesity: no adverse alterations in body composition and protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: 124-31.
- Gallagher D, Ruts E, Visser M et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: 366-75.
- Heymsfield S, Ross R, Wang Z; *Handbook of Obesity*; 2000.
- Houtkooper LB, Going SB, Sproul J, Blew RM, Lohman TG. Comparison of methods for assessing body-composition changes over 1 y in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 401-6.
- Kaul S, Rothney MP, Peters DM et al. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1313-8.
- Kendler DL, Borges JL, Fielding RA et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom* 2013; 16: 496-507.
- Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL. Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1109-14.
- Rossi AP, Harris TB, Fantin F, Armellini F, Zamboni M. The Multidomain Mobility Lab in Older Persons: From Bench to Bedside. The Assessment of Body Composition in Older Persons at Risk of Mobility Limitations. *Curr Pharm Des* 2014; 20 (19): 3245-55.
- Salamone LM, Fuerst T, Visser M et al. Measurement of fat mass using DEXA: a validation study in elderly adults. *J Appl Physiol* 2000; 89: 345-52.

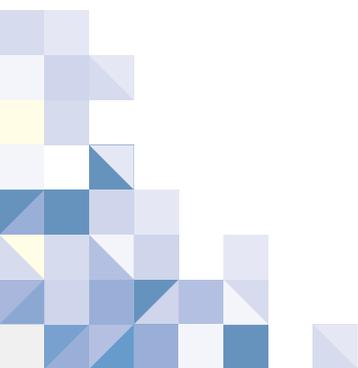
Salamone LM, Fuerst T, Visser M et al. Measurement of fat mass using DEXA: a validation study in elderly adults. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89: 345-52.

Snijder MB, Visser M, Dekker JM et al. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 984-93.

Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, De Souza MJ. The impact of recent technological advances on the trueness and precision of DXA to assess body composition. *Obesity* 2012; 20: 30-9.

Visser M, Fuerst T, Lang T, Salamone L, Harris TB. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. Health, Aging, and Body Composition Study–Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Body Composition Working Group. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1513-20.

Wang ZM, Visser M, Ma R et al. Skeletal muscle mass: evaluation of neutron activation and dual-energy X-ray absorptiometry methods. *J Appl Physiol* 1996; 80: 824-31.



3.3 BIOIMPEDENZIOMETRIA

La bioimpedenziometria (BIA) è il metodo più utilizzato per valutare la composizione corporea e si basa sul modello a due compartimenti. La BIA misura la resistenza ad una leggera corrente elettrica che attraversa l'acqua corporea. In questo modo si acquisisce una stima dell'acqua totale corporea (TBW) da cui può derivare la massa magra (FFM, Free Fat Mass) assumendo che il 73% della FFM è composto da acqua. Il modello a due compartimenti distingue massa magra e massa grassa (FM, Fat Mass) e rappresenta l'approccio più utilizzato per valutare la composizione corporea nell'adulto. Esso assume come costante la proporzione di acqua, proteine e minerali nella massa magra e pertanto non è indicato per la valutazione di bambini ed adolescenti in cui le proporzioni di acqua, proteine e minerali cambiano frequentemente, come anche non è adatto per la popolazione anziana, a causa delle alterazioni riguardanti l'idratazione. La bioimpedenziometria misura quindi l'impedenza offerta da un corpo al passaggio di una corrente elettrica alternata a bassa intensità ($<800\mu\text{A}$) e frequenza fissata (che può essere unica, oppure multifrequenza) (Lukaski HC et al, 1986).

La BIA si basa sulla proprietà comune a tutti gli esseri viventi, e quindi anche all'uomo, di condurre la corrente elettrica. I tessuti biologici si comportano come conduttori, semiconduttori o dielettrici (isolanti). Le soluzioni elettrolitiche intra ed extracellulari sono ottimi conduttori (tessuti magri), al contrario il tessuto grasso e osseo non permettono il passaggio della corrente utilizzata dalle apparecchiature BIA.

I tessuti magri conducono la corrente fissata più dei tessuti grassi giacché contengono una maggior quantità di acqua ed elettroliti. Ne deriva che la capacità di conduzione è direttamente proporzionale alla quantità di acqua ed elettroliti contenuti.

Inoltre, la TBW può essere predetta dall'indice di impedenza (H^2/Z o X_c) poiché gli elettroliti contenuti nell'acqua sono buoni conduttori di corrente elettrica; se la TBW è molta, la corrente fluisce facilmente attraverso il corpo con minore resistenza (R o R_z).

Per la legge di Ohm (1827) sui conduttori, la resistenza è direttamente proporzionale alla lunghezza degli individui indipendentemente dalla maggior quantità di tessuto adiposo perché il grasso è un pessimo conduttore di corrente a causa del suo basso contenuto in acqua.

Quindi la resistenza è inversamente proporzionale al contenuto idrico (più acqua=meno resistenza), mentre la reattanza è proporzionale alla densità di cellule nei tessuti (più cellule= più reattanza, a parità di liquidi corporei). L'assunto elettrofisiologico indica inoltre che la resistenza (per unità di volume) è correlata negativamente con la quantità di fluidi corporei (acqua corporea e massa magra) attraverso i quali passa la corrente elettrica, mentre la reattanza è correlata positivamente alla densità cellulare corporea, grazie alla proprietà bioelettrica capacitiva delle membrane cellulari (Lukaski HC et al, 1986; Hoffer EC et al, 1969; Lukaski HC et al, 1985).

Esistono 3 tipologie di analisi bioimpedenziometrica:

- impedenza bioelettrica convenzionale (bioelectrical impedance analysis, MF-BIA; SF-BIA; SMFBIA): è quella comunemente utilizzata e a cui si riferisce gran parte della letteratura. Non ci sono applicazioni cliniche validate in pazienti acuti e critici. La SF-BIA valuta una misura alla frequenza di 50 kHz mentre la MF-BIA esegue 3 o più misure a differenti frequenze. Con questo metodo siamo in grado di valutare la TBW e l'acqua extracellulare (ECW, Extra Cellular Water) e da queste ricavare FFM, FM e la massa metabolicamente attiva (BCM). Le equazioni utilizzate sono in funzione della resistenza e del peso corporeo e si assume che l'idratazione della FFM sia costante al 73%.

- Impedenza bioelettrica spettroscopica (bioelectrical impedance spectroscopy, BIS): valuta da 50 a 500 misurazioni con un intervallo di frequenza che va da 5 a 100 kHz. Dai dati possiamo ricavare TBW, ECW, l'acqua intracellulare (ICW, Intracellular Water) e da queste FFM, FM e BCM. Le equazioni utilizzate sono in funzione delle resistenze e del peso corporeo e si considerano da 4 a 6 costanti di idratazione. Presenta lo svantaggio di avere un costo elevato e di richiedere circa 15 minuti per effettuare una misura completa.
- Analisi bioelettrica vettoriale dell'impedenza (bioelectrical impedance vectorial analysis, BIVA): valuta una misura a 50 kHz attraverso modelli di distribuzione di vettori e si basa sulle proprietà elettriche dei tessuti senza l'utilizzo di costanti, equazioni e peso corporeo. È inoltre ben documentata dal punto di vista delle applicazioni cliniche in dialisi, infarto, oncologia, malnutrizione estrema.

I fattori di errore nell'analisi di bioimpedenza sono numerosi:

1. Errore intrinseco strumentale (1-2% a 50 kHz).
2. Errori di regressione lineare (errore standar di stima, SEE, rispetto ai metodi di riferimento).
3. Errori dei metodi di riferimento (3-6% diluizione isotopica).
4. Errori su modello elettrico del corpo (anisotropia).
5. Variabilità biologica (composizione individuale + geometria).

Nella bioimpedenziometria standard sono virtualmente presenti tutti gli errori sopra elencati, mentre nella bioimpedenziometria vettoriale è presente solo l'errore intrinseco strumentale (1-2% a 50 kHz) e la variabilità biologica.

I vantaggi della BIA convenzionale e della BIVA sono la non invasività, la portabilità, la rapidità di esecuzione e la facilità d'uso, un costo di esercizio relativamente basso (pari a circa 1 euro a valutazione), il fatto che richieda una minima interazione da parte del paziente e la sicurezza (non è raccomandata esclusivamente nei portatori di pace-maker).

METODICA IMPEDENZIOMETRICA STANDARD O CONVENZIONALE O CLASSICA

La metodica impedenziometrica standard o convenzionale (Bioelectrical Impedance Analysis, BIA) consente di stimare le componenti della composizione corporea partendo dalla misura dell'impedenza dei tessuti e dalla sua successiva trasformazione in acqua totale. (Lukaski HC et al, 1986)

Le equazioni predittive di massa magra e massa grassa corporea possono offrire stime quantitative con errori standard di stima molto vicine a modelli di riferimento a 3 o 4 compartimenti, ma solo se ci troviamo in presenza di soggetti in normopeso e condizioni ottimali di idratazione.

La BIA convenzionale consente di ottenere stime accurate di TBW, FFM e FM nell'adulto sano, con coefficienti di correlazione sempre prossimi a 1 ($r > 0,95$) ed un errore di stima dell'ordine di 2-4 kg. La quantificazione della TBW in L o kg viene ottenuta a partire dal rapporto fra statura (H) al quadrato e R (indice di impedenza, H^2/Z o di resistenza H^2/R) al quale vengono aggiunte altre variabili per aumentare l'accuratezza della regressione.

È tuttavia noto che l'efficacia predittiva delle equazioni di regressione è influenzata significativamente dall'età, dal sesso, dalla popolazione, dallo stato di salute e dal metodo di validazione. Anche l'utilizzo di equazioni età-specifiche può portare a sostanziali errori di stima dovuti principalmente al variabile livello di idratazione del corpo tra gli individui.

Nella **tabella 1** sono riportate equazioni di regressione raccomandate in letteratura per stimare nell'adulto la TBW, la FFM, e la FM per differenza della FFM dal peso corporeo.

Tabella 1. Principali caratteristiche quantitative dei metodi di composizione corporea disponibili utilizzati per valutare le componenti muscolare e adiposità correlate.

TBW= 0,556 H ² /R + 0,095 Wt + 1,726 (Kushner RF, Schoeller DA, 1986)
TBW= 0,590 H ² /R + 0,065 Wt + 0,040 (Kushner RF et al. 1992)
TBW= 0,377 H ² /R + 0,140 Wt - 0,080 Età +2,90 Sesso +4,65 (Lukaski HC, Bolonchuck WW, 1988)
TBW (m)= 1,20+ 0,45 H ² /R + 0,18 Wt (Soggetto Maschile) (Sun SS et al. 2003)
TBW (f)= 3,75 + 0,45 H ² /R + 0,11 Wt (Soggetto Femminile) (Sun SS et al. 2003)
FFM= 0,756 H ² /R + 0,110 Wt -0,107 Xc - 5,463 (Lukaski HC, Bolonchuck WW, 1988)
FFM (f)= 0,00108 H ² - 0,02090 R + 0,23199 Wt - 0,06777 Età +14,59753 (Gray DS, 1989)
FFM (m)= 0,00132 H ² - 0,04394 R + 0,30520 Wt - 0,16760 Età +22,66827 (Gray DS, 1989)
FFM=0,279 H ² /R+0,181+0,231 H+ 0,064 Sesso WT - 0,0777 Età-14,94 (Heitman BL, 1990)
FFM= 0,34*104*H2(m)/R + 15,34H-0,273 Wt - 0,127 Età + 4,56 Sesso-12,44

Molti stimano la TBW e da questa calcolano la FFM= TBW/0,73.

Se prendiamo poi in considerazione le equazioni età specifiche o peso specifiche, il numero di formule aumenta ulteriormente. Nelle linee guida ESPEN (Lukaski HC et al, 1986) sono state pubblicate le formule attualmente a disposizione per le varie età, per patologia e per soglie di peso e queste formule sono schematizzate in tabelle che occupano oltre 4 pagine. Nello specifico per il soggetto anziano sono riportate ben 9 diverse formule.

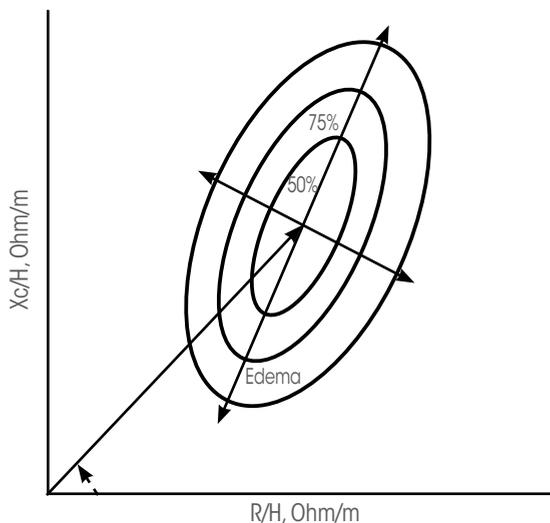
IMPEDENZA VETTORIALE (BIVA): BIO IMPEDANCE VECTOR ANALYSIS O VECTORBIA

Le limitazioni insite nelle assunzioni della BIA convenzionale possono essere superate seguendo un approccio fenomenologico basato sull'analisi vettoriale delle misure dirette di resistenza (R) e di reattanza (Xc) fornite da un analizzatore vettoriale di impedenza, in assenza di vincoli a modelli compartimentali o assunzioni sull'idratazione.

L'impedenza bioelettrica è una proprietà misurabile dovuta alla conduzione ionica dei tessuti, ovvero dell'idratazione dei tessuti. La corrente alternata ad intensità e frequenza (50 kHz) costanti iniettata sulla cute da elettrodi-cerotto attraversa le soluzioni elettrolitiche del liquido extracellulare (LEC) e del liquido intracellulare (LIC) di tutti i tessuti, esclusi grasso ed osso, generando un vettore impedenza Z, espresso in Ohm. Le membrane cellulari e le interfacce dei tessuti sfasano la conduzione di corrente (angolo di fase fra tensione e corrente del vettore Z) generando la componente capacitiva di Z, ovvero Xc. Il vettore Z può essere rappresentato in coordinate polari con modulo ed angolo di fase, oppure nelle usuali coordinate rettangolari Z= (R, Xc), ovvero Z= R + j Xc, con le due componenti Resistenza (R, dipendente dalle soluzioni LIC+LEC attraversate) e Reattanza (Xc, dipendente da membrane e interfacce attraversate). La rappresentazione rettangolare (R, Xc) con R in ascisse e Xc in ordinate fornisce oltre al modulo |Z|= (R²+Xc²) anche l'angolo di fase come arcotangente di Xc/R.

Il metodo denominato in letteratura Grafo Resistenza-Reattanza (Grafo R-Xc) o BIAVECTOR™ confronta il vettore misurato in un individuo con l'intervallo di riferimento della popolazione normale, di forma ellissoidale, espresso in percentili della distribuzione normale (gaussiana) bivariata; il Grafo Resistenza-Reattanza è mostrato in figura 1.

Figura 1. Grafo Resistenza-Reattanza (Grafo R-Xc) o BIAVECTOR™ confronta il vettore di impedenza misurato in un individuo con l'intervallo di riferimento della popolazione normale, di forma ellissoidale, espresso in percentili della distribuzione normale (gaussiana) bivariata.



Il metodo del Grafo R-Xc può venire classificato come metodo di analisi qualitativa di composizione corporea basato su una proprietà elettrica (conduzione ionica dei tessuti) descritta dalla più semplice funzione statistica di tipo I, ovvero la deviazione standard bivariata delle proprietà elettriche misurate (property-based method, type I function). Nell'adulto le due componenti R e Xc del vettore impedenza Z sono correlate significativamente sia nel soggetto normale che nel patologico, perfino nelle misure segmentarie di impedenza, con coefficiente di correlazione simile nei maschi e nelle femmine. Pertanto ogni variazione, fisiologica o patologica, di R o di Xc è tendenzialmente associata ad una variazione proporzionale dell'altra componente. La correlazione fra R e Xc, la stessa fra R/H e Xc/H, determina la forma ellissoidale delle distribuzioni di probabilità bivariate (intervalli di confidenza e tolleranza). Se la correlazione fra le componenti fosse nulla, le ellissi di probabilità diventerebbero cerchi. Lo stesso livello di correlazione è stato osservato anche nei bambini sani in età prescolare (1-6 anni). Questa correlazione invalida molti risultati delle comuni analisi statistiche univariate della letteratura, condotte separatamente su R o su Xc.

Siccome l'opposizione al passaggio della corrente dipende anche dalla lunghezza del conduttore ($Z = \text{Impedività} \times \text{Lunghezza}/\text{Area di sezione del conduttore}$), si può ottenere una standardizzazione fra individui (conduttori) di lunghezza diversa dividendo

il vettore Z per la statura, ovvero, in coordinate rettangolari $Z/H = (R/H, Xc/H)$ o $Z/H = R/H + j Xc/H$. Si ottiene così un'espressione per l'impedenza in Ohm/m con le dimensioni di Impedività/Area di sezione, grandezza indipendente dalla lunghezza del conduttore e che rappresenta sul Grafo R-Xc l'opposizione alla conduzione ionica di un individuo rispetto alla variabilità della popolazione di riferimento. Questa trasformazione di vettore bivariato è valida anche per le variabili casuali complesse (com'è Z, di cui R rappresenta la parte reale e Xc la parte immaginaria), ed è invariante per la forma delle ellissi, le probabilità associate e l'angolo di fase.

L'elevata variabilità (biologica) della composizione corporea, fra

sessi, fra individui dello stesso genere, e nello stesso individuo in tempi diversi, può essere rappresentata statisticamente sfruttando la distribuzione gaussiana (normale) bivariata del vettore impedenza. Il vettore Z misurato nel soggetto "medio" di riferimento può pertanto essere rappresentato al centro di ellissi di probabilità (ellissi di isodensità di probabilità, sezioni parallele al piano R-Xc della classica campana gaussiana), dette ellissi di tolleranza, la cui area (percentile) fornisce la probabilità di contenere un punto (vettore) del piano R-Xc.

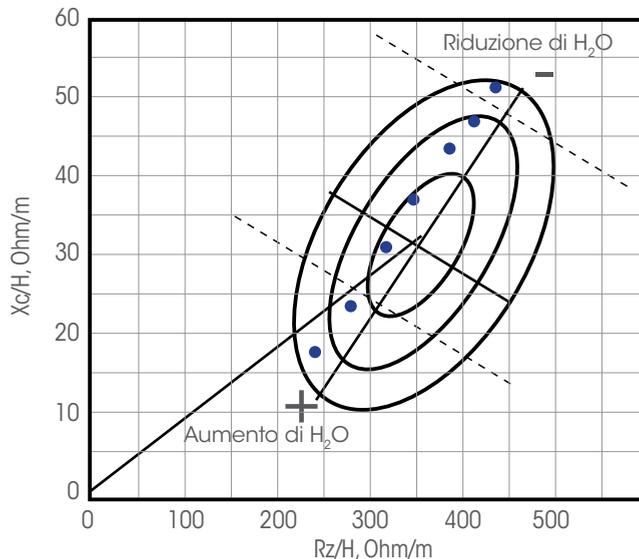
La distribuzione normale bivariata del vettore impedenza nella popolazione sana, con tre percentili di riferimento (ellissi di tolleranza al 50%, 75% e 95%) e specifica per genere, è nota per la popolazione adulta italiana (726 soggetti, 15-85 anni, BMI 17-31).

Una proprietà importante del metodo è di operare indipendentemente dalla conoscenza del peso corporeo, misura che in situazioni cliniche particolari (es. paziente a postura obbligata o in unità di terapia intensiva) può risultare particolarmente complessa.

Le variazioni di composizione corporea rilevabili sul Grafo R-Xc sono associate a variazioni di idratazione tissutale (variazioni di impedenza). Dalla validazione clinica condotta finora si può formulare una regola di lettura del Grafo R-Xc molto semplice:

- Variazioni dell'idratazione senza alterazioni della struttura tissutale (tipicamente variazioni nello spazio ECW) sono associate ad un accorciamento (iperidratazione) o un allungamento (disidratazione) del vettore impedenza lungo l'asse maggiore delle ellissi di tolleranza, come mostrato in figura 2.

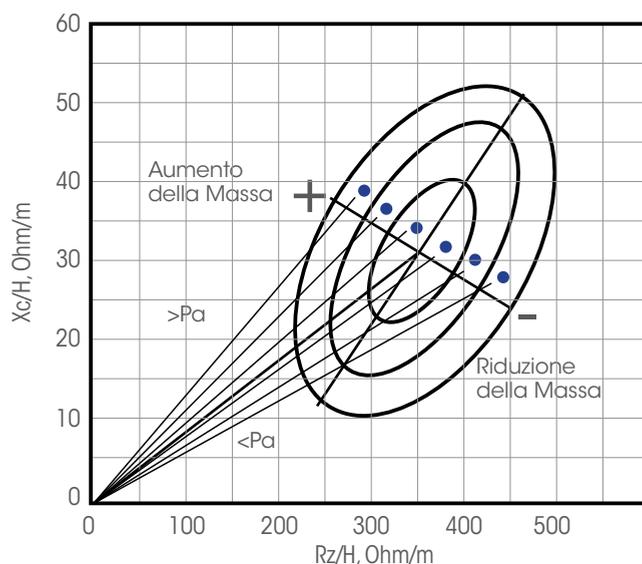
Figura 2. Variazioni dell'idratazione senza alterazioni della struttura tissutale (tipicamente variazioni nello spazio ECW) sono associate a un accorciamento (iperidratazione) o un allungamento (disidratazione) del vettore impedenza lungo l'asse maggiore delle ellissi di tolleranza.



- A fronte di una stessa variazione di idratazione, i vettori corti migrano poco, i vettori lunghi migrano molto. Il Grafo R-Xc è quindi più sensibile nella regione di disidratazione rispetto alla regione dell'edema.

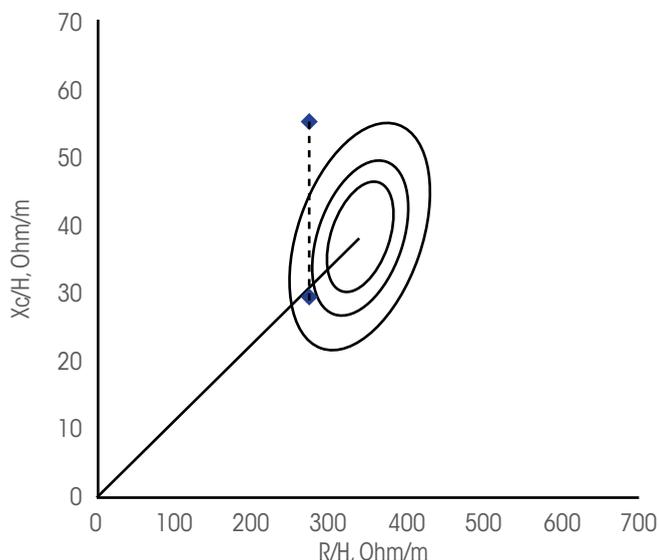
- Variazioni dello "stato di nutrizione" dei tessuti (cellule e proteine strutturali interstiziali idrofile), senza alterazioni dell'idratazione tissutale, sono associate a una migrazione del vettore nella direzione dell'asse minore delle ellissi, con aumento progressivo dell'angolo di fase (obesità per i vettori corti, massa muscolare per i vettori lunghi), o con riduzione progressiva dell'angolo di fase (cachessia per i vettori corti, anoressia per i vettori lunghi) (Figura 3).

Figura 3. Variazioni dello "stato di nutrizione" dei tessuti (cellule e proteine strutturali interstiziali idrofile), senza alterazioni dell'idratazione tissutale, sono associate a una migrazione del vettore nella direzione dell'asse minore delle ellissi, con aumento progressivo dell'angolo di fase (obesità per i vettori corti, massa muscolare per i vettori lunghi), o con riduzione progressiva dell'angolo di fase (cachessia per i vettori corti, anoressia per i vettori lunghi).



- Variazioni combinate di idratazione e struttura dei tessuti sono associate a migrazioni del vettore lungo la combinazione delle due direzioni principali.
- Variazioni ortogonali (solo R, o solo Xc), ad analizzatore tarato (tester a R e Xc fisse), sono errori di misura (cortocircuiti da contatto fra arti e tronco, elettrodi scaduti o poco adesivi, cute ricoperta di creme, circuiti instabili sulle connessioni dei cavetti) (Figura 4).

Figura 4. Variazioni ortogonali (solo R, o solo Xc), ad analizzatore tarato (tester a R e Xc fisse), sono errori di misura (cortocircuiti da contatto fra arti e tronco, elettrodi scaduti o poco adesivi, cute ricoperta di creme, circuiti instabili sulle connessioni dei cavetti).



In conclusione, l'impedenziometrica vettoriale (Bioelectrical Impedance Vector Analysis, BIVA (Piccoli A et al, 1994) è per quanto sopra descritto un approccio alternativo potenzialmente più accurato della BIA tradizionale.

Non utilizza modelli di regressione, ma è basata sull'analisi diretta della resistenza e della reattanza normalizzate per l'altezza. Attraverso il confronto con valori di riferimento standard per la popolazione italiana (De Palo T et al, 2000; Piccoli A et al, 1995), consente l'analisi semiquantitativa della massa corporea cellulare ed è valida nello stimare lo stato nutrizionale (Norman K et al, 2012).

Un considerevole vantaggio rispetto alle altre metodiche di impiego routinario è costituito dalla possibilità di valutare lo stato di idratazione tissutale (Norman K et al, 2012; Bronhara B et al, 2012).

La BIVA è stata usata in diversi ambiti clinici (Bronhara B et al, 2012). Per le sue caratteristiche di praticità e accuratezza, è adatta allo studio delle variazioni qualitative e quantitative della composizione corporea e dello stato nutrizionale nell'invecchiamento normale e patologico.

La BIVA è stata infatti utilizzata per descrivere l'invecchiamento fisiologico (Buffa R et al, 2003), la fragilità (Kehayias JJ et al, 2012) e lo stato nutrizionale (Buffa R et al, 2009; Santomauro F et al, 2011) nella popolazione senile. La BIVA è stata applicata anche nella Malattia di Alzheimer (Buffa R et al, 2010; Saragat B et al, 2012) e nel diabete di tipo 2 (Buffa R et al, 2013).

ANGOLO DI FASE

La valutazione bioimpedenziometrica permette di misurare anche l'angolo di fase che è il rapporto fra resistenza e reattanza, quindi fra cellule e fluidi corporei (Lukaski HC et al, 1986). L'angolo di fase ha un valore di normalità che va da 5° a 9° a seconda del sesso e dell'età del soggetto; un angolo di fase elevato suggerisce un buono stato di salute e

una composizione corporea adeguata, un basso angolo di fase è riscontrato in soggetti malnutriti o con patologie.

Numerosi studi hanno dimostrato il valore prognostico dell'angolo di fase principalmente in riferimento al rischio di mortalità o le complicazioni post-operatorie in diverse situazioni cliniche. Un basso angolo di fase è correlato alla sopravvivenza in oncologia (Santarpià L et al, 2009; Gupta D et al, 2009; Gupta D et al, 2004 A; Gupta D et al, 2004 B; Paiva SI et al, 2010), nell'infezione da HIV/AIDS (Schwenk A et al, 2000), nella sclerosi laterale amiotrofica (Desport JC et al, 2008), nel paziente anziano (Wirth R et al, 2010), nella dialisi peritoneale (Mushnick R et al, 2003) e nella cirrosi (Selberg O et al, 2002). La soglia dell'angolo di fase associata a ridotta sopravvivenza è variabile: meno di 2,5 gradi in pazienti con sclerosi laterale amiotrofica (Desport JC et al, 2008), meno di 3,5 gradi in pazienti geriatrici (Wirth R et al, 2010), meno di 1,65-5,6 gradi in pazienti oncologici (Gupta D et al, 2009; Gupta D et al, 2004 A; Gupta D et al, 2004 B; Paiva SI et al, 2010) e meno di 5,4 gradi in pazienti cirrotici (Selberg O et al, 2002). L'angolo di fase è anche correlato con la gravità della linfopenia nell'AIDS (Shah S et al, 2001) e con il rischio di complicanze post-operatorie tra i pazienti chirurgici gastrointestinali (Barbosa-Silva MC et al, 2005). La relazione dell'angolo di fase con la prognosi e la gravità della malattia rafforza l'interesse ad utilizzare la BIA per la gestione clinica dei pazienti con malattie croniche ad alto rischio di malnutrizione e perdita di FFM.

In sintesi, la perdita di FFM o un angolo di fase basso è correlato alla mortalità nei pazienti con malattie croniche, cancro, e nei pazienti anziani istituzionalizzati. La relazione tra perdita di FFM ed il risultato clinico è chiaramente indicato nei pazienti con obesità sarcopenica. Nel complesso, l'associazione tra composizione corporea, angolo di fase, e l'esito clinico rafforza la pertinenza di utilizzare una valutazione della composizione corporea nella pratica clinica (Barbosa-Silva MC et al, 2012).

LA IMPEDENZIOMETRIA NELL'ANZIANO

La riabilitazione in età geriatrica è un difficile settore di intervento poiché alle specifiche condizioni patologiche ed alle comorbidità si associano le modificazioni della composizione corporea indotte dall'età, che contribuiscono in larga parte alle limitazioni funzionali che si riscontrano in questi pazienti.

L'avanzare dell'età è una ben nota determinante della modificazione corporea, che a sua volta gioca un ruolo importante nel determinare lo stato di salute nei soggetti anziani; in questa fase della vita assistiamo infatti all'aumento della massa grassa cui si associa un elevato rischio di alterazioni metaboliche (dislipidemia, iperinsulinemia) ed alla riduzione della massa muscolare scheletrica (che comprende circa la metà della massa magra) che comporta spesso disabilità in età geriatrica. L'approccio che si basa sulla valutazione della composizione corporea sta assumendo sempre maggiore importanza e si va sempre più affermando quale marker sistemico delle patologie croniche insieme al progressivo declino di importanza dei tradizionali indicatori biochimici di denutrizione (albumina-prealbumina-transferrina, ecc...), che riflettono più le condizioni dello stato infiammatorio che di quello nutrizionale.

Particolare cura è stata posta nell'individuazione di metodi clinicamente affidabili per la diagnosi di sarcopenia (riduzione della massa e della forza muscolare) perché questa condizione è un'importante causa di disabilità in età geriatrica.

Numerosi studi sono stati condotti nella valutazione della composizione corporea nel soggetto anziano con malattia di Alzheimer (MA). Il peggioramento dello stato nutrizionale è un carattere ricorrente nella malattia di Alzheimer (Jyvakorpi SK et al, 2012; Soto ME et al, 2012). Negli studi di Belmin et al (Belmin J et al, 2007) e di Gillette-Guyonette et al (Gillette-Guyonette S et al, 2007) è stata messa in evidenza una relazione tra MA e condizioni peggiori

relative allo stato nutrizionale, a quello cognitivo ed a quello funzionale. Altri autori hanno osservato un modello BIVA comparabile a quello dei pazienti con malattia di Alzheimer in individui cachettici (Piccoli A et al, 1994; Toso S et al, 2000). L'unica altra ricerca nota in cui sia stata applicata la BIVA nella malattia di Alzheimer è quella realizzata da Buffa et al (Buffa R et al, 2010) che conferma che i pazienti con morbo di Alzheimer sono caratterizzati da una tendenza alla malnutrizione, presente anche nelle fasi lievi-moderate, e da una tendenza alla disidratazione che appare nella fase grave.

Utilizzando la BIVA ed il test MNA (Mini Nutritional Assessment), è stata inoltre osservata un'associazione positiva tra stato nutrizionale e stato cognitivo, psicologico e funzionale, valutato per mezzo di indicatori di uso comune nella pratica geriatrica (Norman K et al, 2011; Norman K et al, 2009).

In conclusione, nel soggetto anziano l'uso della bioimpedenziometria può essere uno strumento utile nella valutazione della composizione corporea e tramite la BIVA poter valutare e monitorare i fluidi corporei e l'efficacia degli interventi terapeutici, ad esempio per la cura della sarcopenia.

BIOIMPEDENZIOMETRIA

La bioimpedenziometria (BIA) si basa sul modello a due compartimenti. La BIA misura la resistenza ad una corrente elettrica alternata a bassa intensità ($<800\mu\text{A}$) e frequenza fissata (che può essere unica, oppure multifrequenza) che attraversa l'acqua corporea. In questo modo si acquisisce una stima dell'acqua totale corporea (TBW, Total Body Water) da cui si può derivare la massa magra (FFM, Free Fat Mass) assumendo che il 73% della FFM è composto da acqua.

I tessuti biologici si comportano come conduttori, semiconduttori o dielettrici (isolanti). Le soluzioni elettrolitiche intra ed extracellulari sono ottimi conduttori (tessuti magri), al contrario il tessuto grasso e osseo non permettono il passaggio della corrente utilizzata dalle apparecchiature BIA.

Esistono 3 tipologie di analisi bioimpedenziometrica:

- impedenza bioelettrica convenzionale (Bioelectrical Impedance Analysis, MF-BIA; SF-BIA; SMFBIA): è quella comunemente utilizzata e a cui si riferisce gran parte della letteratura. Non ci sono applicazioni cliniche validate in pazienti acuti e critici. La SF-BIA valuta una misura alla frequenza di 50 kHz mentre la MF-BIA esegue 3 o più misure a differenti frequenze. Con questo metodo siamo in grado di valutare la TBW e l'acqua extracellulare (ECW, Extra Cellular Water) e da queste ricavare FFM, FM e la massa metabolicamente attiva (BCM). Le equazioni utilizzate sono in funzione della resistenza e del peso corporeo e si assume che l'idratazione della FFM sia costante al 73%.
- Impedenza bioelettrica spettroscopica (Bioelectrical Impedance Spectroscopy, BIS): valuta da 50 a 500 misurazioni con un intervallo di frequenza che va da 5 a 100 kHz. Dai dati possiamo ricavare TBW, ECW, l'acqua intracellulare (ICW, Intra Cellular Water) e da queste FFM, FM e BCM. Le equazioni utilizzate sono in funzione delle resistenze e del peso corporeo e si considerano da 4 a 6 costanti di idratazione. Presenta lo svantaggio di avere un costo elevato e di richiedere circa 15 minuti per effettuare una misura completa.
- Analisi bioelettrica vettoriale dell'impedenza (Bioelectrical Impedance Vectorial Analysis, BIVA): valuta una misura a 50 kHz attraverso modelli di distribuzione di vettori e si basa sulle proprietà elettriche dei tessuti senza l'utilizzo di costanti, equazioni e peso corporeo. È inoltre ben documentata dal punto di vista delle applicazioni cliniche in dialisi, infarto, oncologia, malnutrizione estrema.

BIBLIOGRAFIA

- Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clin Nutr* 2005; 24: 830-8.
- Belmin J, Expert Panel and Organisation Committee. Practical guidelines for the diagnosis and management of weight loss in Alzheimer's disease: a consensus from appropriateness ratings of a large expert panel. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 33-7.
- Bronhara B, Piccoli A, Pereira JC. Fuzzy linguistic model for bioelectrical impedance vector analysis. *Clin Nutr* 2012; 31: 710-6.
- Buffa R, Floris G, Marini E. Migration of the bioelectrical impedance vector in healthy elderly subjects. *Nutrition* 2003; 19: 917-21.
- Buffa R, Floris G, Marini E. Assessment of the nutritional status in free-living elderly individuals by bioelectrical impedance vector analysis. *Nutrition* 2009; 25: 3-5.
- Buffa R, Mereu RM, Putzu PF, Floris G, Marini E. Bioelectrical impedance vector analysis detects low body cell mass and dehydration in patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 823-7.
- Buffa R, Saragat B, Succa V et al. Elderly subjects with type 2 diabetes show altered tissue electrical properties. *Nutrition* 2013; 29: 132-7.
- De Palo T, Messina G, Edefonti A et al. Normal values of the bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. *Nutrition* 2000; 16: 417-24.
- Desport JC, Marin B, Funalot B, Preux PM, Couratier P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 9: 273-8.
- Gillette-Guyonette S, Abellan Van Kan G, Alix E et al. IANA (International Academy on Nutrition and Aging) Expert Group: weight loss and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 38-48.
- Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1634-8.
- Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 37.
- Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004; 92: 957-62.
- Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969; 27: 531-4.
- Jyvakorpi SK, Puranen T, Pitkälä KH, Suominen MH. Nutritional treatment of aged individuals with Alzheimer disease living at home with their spouses: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13: 66.
- Keheayas JJ, Ribeiro SM, Skahan A et al. Water homeostasis, frailty and cognitive function in the nursing home. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 35-9.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis part-1. Review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23: 1226-43.
- Kushner RF and Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin*

Nutr 1986; 44: 417-24.

Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L. Is the impedance index (ht^2/R) significant in predicting total body water?. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 835-9.

Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1327-32.

Lukaski HC and Bolonchuk WW. Estimation of body fluid volumes using tetrapolar bioelectrical impedance measurements. *Aviat Space Environ Med* 1988; 59: 1163-9.

Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 810-7.

Mushnick R, Fein PA, Mittman N, Goel N, Chattopadhyay J, Avram MM. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: 53-6.

Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, Lochs H, Kondrup J. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr* 2009; 28: 78-82.

Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strenght: outcome predictor and marker of nutritional status. *J Youth Adolesc* 2011; 40: 545-55.

Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis-clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 2012; 31: 854-61.

Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MC, Barros AJ, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer* 2010; 19: 187-92.

Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the Rxc graph. *Kidney Int* 1994; 46: 534-9.

Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A et al. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 269-70.

Santaripa L, Marra M, Montagnese C, Alfonsi L, Pasanisi F, Contaldo F. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: preliminary observations. *Nutrition* 2009; 25: 930-1.

Santomauro F, Olimpi N, Baggiani L, Comodo N, Mantero S, Bonaccorsi G. Bioelectrical Impedance Vector Analysis and Mini Nutritional Assessment in elderly nursing home residents. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 163-7.

Saragat B, Buffa R, Mereu E et al. Nutritional and psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 231-6.

Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 496-501.

Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86: 509-16.

Shah S, Whalen C, Kotler DP et al. Severity of human immunodeficiency virus infection is associated with decreased phase angle, fat mass and body cell mass in adults with pulmonary tuberculosis infection in Uganda. *J Nutr* 2001; 131: 2843-7.

Soto ME, Secher M, Gillette-Guyonnet S et al. Weight loss and rapid cognitive decline in

community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2012; 28: 647-54.

Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 331-40.

Thibault R, Pichard C. The evaluation of body composition: a useful tool for clinical practice. *Ann Nutr Metab* 2012; 60: 6-16.

Toso S, Piccoli A, Gusella M et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000; 16: 120-4.

Wirth R, Volkert D, Rösler A, Sieber CC, Bauer JM. Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: 290-4.

3.4

L'ECOCARDIOGRAFIA NELL'OBESO: UNA NUOVA FRONTIERA PER LA VALUTAZIONE DEL GRASSO CORPOREO

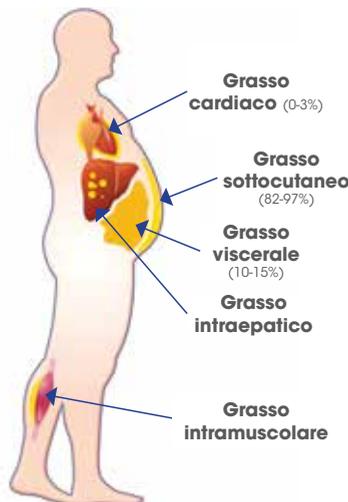
L'ecocardiografia è una metodica con cui si studiano il cuore e il flusso del sangue attraverso le valvole per mezzo degli ultrasuoni. Permette di ottenere informazioni sulla contrattilità del cuore, sulla morfologia delle sue valvole e sul flusso del sangue nelle sue cavità, sia a riposo che dopo l'esercizio fisico o l'assunzione di un farmaco. Esistono due modalità principali di esecuzione:

- L'ecocardiografia transtoracica,
- L'ecocardiografia transesofagea (per via endoscopica).

L'ecocardiografia transtoracica è uno strumento diagnostico utilizzato per identificare le cause di infarto utilizzando onde sonore per produrre immagini del cuore, facilitando l'individuazione di coaguli di sangue, malattie valvolari e difetti strutturali associati all'infarto. L'ecocardiografia transesofagea utilizza la tecnologia dell'onda sonora simile per produrre immagini del cuore; tuttavia, con questa modalità il trasduttore ad ultrasuoni, posizionato su un endoscopio, è guidato lungo la gola del paziente nell'esofago. È quindi un esame più invasivo rispetto all'ecografia transtoracica, ma fornisce immagini senza interferenze di nervi o dei polmoni.

Il principale sito di accumulo del grasso è il tessuto adiposo sottocutaneo, che è considerato come grasso "buono" (Roden M, 2006). Il grasso ectopico è invece dato dalla deposizione di trigliceridi all'interno delle cellule del tessuto non-adiposo che normalmente contengono solo piccole quantità di grasso. Questo grasso ectopico viene accumulato nella zona viscerale, nel fegato, nel cuore e/o nel muscolo e di solito non è limitato a un solo organo, anzi, è possibile trovarlo contemporaneamente in diversi organi (Figura 1).

Figura 1. Principali siti di accumulo del grasso ectopico.



Elaborazione grafica da: Gastaldelli A and Basta G, 2010

Sono state osservate forti associazioni tra il grasso viscerale e quello epatico (Gastaldelli A et al, 2010; Kotronen A et al, 2008), cardiaco (Iacobellis G et al, 2003; Sironi AM et al, 2004), e il grasso muscolare.

Il grasso viscerale rappresenta circa il 10-15% del grasso corporeo totale. È un deposito altamente lipolitico e rilascia acidi grassi liberi (Free Fatty Acids - FFA) direttamente nella vena porta e poi nel fegato (Wajchenberg BL, 2000).

Un altro sito di accumulo del grasso ectopico è il cuore. I soggetti con insulino-resistenza hanno infatti aumentati depositi di grasso intorno al cuore (grasso epicardico e intratoracico) e nelle cellule del miocardio (Sironi AM et al, 2004; Perseghin G et al, 2008; Kankaanpää M et al, 2006; Mahabadi AA et al, 2009). Diversi studi indicano che il grasso viene accumulato principalmente come grasso extra-pericardico, ma sia quest'ultimo che il grasso epicardico sono correlati con un aumentato grasso viscerale, insulino-resistenza (Iacobellis G et al, 2003; Sironi AM et al, 2004), aumentati trigliceridi, ipertensione (Iacobellis G et al, 2003; Sironi AM et al, 2004) e in generale con la sindrome metabolica (Iacobellis G et al, 2003). È stata inoltre trovata un'associazione tra l'accumulo di grasso nei cardiomiociti e il grasso intratoracico e viscerale (Iozzo P et al, 2009).

Tutti i depositi di grasso ectopico sono comunque correlati con i caratteristici fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (Cardio Vascular Diseases - CVD) e per la disfunzione delle arterie coronariche (Coronary Artery Diseases - CAD) (iperlipidemia, diabete, ipertensione, che sono anche legati ad uno stile di vita sedentario e all'accumulo di grasso ectopico, nello specifico quello addominale). Il deposito maggiormente implicato nella patogenesi della CAD è il grasso epicardico, come supportato dalle seguenti evidenze: 1) una stretta relazione anatomica tra il grasso epicardico e le arterie coronariche (Sacks HS & Fain JN, 2007; Iacobellis G et al, 2005); 2) una positiva correlazione tra il grasso epicardico e la presenza di aterosclerosi coronarica (Djaberi R et al, 2008; Taguchi R et al, 2001); 3) la prevalenza di CAD e di infarto del miocardio correlata più fortemente con l'accumulo di grasso epicardico che con l'accumulo di grasso viscerale, come evidenziato dal Framingham Study (Mahabadi AA et al, 2009).

Il grasso cardiaco, in particolare quello epicardico, è risultato essere correlato con calcificazioni coronariche, osservate con la Tomografia Computerizzata (TC) (Djaberi R et al, 2008; Ding J et al, 2008). Inoltre, confrontato con il grasso sottocutaneo, ha mostrato setti connettivali più spessi, con un denso infiltrato di cellule infiammatorie estese ad aree vicine ai setti del lobulo grasso (Sacks HS & Fain JN, 2007). Questo grasso è anche una fonte di citochine (Sacks HS & Fain JN, 2007), le quali possono condurre i monociti nell'intima delle arterie per la differenziazione in macrofagi, passaggio critico per lo sviluppo dell'aterosclerosi (Shimabukuro M, 2009).

Il tessuto adiposo epicardico e quello perivascolare potrebbero influire meccanicamente e funzionalmente sul cuore e sul sistema vascolare: soggetti con un aumentato grasso ectopico (sia viscerale che cardiaco) hanno dimostrato di avere una riduzione nella contrattilità cardiaca (Rijzewijk LJ et al, 2008) e nella funzione diastolica (Tuunanen H et al, 2006). A causa della loro posizione anatomica, il grasso epicardico e intra-miocardico sono direttamente implicati nel metabolismo cardiaco: è stato suggerito quindi che la lipotossicità cardiaca potrebbe essere coinvolta nello sviluppo della cardiomiopatia (Zhou YT et al, 2000).

L'ecocardiografia viene utilizzata per valutare il grasso epicardico, permettendo un'adeguata valutazione dello spazio pericardico nella maggior parte delle situazioni cliniche come evidenziato dallo studio di Iacobellis et al, 2003. Lo spessore del grasso epicardico ecocardiografico riflette chiaramente l'adiposità viscerale, piuttosto che l'obesità generale, inoltre la misurazione ecocardiografica del grasso epicardico sia nella clinica che nella ricerca presenta diversi vantaggi, tra cui il suo basso costo, facile accessibilità, rapida applicabilità, e buona riproducibilità.

Numerosi studi in letteratura (Iacobellis G et al, 2008; Iacobellis G et al, 2003; Okyay K, et al, 2008; Fernández Muñoz MJ et al, 2014; Lubrano C et al, 2012) hanno documentato come sia presente una maggiore quantità di grasso pericardico, indagato con l'ecocardiografia, in individui con obesità e sindrome metabolica (SM). In particolare, lo studio di Iacobellis et al, 2008 condotto su 246 soggetti con un BMI di 32 kg/m², ha mostrato uno spessore del grasso epicardico di 9,5 mm (uomini) e 7,5 mm (donne), considerati come i valori di soglia per un alto rischio cardiometabolico. Un recente studio di Fernández Muñoz MJ et al, 2014 invece, condotto su un ristretto gruppo di 34 donne in postmenopausa con e senza sindrome metabolica, ha dimostrato come il grasso epicardico misurato con l'ecocardiografia fosse associato con il tessuto adiposo viscerale e altri parametri relativi all'obesità e come fosse più spesso nelle donne in postmenopausa con sindrome metabolica (544,2 ± 122,9 mm vs 363,6 ± 162,3). Un'altra tipologia di pazienti obesi valutati con l'ecocardiografia è quella con apnea ostruttiva del sonno (OSA), indagata nello studio di Lubrano et al, 2012. È stato osservato infatti come l'indice di deposizione del grasso della parte superiore del corpo, il rapporto tra il grasso superiore del corpo (testa, le braccia e il grasso del tronco in chilogrammi) e il grasso inferiore del corpo (grasso delle gambe in chilogrammi) fossero significativamente aumentati nei pazienti con OSA e significativamente correlati allo spessore del grasso epicardico. Ulteriore prova della rilevanza dell'ecocardiografia come strumento di valutazione del grasso corporeo nell'obeso è stata data da uno studio del 2010, condotto da Stramaglia et al, su un gruppo di 55 persone anziane in cui l'ecocardiografia è stata messa in comparazione con un'altra tecnica, la DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry). Gli obiettivi di questo studio sono stati: 1) confrontare lo spessore del grasso epicardico (EFT) misurato con l'ecocardiografia e lo spessore del grasso addominale (AFT), valutato tramite Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) in un gruppo di pazienti con e senza sindrome metabolica; 2) studiare se e come questi due diversi approcci sono predittivi per la SM o per il rischio di malnutrizione negli anziani obesi; 3) valutare la relazione tra sindrome metabolica, EFT, AFT e steatosi epatica (HS). Sono stati valutati 55 pazienti ambulatoriali anziani (29 maschi e 26 femmine) e la sindrome metabolica è stata definita in base ai criteri del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (NCEP, 2001). È stato utilizzato il Mini Nutritional Assessment (MNA) per testare il rischio di malnutrizione. I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base all'assenza (24 pazienti gruppo 1) o alla presenza (31 pazienti gruppo 2) della sindrome metabolica. I pazienti con sindrome metabolica hanno dimostrato AFT e EFT significativamente più alte, e una FFM inferiore rispetto ai pazienti senza sindrome metabolica. Non si sono mostrate differenze nei punteggi del MNA. EFT e AFT hanno mostrato una buona correlazione (R 0,8 p <0,001), ma solo EFT è stato associato con la sindrome metabolica. La steatosi epatica è risultata essere correlata a EFT e AFT. Il MNA ha mostrato un rischio di malnutrizione nel 73% dei pazienti con sindrome metabolica e nel 23% nei pazienti senza sindrome metabolica ma in entrambi sia EFT che AFT non sono risultati correlati con i punteggi del MNA.

Concludendo, nel paziente anziano con sindrome metabolica, AFT e EFT sono maggiori rispetto ai pazienti senza sindrome metabolica. Sia AFT ed EFT sono fortemente correlati alla steatosi epatica, ma solo EFT è risultato essere associato alla sindrome metabolica.

Nei pazienti obesi, il rischio di malnutrizione, come valutato dal MNA, non è risultato associato ad un aumento del tessuto adiposo misurato mediante ecocardiografia o DXA. Concludendo, nelle valutazioni del grasso nel paziente obeso, la misurazione del grasso epicardico ecocardiografico può essere quindi di aiuto per la stratificazione del rischio cardiometabolico e per l'attuazione di interventi terapeutici mirati per identificare il grasso corporeo.

L'ECOCARDIOGRAFIA NELL'OBESO: UNA NUOVA FRONTIERA PER LA VALUTAZIONE DEL GRASSO CORPOREO

Il principale sito di accumulo del grasso è il tessuto adiposo sottocutaneo, che è considerato come grasso "buono"). Il grasso ectopico è invece dato dalla deposizione di trigliceridi all'interno delle cellule di tessuti diversi dal tessuto adiposo che normalmente contengono solo piccole quantità di grasso. Questo grasso ectopico viene accumulato nella zona viscerale, nel fegato, nel cuore, nel muscolo e di solito non è limitato a un solo organo, anzi, è possibile trovarlo contemporaneamente in diversi organi.

Tutti i depositi di grasso ectopico sono correlati con i caratteristici fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (Cardio Vascular Diseases - CVD) e per la disfunzione delle arterie coronariche (Coronary Artery Diseases - CAD).

Il deposito maggiormente implicato nella patogenesi della CAD è il grasso epicardico, come supportato dalle seguenti evidenze: 1) una stretta relazione anatomica tra il grasso epicardico e le arterie coronariche; 2) una positiva correlazione tra il grasso epicardico e la presenza di aterosclerosi coronarica; 3) la prevalenza di CAD e di infarto del miocardio correlata più fortemente con l'accumulo di grasso epicardico che con l'accumulo di grasso viscerale, come evidenziato dal Framingham Study.

L'ecocardiografia viene utilizzata per valutare il grasso epicardico, permettendo un'adeguata valutazione dello spazio pericardico nella maggior parte delle situazioni. Lo spessore del grasso epicardico ecocardiografico riflette chiaramente l'adiposità viscerale, piuttosto che l'obesità generale. Inoltre la misurazione ecocardiografica del grasso epicardico sia nella clinica che nella ricerca presenta diversi vantaggi, tra cui il suo basso costo, facile accessibilità, rapida applicabilità, e buona riproducibilità.

BIBLIOGRAFIA

Ding J, Kritchevsky SB, Harris TB, Burke GL, Detrano RC, et al. The association of pericardial fat with calcified coronary plaque. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16 (8): 1914-9.

Djaberi R, Schuijff JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, et al. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2008; 102 (12): 1602-7.

Fernández Muñoz MJ, Basurto Acevedo L, Córdova Pérez N, et al. Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67 (6): 436-41.

Gastaldelli A and Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (7): 481-90.

Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003; 11 (2): 304-10.

Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29 (6): 251-5.

Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J. Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (11): 5163-8.

Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (4): 887-92.

Iozzo P, Lautamaki R, Borra R, Lehto HR, Bucci M et al. Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (11): 4472-82.

Kankaanpää M, Lehto HR, Pärkkä JP, Komu M, Viljanen A et al. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4689-95.

Lubrano C, Saponara M, Barbaro G, Specchia P, Addressi E, et al. Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in obese patients with and without metabolic syndrome. *PLoS One* 2012; 7 (10): e47059.

Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2009; 30 (7): 850-6.

Okyay K, Balcioglu A, Tavil Y, Tacoy G, Turkoglu S, et al. A relationship between echocardiographic subepicardial adipose tissue and metabolic syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24 (6): 577-83.

Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008; 47: 51-8.

Rizewijk LJ, Van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (22): 1793-9.

Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes—pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 335-48.

Sacks HS and Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153 (6): 907-17.

Shimabukuro M. Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk: new concept and clinical implication. *Circ J* 2009; 73 (1): 27-34.

Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004; 44: 127-33.

Stramaglia G, Greco A, Guglielmi G, De Matthaeis A, Vendemmiale G. Echocardiography and dual-energy x-ray absorptiometry in the elderly patients with metabolic syndrome: a comparison of two different techniques to evaluate visceral fat distribution. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 6-10.

Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157 (1): 203-9.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). Bethesda, MD: NCEP NHLBI NIH, 2001.

Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Någren K, Hesse B, et al. Free fatty acid depletion acutely decreases cardiac work and efficiency in cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 2006; 114 (20): 2130-7.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.

Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 (4): 1784-9.

3.5 ESAMI DI LABORATORIO NEL PAZIENTE OBESO

Gli esami di laboratorio necessitano di valutazioni particolari nell'individuo obeso rispetto al paziente normopeso, anche al fine di stimare la predisposizione o presenza di co-morbilità associate. Tale valutazione fa parte di un corretto inquadramento diagnostico ed è rilevante in quanto può condizionare le opportune indicazioni terapeutiche. Verranno trattati gli esami più significativi nel merito, prescrivibili a livello ambulatoriale ed eseguibili di routine in qualsiasi centro di analisi chimico-cliniche, senza necessità di strutture o apparecchiature particolari eventualmente presenti in centri specialistici.

METABOLISMO GLUCIDICO

Di rilievo nel paziente in sovrappeso od obeso è la valutazione del metabolismo glucidico, come primo approccio viene utilizzata la glicemia basale. Ancora oggi su molti referti stampati dai laboratori troviamo riportato un cut-off di 110, che può creare confusione nel paziente. Le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità riportano, per la glicemia a digiuno, la soglia ≥ 126 mg/dL come criterio per la diagnosi di diabete. Esistono situazioni cliniche in cui la glicemia non supera i livelli stabiliti per la definizione di diabete, ma che non costituiscono una condizione di normalità. In questi casi si parla di Alterata Glicemia a Digiuno (acronimo inglese: IFG) quando i valori di glicemia a digiuno sono compresi tra 100 e 125 mg/dL. Si tratta di situazioni cosiddette di "pre-diabete", che indicano un maggiore rischio di sviluppare la malattia diabetica anche se non rappresentano una situazione di malattia (Istituto Superiore di Sanità, 2016). L'IFG è frequentemente associata all'obesità, in particolare all'eccesso di tessuto adiposo viscerale (Kantartzis K et al, 2010) ; è un segnale da valutare con attenzione nel paziente obeso in quanto risulta significativamente migliorabile con opportune modifiche dello stile di vita.

Nel soggetto in sovrappeso, prima che i livelli di glicemia aumentino, è frequente l'osservazione dell'insulino-resistenza; in tale situazione per mantenere una glicemia costante il pancreas è chiamato a secernere una quantità maggiore di insulina (Cavaghan MK et al, 2000). Al fine della valutazione dell'insulino-resistenza sono stati proposti diversi parametri, tra cui test dinamici come le curve da carico glicemiche ed insulinemiche (ISI_{0-120}), oppure il clamp euglicemico iperinsulinemico, tuttavia per l'esecuzione di questi test si impiegano ore e sono necessarie strutture idonee dedicate. Per uno screening iniziale uno dei parametri più utilizzati in letteratura e pratici da inserire nei comuni esami ematochimici è il calcolo dell'HOMA Index (HOMeostatic Model Assesment); esso dà una idea di quanta insulina sia necessaria per mantenere una determinata glicemia. Maggiore è l'HOMA Index e maggiore è l'insulino-resistenza, condizione metabolica associata all'obesità e che ostacola la perdita di peso (Velasquez-Mieyer PA, 2003; Kahn BB, 2000). Ci sono due formule possibili per il calcolo dell'HOMA, a seconda di come viene espressa la glicemia nelle analisi del sangue.

Con glicemia espressa in milligrammi/dL (mg/100 ml): $HOMA-IR = (glicemia\ a\ digiuno \times insulinemia\ a\ digiuno) / 405$. Con glicemia espressa in millimoli/Litro (mmol/L): $HOMA-IR = (glicemia\ a\ digiuno \times insulinemia\ a\ digiuno) / 22,5$.

Il cut-off dell'indice di Homa sono oggetto di dibattito scientifico, con valori diversi in varie etnie, in soggetti diabetici o non diabetici, maschi o femmine, giovani o anziani: vi sono cut-off di normalità che vanno da 1,7 per individui giapponesi (Yamada C et al, 2012) a 3,8 in iraniani (Esteghamati A et al, 2007). In individui caucasici esiste una buona quantità di dati che

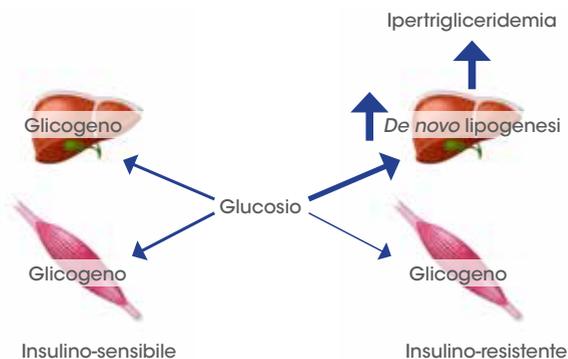
indica nel soggetto non diabetico un valore soglia tra 2 (Gayoso-Diz P et al, 2013) e 2,7 (Yeni-Komshian H et al, 2000). Uno dei pochi studi svolti sulla popolazione italiana ha individuato 2,7 come cut-off (Bonora E et al, 1998). La valutazione di questo parametro è da affiancare all'esame obiettivo del paziente: osservare segni di insulino-resistenza quali la presenza di *acanthosis nigricans* o un gibbo aiuterà ad interpretare il dato dell'Homa index. È da ricordare che nel paziente obeso la sensibilità all'insulina può alterarsi anche in presenza di glicemia ed emoglobina glicata nella norma; può alterarsi anche in soggetti giovani, caratterizzati dall'assunzione di una dieta ad alta densità energetica e bassa densità nutritiva nonché da scarsa attività fisica, tutti fattori fortemente associati all'obesità (Roberts CK et al, 2013; Kahn SE et al, 2006). Inoltre l'insulino-resistenza, anche semplicemente valutata con l'indice di HOMA, risulta alterata in più della metà delle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (DeUgarte CM et al, 2005).

L'emoglobina glicata è un parametro fondamentale per la valutazione del compenso glicemico nel paziente diabetico, quando si alza oltre i livelli soglia in un paziente obeso ed insulino-resistenza è indicativa di una riduzione della capacità del pancreas di incrementare ulteriormente la secrezione di insulina al fine di compensare l'insulino-resistenza. Nella valutazione del paziente obeso, per quanto riguarda l'emoglobina glicata, è utile considerare anche il limite suggerito dall'American Diabetes Association per l'IFG; i cut-off per l'emoglobina glicata sono: alterata Glicemia a Digiuno (IFG): 5,7 – 6,4% (39-47 mmol/mol); Diabete \geq 6,5% (48 mmol/mol) (American Diabetes Association, 2016).

PROFILO LIPIDICO

La valutazione dell'assetto lipidico è importante nell'inquadramento del rischio cardiovascolare; nel paziente obeso oltre al colesterolo LDL e totale risultano di particolare rilevanza i trigliceridi ed il colesterolo HDL. Nell'obesità si assiste ad un accumulo di lipidi a livello del tessuto muscolare, tale cambiamento di composizione provoca una diminuita sensibilità del recettore per l'insulina; il meccanismo è dovuto all'attivazione di una proteina chinasi C da parte dei lipidi che si accumulano sotto forma di diacilglicerolo (Varman TS et al, 2010; Phillips DIW et al, 1996). Questo porta ad un aumento della sintesi di trigliceridi a livello epatico, che ne innalza significativamente i livelli sierici (François R. Jornayvaz FR et al, 2010). Il livello oltre al quale sono considerati elevati nelle linee guida ATP III è di 200 mg/dL (National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001), mentre nel paziente obeso è bene prestare attenzione a livelli anche maggiori di 150 mg/dL, tale livello è infatti il cut-off considerato nella valutazione della sindrome metabolica (International Diabetes Federation, 2006).

Figura 1. Metabolismo dei carboidrati ingeriti in insulino-resistenza e insulino-sensibili.
Varianti del gene apolipoproteina C3 nella steatosi epatica non alcolica.



Adattata da Petersen KF et al, 2010.

Nel paziente obeso e nella valutazione della sindrome metabolica viene data più importanza al colesterolo HDL rispetto al totale per la sua correlazione negativa con la quantità di tessuto adiposo viscerale (Rashid S, and Genes J, 2007). Secondo le recenti linee guida, infatti, i valori di colesterolo totale non sono invece significativamente correlati con la quantificazione del rischio cardiovascolare e quindi il colesterolo totale deve sempre essere rapportato al colesterolo HDL, considerando come indice di rischio desiderabile: Colesterolo totale/HDL inferiore a 5 se uomo o a 4,5 se donna. L'obesità di per sé sembra avere un effetto neutro sul colesterolo LDL (Mooradian AD, 2008), parametro di rilievo nelle linee guida della terapia per le dislipidemie. La perdita di peso attraverso una dieta è in grado di ridurre significativamente i trigliceridi (Giacco R et al, 2014) e LDL (Pedersen LR et al, 2016), quando alla dieta si associa attività fisica migliora anche l'HDL (Nicklas BJ et al, 1997). Le valutazioni di tali parametri possono essere utili non solo per la stima del rischio cardiovascolare, ma anche per valutare la compliance alla dieta attraverso il monitoraggio del loro andamento nel tempo. Nel caso sia necessario valutare il rischio del paziente a sviluppare patologie aterosclerotiche del cuore e quando esiste una storia personale o familiare di patologie cardiache e/o iperlipidemia può essere utile la valutazione delle apolipoproteine che rappresentano la parte proteica delle lipoproteine plasmatiche. Nello specifico: APO A-I (che rappresenta il 30% del contenuto delle HDL e ne regola importanti funzioni metaboliche e i cui valori di riferimento sono: Uomini: 104 - 202 mg/dL; Donne: 108 - 225 mg/dL) e Apo B-100 [che è il principale componente strutturale proteico delle LDL (Low Density Lipoprotein) e i cui valori di riferimento sono: Uomini: 66 - 133 mg/dL; Donne: 60 - 117 mg/dL].

STATO INFIAMMATORIO

L'infiammazione cronica è una conseguenza dell'obesità ed è stata proposta come possibile link tra obesità, sindrome metabolica e diabete di tipo 2 (Esser N et al, 2014). L'entità dell'infiammazione può essere stimata con una serie di marker quali tumor necrosis factor- α , interleuchina-6, proteina C reattiva (PCR), quest'ultima viene comunemente dosata nei laboratori di analisi (range di riferimento <1,0 mg/dL).

Secondo le linee guida dell'American Heart Association (AHA) il dosaggio della PCR può completare la valutazione del rischio cardiovascolare quando la valutazione complessiva è incerta (Andrus B, Laccaille D, 2014), gli altri esami ematochimici utilizzati per tale stima riguardano il profilo lipidico.

ENZIMI EPATICI

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è considerata essere la più frequente causa di innalzamento degli enzimi epatici in adulti e bambini (McCullough AJ et al, 2004); è strettamente associata all'obesità, all'insulino-resistenza ed al diabete di tipo 2 (Petersen KF et al, 2005; Petersen KF et al, 2007). Esiste un legame tra insulino-resistenza, steatosi epatica ed ipertrigliceridemia: l'insulino-resistenza limita la conversione di glucosio in glicogeno a livello muscolare, il glucosio che rimane nei vasi sanguigni (fenomeno tangibile già nell'IFG) è oggetto di *de novo* liponeogenesi a livello epatico (Petersen KF et al, 2007; Flannery C et al, 2012). La NAFLD, diagnosticata sia attraverso gli esami emato-chimici che ecografici, aumenta significativamente il rischio di diabete di tipo 2 e di sindrome metabolica nei successivi 5 anni (Ballestri S et al, 2015; Kunutsor SK et al, 2014). La steato-epatite non alcolica (NASH) descrive un quadro più severo rispetto alla NAFLD, caratterizzato anche da processi infiammatori, fibrosi epatica ed un aumento significativo di morbilità e mortalità se paragonata alla semplice NAFLD (Brunt EM et al, 2004). La diagnosi di certezza è ancora istologica, tuttavia vi sono alcuni parametri comunemente disponibili in ambulatorio che possono orientare il medico nel suggerire o meno una biopsia dirimente. Il rapporto tra ASL ed ALT può aiutare a distinguere tra NAFLD e NASH: quando il rapporto è minore di 1 il quadro è suggestivo di una NAFLD, se maggiore di 1 inizia ad essere indicativo di fibrosi (Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al, 2008), mentre un rapporto maggiore di 2 è indicativo di una steato-epatite alcolica (Sorbi D et al, 1999). Esiste un algoritmo più complesso ma un poco più accurato che tiene conto di vari parametri tra cui anche il BMI dell'individuo, considerando quindi la gravità dell'obesità come importante fattore predisponente:

Punteggio fibrosi NAFLD = $-1,675 + 0,037 \times \text{età (anni)} + 0,094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{IFG/diabete (si = 1, no = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{piastrine (}\times 10^9\text{/L)} - 0,66 \times \text{albumina (g/dL)}$.

I cut off sono: maggiore di 0,676 indicativo di presenza; minore di -1,455 per l'assenza, con un potere predittivo del 90% per la fibrosi avanzata e del 93% per la sua esclusione (Angulo P et al, 2007).

Particolare attenzione allo screening di queste condizioni è utile nell'obesità in quanto: si ritiene che la NAFLD sia la manifestazione epatica dell'insulino-resistenza, è possibile l'evoluzione in NASH, la cirrosi NASH-correlata arriva ad essere la terza causa di trapianti di fegato in Paesi come il Canada e si ritiene che diventerà la prima nel giro di 1-2 decenni (Zezos P & Renner, EL 2014).

Nelle cellule del fegato le concentrazioni di ferritina sono elevate per la funzione primaria che ha il fegato come organo di deposito del ferro. Esiste un crescente interesse nei riguardi della ferritina nel paziente obeso: la sua concentrazione aumenta con l'aumentare del BMI, del tessuto adiposo viscerale, dell'IFG e dell'insulino-resistenza (Lecube A et al, 2008). Nelle donne l'aumento delle riserve di ferro è associato anche alla sindrome dell'ovaio policistico (Escobar-Morreale HF et al, 2005). I risultati di studi caso controllo e prospettici indicano che l'accumulo di ferro può precedere e predire lo sviluppo di alterazioni del metabolismo del glucosio (Lecube A et al, 2008), in soggetti obesi senza emocromatosi viene considerata un buon marker di rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 (Yeap BB et al, 2015). La ferritina ha anche un ruolo nella sofferenza epatica frequentemente osservata nel paziente obeso, il suo aumento si associa ad un aumento delle ALT (Guglielmi V et al, 2015) e mostra una buona correlazione con la presenza di fibrosi epatica nella NASH (Machado M, 2006).

Nel merito degli enzimi epatici anche la gamma-glutamyl-transferasi (GGT) risulta essere correlata a BMI e IFG, contribuendo ad identificare persone a rischio (Hong NS et al,

2014). Per quanto riguarda la bilirubina essa è stata considerata per decenni solamente un prodotto potenzialmente tossico del catabolismo dell'eme, mentre dati recenti hanno dimostrato che un moderato aumento della bilirubina sia associato ad un diminuito stress ossidativo. Infatti i livelli di bilirubina correlano negativamente con l'incidenza di malattie cardiovascolari, con fattori di rischio per malattie cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa (Kang SJ, 2014), con il diabete mellito (Pramil Cheriya et al, 2010; Abbasi A et al, 2015), con l'obesità e la sindrome metabolica e (Wu Y et al, 2011; Vitek L, 2012; Choi SH et al, 2013). Al contrario un calo di peso è associato ad un aumento potenzialmente protettivo della concentrazione di bilirubina (Andersson C et al, 2009).

ESAMI ORMONALI

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è correlata a modifiche della composizione corporea ed endocrine che si verificano in pazienti insulino-resistenti ed obese. In caso di sospetto diagnostico, prima di una valutazione specialistica, possono essere misurati il testosterone totale e la sex-hormone binding globulin (SHBG), attraverso questi due parametri ed una opportuna equazione può essere stimato il "Free Androgen Index" o FAI (Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM, 1999), si riportano due equazioni in base alle unità di misura con cui sono riportati i risultati dell'esame:

$$\text{FAI} = \text{testosterone totale (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)} \times 100$$

$$\text{FAI} = (\text{testosterone totale (ng/mL)} \times 3,47) / \text{SHBG (nmol/L)} \times 100$$

L'aumento del testosterone è un indicatore di aumento degli androgeni, tuttavia esso è in parte legato alla SHBG; un valore di SHBG <37 nmol/L ha una sensibilità dell'87,5% ed una specificità dell'86,6% nella diagnosi di PCOS (Escobar-Morreale HF, 2001). La stima del FAI viene suggerita e preferita rispetto al dosaggio diretto del testosterone libero dalle linee guida europee per la PCOS (Conway G et al, 2014). A seconda dei kit di laboratorio usati per determinare testosterone e SHBG i range possono variare un poco, range di riferimento attendibili nella donna sono: 0,2-7% dai 20 ai 50 anni; 0,1-5% sopra i 50 anni, un aumento del FAI al di sopra dei range pone un importante sospetto diagnostico di PCOS (Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust, 2016).

Al contrario nel maschio obeso il testosterone può essere ridotto, il dosaggio del testosterone è suggerito in caso di obesità e/o sindrome metabolica in cui vi siano segni clinici di deficit di androgeni come ginecomastia, aumento del tessuto adiposo viscerale, riduzione della libido, insulino-resistenza e diabete di tipo 2 (Dohle GR et al, 2015; Cheung KT et al, 2015). Anche la SHBG risulta ridotta, e tale riduzione è associata ad un aumento di grasso viscerale addominale (Khaw K-T, Chir MBB, Barrett-Connor E, 1991; Seidell JC et al, 1990). Il livello di testosterone migliora significativamente con la perdita di peso (Botella-Carretero JI, 2013), ed il fenomeno sembra essere maggiormente correlato alla riduzione della dimensione degli adipociti più che all'espressione dell'enzima aromatasi (Bekaert M et al, 2015). I livelli soglia per il testosterone totale presenti nelle linee guida per la valutazione dell'ipogonadismo maschile della società europea di urologia riportano un livello minimo di 12,1 nmol/L, mentre per il testosterone libero di 243 pmol/L (Bhasin S, et al, 2001).

In caso di sintomi clinici o condizioni che facciano sospettare una alterazione della funzionalità tiroidea si suggerisce il dosaggio del TSH; nell'interpretazione di tale parametro viene solitamente utilizzato un range di normalità tra 0,3 e 4,2 µU/mL. È da considerare che il valore medio del TSH nelle persone sane rilevato nello studio epidemiologico NHANES III è stato di 1,5 (Hollowell JG et al, 2002), e che le linee guida del National Academy of Clinical Biochemistry avevano abbassato il limite del range a 2,5 µU/mL (Garber

JR et al, 2012). Il deficit nutrizionale di iodio, spesso di grado lieve o moderato, è ancora presente in alcuni Paesi industrializzati, come la maggior parte dei Paesi europei compresa l'Italia (ISS, Istituto Superiore di Sanità-OSNAMI, Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia. La carenza iodica in Italia, 2016); inoltre la carenza di iodio risulta ancor più probabile in pazienti obesi (Lecube A. et al, 2015). Dunque anche livelli di TSH compresi tra 2,5 e 4,2 dovrebbero ricordarci di valutare l'assunzione di iodio nel paziente, oltre ad essere di utilità il monitoraggio del loro andamento nel tempo.

VITAMINE

Nell'obesità si riscontra una paradossale diminuzione della concentrazione di alcune vitamine, tra cui acido folico, B-6, B-12, C, D, K ed E (Aasheim ET et al, 2008; Bird J, 2015). Una delle carenze vitaminiche più frequenti riguarda la vitamina D che arriva a colpire il 90% dei pazienti gravemente obesi, una possibile spiegazione è il sequestro di tale vitamina liposolubile nel tessuto adiposo. Vi è una associazione positiva tra la concentrazione di vitamina D e la massa muscolare ed una negativa con la massa grassa, dunque tale vitamina sembra avere una influenza sulla composizione corporea nel paziente obeso (Shantavasinkul PC et al, 2015). Il tessuto adiposo sottocutaneo è in grado di sintetizzare vitamina D ed esprime recettori di membrana per la stessa; esiste una correlazione tra la vitamina D e l'obesità i cui meccanismi devono essere ancora chiariti (Earthman CP et al, 2012). Circa un terzo degli adolescenti obesi con insulino-resistenza mostra livelli bassi o border di vitamina B12, le motivazioni di tale osservazione sono ancora da indagare (Ho M et al, 2014). In merito è da considerare l'osservazione di un aumento della prevalenza di gastrite in soggetti obesi, aumento di tale entità che un gruppo di ricerca ha proposto una nuova categoria diagnostica di gastrite: la gastrite obesità-correlata, che potrebbe divenire prevalente nel prossimo futuro (Yamamoto S. et al, 2012). Sappiamo che la gastrite atrofica è un ulteriore fattore di rischio per la carenza di vitamina B12, essendo il fattore intrinseco necessario per il suo assorbimento (Langan RC et al, 2011), a cui si aggiunge nei pazienti obesi l'utilizzo frequente e prolungato di farmaci che possono abbassarne il livello come metformina o inibitori di pompa protonica. In pazienti gravemente obesi ricoverati prima di sottoporsi a chirurgia bariatrica si è riscontrata una carenza di vitamina K nel 40% dei casi (Ewang-Emukowhate M, 2015), anche in tale caso una possibile spiegazione è il sequestro da parte del tessuto adiposo (Shea MK et al, 2010).

ACIDO URICO

L'acido urico, una volta considerato un prodotto inerte del catabolismo delle purine legato esclusivamente alla gotta, è stato recentemente ri-considerato per la sua correlazione con l'ipertensione, la sindrome metabolica, il diabete e le malattie croniche renali (Chaudhary K et al, 2013). Livelli elevati di acido urico sono anche predittori di NAFLD ed obesità, in alcuni studi è stato osservato come la genesi di acido urico a partire dal fruttosio sia causa di stress ossidativo mitocondriale, situazione che aumenta il deposito di grassi indipendentemente dall'eccessiva assunzione calorica (Johnson RJ et al, 2013). In modelli animali è stato dimostrato che il tessuto adiposo produce e secerne acido urico attraverso l'enzima xantina ossidoreduttasi (XOR), e che la sua produzione è aumentata in caso di obesità (Tsushima Y, 2013). Nell'uomo il tipo di tessuto adiposo influenza l'uricemia: il tessuto adiposo viscerale è maggiormente connesso rispetto al sottocutaneo ad un aumento di produzione dell'acido urico (Matsuura F et al, 1998). Recenti lavori suggeriscono un ruolo del metabolismo degli acidi nucleici nella regolazione della deposizione di lipidi negli adipociti: la stimolazione della adenosin-

monofosfato (AMP) deamidasi promuove la deposizione di lipidi e l'insulino-resistenza, mentre l'attivazione delle proteina chinasi attivate dall'AMP stimola il catabolismo lipidico e diminuisce la gluco-neo-genesi (Cicerchi C et al, 2014; Lanaspas MA et al, 2015). Un ruolo fondamentale nell'azione di promozione del deposito di lipidi è svolto dal prodotto della deaminazione dell'AMP, ovvero dall'acido urico (Kanbay M, 2015).

I livelli di acido urico sono associati all'assunzione di proteine di origine animale come carne o pesce, non risultano correlati con l'assunzione totale di proteine, mentre risultano inversamente correlati con l'assunzione di proteine del latte (Choi HK et al, 2005). Classicamente si considerano i cibi ricchi di purine, ovvero di proteine di origine animale, come fattori di rischio per la gotta, tuttavia il nutriente maggiormente responsabile dell'aumento dell'acido urico è risultato essere il fruttosio (Johnson RJ et al, 2007).

Un eccessivo consumo di alimenti (e bevande) zuccherati e di carne tipico dell'alimentazione occidentale è connesso all'aumento di acido urico; inoltre l'aumento di tessuto adiposo viscerale che si verifica nel paziente obeso contribuisce ad un ulteriore aumento che accresce il rischio di sviluppare complicanze metaboliche (Lin WT et al, 2016; Bruun JM et al, 2015). Questi sono motivi per cui risulta utile ricordarsi di valutare e monitorare nel tempo i livelli di acido urico nel paziente obeso.

FUNZIONALITÀ RENALE

La prevalenza dell'albuminuria di bassa entità aumenta gradualmente con l'aumentare del BMI, della circonferenza della vita e della massa grassa, parametri che definiscono l'obesità e che sono associati all'escrezione urinaria di albumina anche indipendentemente dalla presenza di diabete (Ren M et al, 2015). Anche in soggetti con albuminuria nella norma, un suo progressivo aumento è associato all'ampliamento della prevalenza della sindrome metabolica (Zhang J et al, 2013) e ad un maggior rischio cardiovascolare, eventualmente prevenibile con il precoce inizio della terapia con ACE inibitori in pazienti diabetici (Ruggenenti P et al, 2012). Anche la carenza di vitamina D, frequente in questi pazienti, si è mostrata essere un fattore di rischio indipendente per la progressione della nefropatia (Fernández-Juárez G et al, 2013; Cupisti A et al, 2015).

Nel Framingham Heart Study è stato osservato un rischio cardiovascolare triplicato in pazienti non ipertesi, non diabetici con un rapporto albumina urinaria/creatinina urinaria maggiore di 3,9 mg/g negli uomini e 7,5 mg/g nelle donne rispetto alle persone sotto questa soglia (Arnlöv J et al, 2005). In generale la micro-albuminuria viene stimata utilizzando il rapporto albumina urinaria/creatinina urinaria, è presente quando il risultato è compreso tra 30 e 300 mg/g, tale range è un buon marker di malattia cronica renale. Il rapporto albumina urinaria/creatinina urinaria è anche un marker precoce di alterazione endoteliale in soggetti giovani, correlato al BMI ed indipendente dalla glicemia; tali alterazioni endoteliali potrebbero spiegare il legame tra l'insulino-resistenza correlata all'obesità e la precoce micro-albuminuria (Bartz SK et al, 2015). In molti pazienti la diagnosi di malattia cronica renale viene fatta troppo tardi affinché possa essere efficacemente trattata (National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014),

dunque il rapporto albumina/creatinina urinaria andrebbe valutato routinariamente come screening in pazienti a rischio come nell'obesità, soprattutto se associata ad insulino-resistenza, IFG o diabete (NIH Publication No. 10-6286. March 2010).

OMOCISTEINA

L'obesità è un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari (Poirier P et al, 2006), l'iper-omocisteinemia costituisce un ulteriore fattore di rischio indipendente per malattie atero-trombotiche e trombo-emboliche (Welch GN and Loscalzo J, 1998). Anche se non sembra esservi un legame tra la sindrome metabolica e l'iper-omocisteinemia (Vayá A

et al, 2011), vi è una correlazione tra livelli di omocisteina, obesità viscerale ed l'insulino-resistenza; dunque l'iper-omocisteinemia può aumentare ulteriormente il rischio atero-trombotico e trombo-embolico in questi pazienti (Vayá A et al, 2012). Le linee guida dell'European Society of Cardiology infatti suggeriscono il dosaggio dell'omocisteina solo come parte di una raffinata valutazione del rischio in pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare moderato (Fifth Task Force of the European Society of Cardiology et al, 2012). La Cochrane Collaboration in una metanalisi ha evidenziato come le terapie atte all'abbassamento del suo livello (acido folico, vitamina B6 e B12) non hanno ridotto il rischio cardio vascolare (Marti-Carvajal AJ et al, 2009). Dunque l'omocisteina non sembra essere un fattore di rischio causale per le malattie cardiovascolari e, considerati i costi, rimane un marker di secondo livello per la stima del rischio cardiovascolare. La valutazione dell'omocisteina si è mostrata più sensibile nella valutazione della carenza di vitamina B12 rispetto alla valutazione della concentrazione sierica della vitamina stessa (Oh RC, Brown DL, 2003). Risulta utile anche per la valutazione della carenza di acido folico anche in donne in gravidanza (McMullin MF et al, 2001), situazione in cui l'aumento dell'omocisteina è associato alla presenza di diabete gestazionale (Seghieri G. et al, 2003) e ad un aumento delle complicanze del parto (Vollset SE et al, 2000).

Il paziente obeso risulta avere un maggiore rischio di declino cognitivo (Nguyen JC et al, 2014), ed elevati livelli di omocisteina risultano associati ad un aggiuntivo aumento del rischio (Barnard ND et al, 2014). Il declino cognitivo rappresenta un ulteriore problema per la vita già complicata del paziente obeso, tuttavia in questo caso le terapie utili ad una sua riduzione sembrano essere di lieve utilità nel diminuire la velocità di progressione del declino cognitivo (Smith AD et al, 2010; Douaud G et al, 2013; de Jager CA et al, 2012).

ESAMI DI LABORATORIO NEL PAZIENTE OBESO

Gli esami di laboratorio necessitano di valutazioni particolari nell'individuo obeso rispetto al paziente normopeso, anche al fine di stimare la predisposizione o presenza di comorbidità associate. Tale valutazione fa parte di un corretto inquadramento diagnostico ed è rilevante in quanto può condizionare le opportune indicazioni terapeutiche. È quindi necessario indagare:

Metabolismo glucidico

- *Glicemia a digiuno*. Le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità riportano la soglia ≥ 126 mg/dL come criterio per la diagnosi di diabete. Esistono situazioni cliniche in cui la glicemia non supera i livelli stabiliti per la definizione di diabete, ma che non costituiscono una condizione di normalità. In questi casi si parla di Alterata Glicemia a Digiuno (acronimo inglese: IFG, Impaired Fasting Glycaemia) quando i valori di glicemia a digiuno sono compresi tra 100 e 125 mg/dL. Si tratta di situazioni cosiddette di "pre-diabete", che indicano un maggiore rischio di sviluppare la malattia diabetica anche se non rappresentano una situazione di malattia.
- *Calcolo dell'HOMA Index (Homeostatic Metabolic Assessment)* che permette di effettuare diagnosi di insulino-resistenza (IR). Con glicemia espressa in milligrammi/dL (mg/100 mL): $HOMA-IR = (glicemia\ a\ digiuno \times insulinemia\ a\ digiuno) / 405$. Con glicemia espressa in millimoli/Litro (mmol/L): $HOMA-IR = (glicemia\ a\ digiuno \times insulinemia\ a\ digiuno) / 22,5$. Nella popolazione Italiana è stato individuato 2,7 come cut-off per effettuare diagnosi di IR.
- *Emoglobina glicata*, da effettuare se glicemia a digiuno superiore a 100 mg/dL. I cut-off per l'emoglobina glicata sono: alterata Glicemia a Digiuno (IFG): 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol); Diabete $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) (American Diabetes Association, 2016).

Profilo lipidico

- *Trigliceridi*. Il livello oltre al quale sono considerati elevati nelle linee guida ATP III è di 200 mg/dL (National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001), mentre nel paziente obeso è bene prestare attenzione a livelli anche maggiori di 150 mg/dL, tale livello è infatti il cut-off considerato nella valutazione della sindrome metabolica (International Diabetes Federation, 2006).
- *Colesterolo totale/colesterolo HDL*: indice di rischi desiderabile se rapporto inferiore a 5 se uomo o a 4,5 se donna.
- *Colesterolo LDL*: ottimale, se valori inferiori a 100 mg/dL. Rischio basso, valori compresi tra 100 e 129 mg/dL. Rischio moderato, valori compresi tra 130 e 159 mg/dL. Rischio elevato, valori compresi tra 160 e 189 mg/dL. Rischio molto elevato, valori uguali o superiore a 190 mg/dL.
- *ApoA APO A-I* rappresenta il 30% del contenuto delle HDL e ne regola importanti funzioni metaboliche e i cui valori di riferimento sono: Uomini: 104 - 202 mg/dL; Donne: 108 - 225 mg/dL).
- *Apo B-100* è il principale componente strutturale proteico delle LDL (Low Density Lipoprotein) e i cui valori di riferimento sono: Uomini: 66-133 mg/dL; Donne: 60 - 117 mg/dL.

Stato infiammatorio

- Proteina C reattiva (PCR), range di riferimento < 1,0 mg/dL).

Funzionalità epatica

- *Gamma-glutamilttransferasi (gamma-GT)*, valori di riferimento: Donne 4-18 U/L; Uomini 6-28 U/L.
- *Transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT) o aspartato-aminotransferasi (AST)*, valori di riferimento: Donne 1 - 31 UI/L; Maschi 1 - 35 UI/L.
- *Transaminasi glutammico-piruvica (GTP) o alanina-aminotransferasi (ALT)*, valori di riferimento: Donne 1 - 36 UI/L; Maschi 1 - 43 UI/L.
- *Albumina*. Valori normali: 3.6 - 4.8 g/dL.
- *Punteggio fibrosi NAFLD* = $-1,675 + 0,037 \times \text{età (anni)} + 0,094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{IFG/diabete (si = 1, no = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{piastrine (} \times 10^9/\text{L)} - 0,66 \times \text{albumina (g/dL)}$.

I cut-off sono: maggiore di 0,676 indicativo di presenza; minore di -1,455 per l'assenza, con un potere predittivo del 90% per la fibrosi avanzata e del 93% per la sua esclusione.

Profilo ormonale

- *Sex-hormone binding globulin (SHBG) e Testosterone libero*. Attraverso questi due parametri ed una opportuna equazione può essere stimato il "Free Androgen Index" o FAI; si riportano due equazioni in base alle unità di misura con cui sono riportati i risultati dell'esame:

$$\text{FAI} = \text{testosterone totale (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)} \times 100.$$

$$\text{FAI} = (\text{testosterone totale (ng/mL)} \times 3,47) / \text{SHBG (nmol/L)} \times 100.$$

- *Testosterone totale nell'uomo*. I livelli soglia per il testosterone totale presenti nelle linee guida per la valutazione dell'ipogonadismo maschile della società europea di urologia riportano un livello minimo di 12,1 nmol/L, mentre per il testosterone libero di 243 pmol/L (Bhasin S, et al, 2001).
- *TSH (Stimulating Hormone) ultrafiltrato*; nell'interpretazione di tale parametro viene solitamente utilizzato un range di normalità tra 0,3 e 4,2 $\mu\text{U/mL}$.

Vitamine

Vitamina D: carenza: <10; insufficienza: 10 - 30; sufficienza: 30 - 100; tossicità: >100.

Vitamina B12: Valori normali 197 - 771 pg/mL.

Acido folico (vitamina B9): Valori normali donna: 3,89 - 26,8 ng/mL.

Acido Urico: Valori normali donna: 1,5 - 5,7 mg/dL, Valori normali uomo: 2,5 - 7,0 mg/dL.

Funzionalità renale

Creatininemia: Valori normali donna: 0,50 - 1,10; bambini fino a 2 anni: 0,2 - 0,6

Valori normali uomo: 0,70 - 1,20 mg/dL.

Creatinina urinaria: Valori normali donna: 600 - 1800; Valori normali uomo: 800 - 2000.

Unità di misura: mg/24 h.

Albuminuria: Valori normali 0 - 20 mg/L.

Rapporto albumina/creatinina urinaria. Nel Framingham Heart Study è stato osservato un rischio cardiovascolare triplicato in pazienti non ipertesi, non diabetici con un rapporto albumina urinaria/creatinina urinaria maggiore di 3,9 mg/g negli uomini e 7,5 mg/g nelle donne rispetto alle persone sotto questa soglia.

Omocisteinemia

Valori plasmatici di omocisteina superiori a 12 mmol/L aumentano il rischio cardiovascolare.

IMPORTANTE: I valori normali delle analisi del sangue possono variare a seconda del metodo impiegato per l'analisi.

BIBLIOGRAFIA

Aasheim ET, Hofsø D, Hjelmæsæth J, Birkeland KI, Bøhmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008 Feb; 87: 362-9.

Abbasi A, Deetman PE, Corpeleijn E, Gansevoort RT, Gans RO et al. Bilirubin as a potential causal factor in type 2 diabetes risk: a Mendelian randomization study. *Diabetes* 2015; 64: 1459-69.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2016; 34: 3-21.

Andersson C, Weeke P, Fosbøl EL, Brendorp B, Køber L et al. Acute effect of weight loss on levels of total bilirubin in obese, cardiovascular high-risk patients: an analysis from the lead-in period of the Sibutramine Cardiovascular Outcome trial. *Metabolism* 2009; 58: 1109-15.

Andrus B and Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2886.

Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-54.

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.

Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.

Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 936-44.

Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35: S74-8.

Bartz SK, Caldas MC, Tomsa A, Krishnamurthy R, Bacha F. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio: A Marker of Early Endothelial Dysfunction in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3393-9.

Bekaert M, Van Nieuwenhove Y, Calders P, Cuvelier CA, Batens AH et al. Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine* 2015; 50: 202-11.

Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1172-81.

Bird JK, Ronnenberg AG, Choi SW, Du F, Mason JB et al. Obesity is associated with increased red blood cell folate despite lower dietary intakes and serum concentrations. *J Nutr* 2015; 145: 79-86.

Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47: 1643-9.

Botella-Carretero JI, Balsa JA, Gómez-Martin JM, Peromingo R, Huerta L et al. Circulating free testosterone in obese men after bariatric surgery increases in parallel with insulin sensitivity. *J Endocrinol Inv* 2013; 36: 227-32.

Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol* 2004; 35: 1070-82.

Bruun JM, Maersk M, Belza A, Astrup A, Richelsen. Consumption of sucrose-sweetened soft drinks increases plasma levels of uric acid in overweight and obese subjects: a 6-month randomised controlled trial. *EJCN* 2015; 69: 949-53.

Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000; 106: 329-33.

Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 208-20.

Cheriyath P, Gorrepati VS, Peters I, Nookala V, Murphy ME et al. High Total Bilirubin as a Protective Factor for Diabetes Mellitus: An Analysis of NHANES Data From 1999 - 2006. *J Clin Med Res* 2010; 2: 201-6.

Cheung KK, Luk AO, So WY, Ma RC, Kong AP et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 112-23.

Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 283-9.

Choi SH, Yun KE, Choi HJ. Relationships between serum total bilirubin levels and metabolic syndrome in Korean adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 31-7.

Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenez CA et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J* 2014; 28: 3339-50.

Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: P1-29.

Cupisti A, Vigo V, Baronti ME, D'Alessandro C, Ghiadoni L et al. Vitamin D status and cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients: an Italian cohort report. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2015 Nov 19; 8: 151-7.

de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 592-600.

DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83: 1454-60.

Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S et al. Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology 2015.

Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 9523-8.

Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 387-96.

Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 619-24.

Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sancho J et al. Body Iron Stores Are Increased in Overweight and Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2042-4.

Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 141-50.

Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: Third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 7-2.

Ewang-Emukowhate M, Harrington DJ, Botha A, McGowan B, Wierzbicki AS. Vitamin K and other markers of micronutrient status in morbidly obese patients before bariatric surgery. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 638-42.

Fernández-Juárez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M et al. 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1870-6.

Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology, European Association of Echocardiography, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 585-667.

Flannery C, Dufour S, Rabøl R, Shulman GI, Petersen KF. Skeletal muscle insulin resistance promotes increased hepatic de novo lipogenesis, hyperlipidemia, and hepatic steatosis in the elderly. *Diabetes* 2012; 61: 2711-7.

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22: 1200-35.

Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2013; 13: 47.

Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, Anniballi G, Griffo E et al. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 837-44.

Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust. Free Androgen Index (FAI), Chemical Pathology. <http://www.gloshospitals.nhs.uk/> accessed Febr 2016.

Guglielmi V, D'Adamo M, Bellia A, Ciotto RT, Federici M et al. Iron status in obesity: An independent association with metabolic parameters and effect of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 541-7.

Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European liver fibrosis panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47:455-60.

Ho M, Halim JH, Gow ML, El-Haddad N, Marzulli T et al. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients* 2014; 6: 5611-8.

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.

Hong NS, Kim JG, Lee YM, Kim HW, Kam S et al. Different associations between obesity and impaired fasting glucose depending on serum gamma-glutamyltransferase levels within normal range: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 57.

International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide de-finition of the METABOLIC SYNDROME. IDF Communications, 2006.

ISS, Istituto Superiore di Sanità-OSNAMI, Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia. La carenza iodica in Italia, 2016.

Istituto Superiore di Sanità, Epicentro, Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica. Diabete, diagnosi. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/diabete/diabete.asp> accesso Febbraio 2016.

Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 2013; 62: 3307-15.

Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 899-906.

Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI. The Role of Muscle Insulin Resistance in the Pathogenesis of Atherogenic Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with the Metabolic Syndrome. *Annu Rev Nutr* 2010; 30: 273-90.

Kahn BB and Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-81.

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840-6.

Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016 Apr; 29: 3-8.

Kang SJ, Lee C, Kruzliak P. Effects of serum bilirubin on atherosclerotic processes. *Ann Med* 2014; 46: 138-47.

Kantartzis K, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring HU et al. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 882-9.

Khaw KT and Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 675-82.

Kunutsor SK, Abbasi A, Adler AI. Gamma-glutamyl transferase and risk of type II diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2014; 24: 809-16.

Lanaspa MA, Epperson LE, Li N, Cicerchi C, Garcia GE et al. Opposing activity changes in AMP deaminase and AMP-activated protein kinase in the hibernating ground squirrel. *PLoS One* 2015; 10:e0123509.

Langan RC and Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2011; 83: 1425-30.

Lecube A, Hernández C, Pelegrí D, Simó R. Factors accounting for high ferritin levels in obesity. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1665-9.

Lecube A, Zafon C, Gromaz A, Fort JM, Caubet E et al. Iodine deficiency is higher in morbid obesity in comparison with late after bariatric surgery and non-obese women. *Obes Surg* 2015; 25: 85-9.

Machado M and Cortez-Pinto H. Nash, insulin resistance and iron. *Liver Int* 2006; 26: 1159-62.

Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006612.

Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47: 929-33.

McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-33.

McMullin MF, Young PB, Baillie KE, Savage GA, Lappin TR et al. Homocysteine and methylmalonic acid as indicators of folate and vitamin B12 deficiency in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 161-5.

Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NC. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1152-60.

National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Chronic Kidney Disease (Partial Update): Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.

National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) NIH Publication No. 01-3305 May 2001.

Nguyen JC, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci* 2014; 8: 375.

Nicklas BJ, Katzell LI, Busby-Whitehead J, Goldberg AP. Increases in high-density lipoprotein cholesterol with endurance exercise training are blunted in obese compared with lean men. *Metabolism* 1997; 46:556-61.

Oh R and Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67: 979-86.

Pedersen LR, Olsen RH, Anholm C, Walzem RL, Fenger M et al. Weight loss is superior to exercise in improving the atherogenic lipid profile in a sedentary, overweight population with stable coronary artery disease: A randomized trial. *Atherosclerosis* 2016; 246: 221-8.

Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 603-8.

Petersen KF, Dufour S, Savage DB, Bilz S, Solomon G et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 12587-94.

Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN et al. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: Evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism* 1996; 45: 947-50.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.

Rashid S and Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2875-88.

Ren M, Sun K, Li F, Qi YQ, Lin DZ et al. Association between obesity measures and albuminuria: A population-based study. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 451-6.

Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol* 2013; 3:1-58.

Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Perna A, Ilieva AP et al. Measurable Urinary Albumin Predicts Cardiovascular Risk among Normoalbuminuric Patients with Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1717-24.

Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 2010; 375: 2267-77.

Seghieri G, Breschi MC, Anichini R, De Bellis A, Alviggi L et al. Serum homocysteine levels are increased in women with gestational diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52: 720-3.

Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R et al. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and c-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990; 39: 897-901.

Shantavasinkul PC, Phanachet P, Puchaiwattananon O, Chailurkit LO, Lapananon T et al. Vitamin D status is a determinant of skeletal muscle mass in obesity according to body fat percentage. *Nutrition* 2015; 31: 801-6.

Shea MK, Booth SL, Gundberg CM, Peterson JW, Waddell C et al. Adulthood obesity is positively associated with adipose tissue concentrations of vitamin K and inversely associated with circulating indicators of vitamin K status in men and women. *J Nutr* 2010; 140: 1029-34.

Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5: e12244.

Sorbi D, Boynton J, Lindor KD et al. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1018-22.

The National Kidney Disease Education Program (NKDEP) of the National Institutes of Health Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (UACR) In Evaluating Patients with Diabetes for Kidney Disease. NIH Publication No. 10-6286. March 2010.

Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem* 2013; 288: 27138-49.

Vayá A, Rivera L, Hernández-Mijares A, de la Fuente M, Solá E et al. Homocysteine levels in morbidly obese patients: its association with waist circumference and insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012; 52:49-56.

Vayá A, Carmona P, Badia N, Pérez R, Hernandez Mijares A et al. Homocysteine levels and the metabolic syndrome in a Mediterranean population: a case-control study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; 47: 59-66.

Velasquez-Mieyer PA, Cowan PA, Arheart KL, Buffington CK, Spencer KA et al. Suppression of insulin secretion is associated with weight loss and altered macronutrient intake and preference in a subset of obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 219-26.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-72.

Vitek L. The Role of Bilirubin in Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol* 2012; 3: 55.

Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (4): 962-8.

Wei-Ting Lin, Chan TF, Huang HL, Lee CY, Tsai S et al. Fructose-Rich Beverage Intake and Central Adiposity, Uric Acid, and Pediatric Insulin Resistance. *J Pediatr* 2016; 171: 90-6.

Welch GN and Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.

Wu Y, Li M, Xu M, Bi Y, Li X et al. Low serum total bilirubin concentrations are associated with increased prevalence of metabolic syndrome in Chinese. *J Diabetes* 2011; 3: 217-24.

Yamada C, Moriyama K, Takahashi E. Optimal cutoff point for homeostasis model assessment of insulin resistance to discriminate metabolic syndrome in nondiabetic Japanese subjects. *J Diabetes Investig* 2012; 3: 384-7.

Yamamoto S, Watabe K, Takehara T. Is obesity a new risk factor for gastritis? *Digestion* 2012; 85: 108-10.

Yeap BB, Divitini ML, Gunton JE, Olynyk JK, Beilby JP et al. Higher ferritin levels, but not serum iron or transferrin saturation, are associated with Type 2 diabetes mellitus in adult men and women free of genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 525-32.

Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23: 171-5.

Zezos P and Renner EL. Liver transplantation and non-alcoholic fatty liver disease *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15532-8.

Zhang J, Chen Y, Xu Y, Li M, Wang T et al. Low-Grade Albuminuria Is Associated with Metabolic Syndrome and Its Components in Middle-Aged and Elderly Chinese Population. *PLoS One* 2013; 8: e65597.

4. IL MICROBIOTA

Annamaria Castellazzi, Sara Carlotta Tagliacarne

I microrganismi che colonizzano il tratto gastrointestinale sono circa 1014, suddivisi tra oltre 1000 specie batteriche. Nel complesso il microbiota intestinale è composto da un insieme eterogeneo di batteri simbiotici e alcuni potenzialmente patogeni, chiamati patobionti (Chow J et al, 2011). Nell'intestino umano si trovano un numero di batteri commensali che supera di 10 volte il numero delle cellule dell'organismo e il cui genoma, noto come microbioma, comprende un numero di geni 100 volte maggiore di quelli del genoma umano (Stephani J, et al, 2011; Tsai F, Coyle WJ, 2009).

Attualmente, grazie alle moderne tecniche di biologia molecolare, sono state caratterizzate quasi tutte le specie che compongono il microbiota umano. Il tratto gastrointestinale è dominato dalla presenza di batteri anaerobi, che appartengono a tre differenti *phyla*: i *Firmicutes*, gli *Attinomiceti* (Gram positivi) e i *Bacteroides* (Gram negativi). I *Firmicutes* sono il *phylum* maggiormente rappresentato, comprendente oltre 200 generi differenti a cui appartengono le specie *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* e *Clostridium*.

Le prime specie batteriche iniziano a colonizzare l'intestino del neonato già alcune ore dopo la nascita, provenendo dalla flora microbica materna e, in seguito, dal contatto con l'ambiente e dall'allattamento. Nell'utero materno infatti il sistema immune del feto non incontra quasi nessun antigene, pertanto alla nascita il neonato possiede un sistema immune naïve e un intestino praticamente sterile. La composizione del microbiota intestinale può essere fortemente influenzata da numerosi fattori esterni che includono il tipo di parto e la dieta. In seguito a un parto naturale, il neonato acquisirà infatti alcune delle specie batteriche presenti nel canale vaginale materno. Il tipo di allattamento ha poi una forte influenza sulla colonizzazione del tratto gastrointestinale. Bambini allattati al seno presentano una flora batterica ricca di Bifidobatteri, Streptococchi, Lattobacilli (derivanti anche dal contatto tra la bocca del neonato e il seno della mamma), mentre neonati allattati con latte formulato possiedono un microbiota composto soprattutto da Clostridi e *Bacteroides* (Sartor RB, 2008; Eckburg PB, 2005). Nel corso della vita, tuttavia, la composizione e l'eterogeneità del microbiota può subire alterazioni transitorie o modificazioni permanenti dettate dal tipo di dieta, da patologie croniche intestinali e sistemiche e terapie farmacologiche (antibiotici).

Il microbiota intestinale si è evoluto insieme all'uomo come partner mutualistico e alterazioni nella sua composizione, note come disbiosi, sono state messe in relazione con diverse condizioni patologiche quali obesità, fegato grasso, aterosclerosi, malattie allergiche, patologie gastrointestinali e autoimmuni e cancro (Ley RE, 2006).

L'importanza per la salute umana di un corretto microbiota risiede nella sua capacità di preservare l'integrità della barriera mucosale intestinale, di interagire direttamente con le cellule del sistema immunitario modulandone l'azione, di favorire l'assorbimento di nutrienti e regolare l'omeostasi energetica. Un microbiota alterato sembra essere uno dei fattori che contribuisce allo stato di infiammazione a basso grado che caratterizza l'obesità, in parte attraverso la perdita di alcune popolazioni batteriche "chiave" nel mantenimento dell'omeostasi intestinale. Ciò può favorire l'attivazione incontrollata della risposta immune innata a livello locale e sistemico, la traslocazione di molecole del metabolismo batterico attraverso vie differenti contribuendo in questo modo all'insorgenza di una risposta infiammatoria (Sanz Y, Moya-Pérez A, 2014).

MICROBIOTA E SVILUPPO DELL'OBESITÀ

Il microbiota umano può essere modificato da diversi fattori, quali la dieta, terapie farmacologiche (antibiotici), situazioni di stress metabolico e condizioni patologiche.

Il tipo di dieta rappresenta uno dei fattori che maggiormente influenzano la composizione del microbiota. Per esempio la dieta "Western type" ricca di grassi e calorie può portare a modificazioni importanti del microbiota. Una flora batterica intestinale fortemente alterata può influenzare negativamente il metabolismo dell'ospite, favorire l'insorgenza di processi infiammatori e la deposizione di grasso corporeo, sottolineando ulteriormente come esista una stretta correlazione tra lo sviluppo dell'obesità, disfunzioni metaboliche (per esempio l'insorgenza di insulino-resistenza) e la perdita di equilibrio del sistema immune (Esteve E et al, 2011).

Diversi studi hanno dimostrato che il microbiota è associato allo sviluppo dell'obesità a diversi livelli, in quanto è in grado di modulare la permeabilità intestinale e controllare l'infiammazione, regolare il metabolismo energetico anche favorendo l'inibizione di Fiaf (fasting-induced adipose factor). Grazie alle loro attività metaboliche, i batteri del microbiota sono anche in grado di influenzare il metabolismo degli acidi biliari e rilascio di ormoni a livello intestinale.

Inoltre il microbiota è legato allo sviluppo dell'obesità anche in virtù della sua capacità di interagire direttamente con le cellule del sistema immune e modularne la funzionalità. In particolare, il sistema immune innato interagisce direttamente con i batteri del microbiota attraverso il legame tra specifici antigeni batterici, quali il lipopolisaccaride (LPS) o le sequenze di CpG non metilate caratteristiche del DNA batterico, e particolari recettori di superficie noti come Toll-like receptors (TLRs) e NOD-like receptors, attivando specifici pathway genici che inducono la produzione di citochine, recettori cellulari per le citochine, molecole di adesione, proteine immuno-regolatorie e stress-associated. Questo processo favorisce il reclutamento di altre cellule immuni quali cellule dendritiche, basofili, neutrofilo, cellule Natural Killer. Questi pathway da una parte innescano una pronta risposta infiammatoria e l'eliminazione dei patogeni, dall'altra favoriscono la tolleranza verso i batteri commensali, che invece attenuano la risposta infiammatoria a livello intestinale (Sanz Y, De Palma G, 2009).

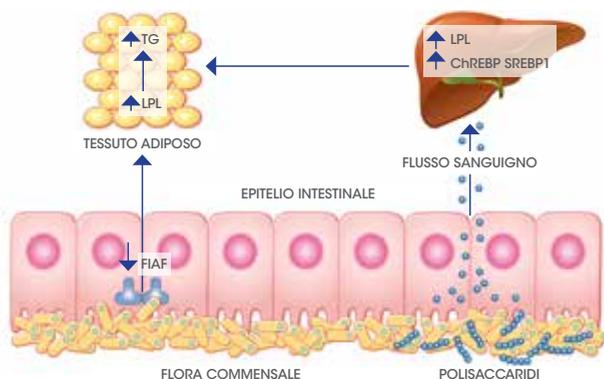
I lipidi contribuiscono inoltre alla traslocazione di prodotti del metabolismo batterico (LPS, peptidoglicano ecc.) a livello extracellulare, attivando le cellule immunocompetenti presenti nel tessuto linfoide associato all'intestino (GALT= gut associated lymphoid tissue) e a livello periferico. Una disbiosi indotta da una dieta particolarmente ricca di grassi stimola la produzione di citochine pro-infiammatorie e altera le tight-junctions tra gli enterociti, aumentando la permeabilità intestinale agli antigeni batterici. LPS prodotto dai batteri Gram negativi e acidi lipoteicoici prodotti dai batteri Gram positivi, attivando rispettivamente il TLR4 e il TLR2, innescano una serie di pathway infiammatori (NFkB e JNK), mentre le proteine NOD1 e NOD2 riconoscono il peptidoglicano batterico e inducono resistenza all'insulina in diversi tessuti (Takeda K et al, 2003).

Il microbiota può influenzare in modo rilevante anche il metabolismo energetico e l'assorbimento dei nutrienti introdotti con la dieta dal momento che le specie batteriche localizzate a livello del piccolo intestino prossimale e dello stomaco sono responsabili della digestione della maggior parte dei nutrienti che ingeriamo. Le specie batteriche a livello del colon, soprattutto *Bacteroides*, sono essenziali per la degradazione di diversi polisaccaridi, in quanto il genoma umano non possiede geni che codificano per gli enzimi glicolitici adeguati (Xu J et al, 2003; Sonnenburg JL et al, 2005). La fermentazione microbica dei polisaccaridi genera acidi grassi a catena corta (SCFA= short chain fatty acids), quali acetato, propionato, butirato e L-acetato. Questi SCFA hanno un ruolo importante nella riduzione del pH intestinale, nella regolazione del metabolismo

energetico e della risposta immunitaria, nella modulazione della cancerogenesi e nell'espansione del tessuto adiposo, oltre a servire come substrato energetico dei colonociti (El Kaoutari A et al, 2013). Gli SCFA sono anche ligandi fisiologici dei recettori GPR41 e GPR43 della proteina G, espressi sulla superficie di diversi tipi cellulari, dalle cellule immunocompetenti a quelle endocrine, agli adipociti. L'attivazione di GPR43 da parte degli SCFA contribuisce all'inibizione della lipolisi e alla differenziazione degli adipociti, come dimostrato in uno studio condotto su un modello murino sottoposto ad una dieta molto ricca di grassi (Stoddart LA et al, 2008).

Oltre alla degradazione di polisaccaridi altrimenti indigeribili, i batteri del microbiota stimolano l'espressione di alcuni geni che codificano per proteine che controllano il metabolismo energetico e la disponibilità dei nutrienti (Arslan N, 2014). È stato inoltre dimostrato che colonizzando dei topi "germ free" con batteri del microbiota, si induceva una diminuzione dell'espressione del fattore ANGPTL 4 (angiopoietin-like factor IV) chiamato anche Fiaf (fasting-induced adipose factor), riducendo l'inibizione della lipoproteina lipasi nel tessuto adiposo (Bäckhed F et al, 2004; Cani PD, Delzenne NM, 2009) (Figura 1).

Figura 1. Il ruolo del microbiota nella lipolisi.



Modificata da Jia et al, 2008.

LPL= lipoproteina lipasi.

Gli acidi biliari, oltre ad avere un ruolo chiave nell'emulsione dei grassi, nella regolazione del metabolismo del colesterolo e nel rilascio di vitamine liposolubili nell'intestino, sono anche dei mediatori pleiotropici dell'infiammazione. I batteri della flora intestinale, tramite le idrolasi dei sali biliari, mediano la deconiugazione, la deidrossilazione, la deidrogenazione e la desulfurazione dei sali biliari in modo specie-specifico (Ridlon JM et al, 2006). Modificazioni nella composizione del microbiota possono alterare queste loro proprietà, influenzando l'azione dei sali biliari stessi (Jones BV et al, 2008).

Il microbiota intestinale regola la funzionalità degli enterociti con funzioni endocrine e promuove il rilascio di alcuni ormoni intestinali, come il peptide YY (PYY) che normalmente inibisce la motilità intestinale. Una ridotta espressione di PYY si traduce in un aumento della velocità di transito intestinale e in un minor apporto di energia ricavata dai nutrienti (Samuel BS et al, 2008).

La regolazione del senso di sazietà e dell'appetito è assicurata da una fitta rete di comunicazioni neurali tra il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale, attraverso l'asse cervello-intestino ("gut-brain axis"), in cui sono coinvolti anche il microbiota e il sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico. Le fibre nervose vagali efferenti controllano

le funzioni motorie e secretorie del tratto gastrointestinale che partecipano ai processi di digestione e assorbimento dei nutrienti, al punto che la distruzione del nervo vago, attraverso la procedura di vagotomia o di elettro-stimolazione, porta ad una diminuzione dell'introduzione di cibo, un senso di sazietà precoce e conseguente perdita di peso (Montiel-Castro AJ et al, 2013).

Esiste una comunicazione bidirezionale tra il microbiota e le varie componenti del "gut-brain axis" (Figura 2), dal momento che alcuni metaboliti microbici, come propionato e butirrato, attivano la gluconeogenesi intestinale (De Vadder F, et al, 2014).

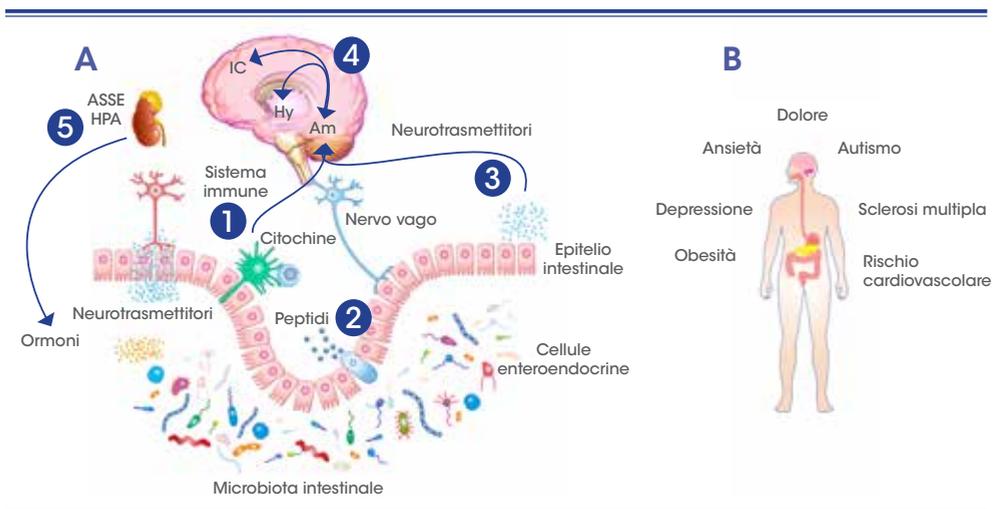
I linfociti presenti nel lume intestinale rilasciano citochine che possono agire sia a livello endocrino che paracrino. Le terminazioni nervose terminali, per esempio a livello del nervo vago vengono attivate dai peptidi prodotti dalle cellule enteroendocrine, mentre i neurotrasmettitori o i loro precursori prodotti dal metabolismo batterico della microflora endogena possono raggiungere l'epitelio intestinale con effetti paracrini ed endocrini.

A livello del sistema nervoso centrale il network neuronale che comprende l'amigdala (Am) e la corteccia insulare (IC) integrano e inviano segnali nervosi a livello viscerale. L'attivazione dell'ipotalamo (HY) porta alla secrezione di corticosteroidi che modulano la composizione della microflora batterica intestinale, alla quale partecipano anche l'attivazione dei neuroni efferenti e del sistema simpatico, con il cosiddetto "effetto colinergico".

Appare quindi chiaro che alterazioni della composizione del microbiota hanno un ruolo chiave nella modulazione di diversi stati patologici quali il dolore addominale, disturbi dello spettro autistico, ansietà e depressione e obesità (Montiel-Castro AJ et al, 2013).

Alterazioni a livello del sistema gastrointestinale, del sistema nervoso centrale, ma anche del sistema immune indotte da una condizione di disbiosi, influenzano negativamente la capacità dell'organismo di immagazzinare i grassi e il bilancio energetico. Inoltre la perdita di equilibrio a livello del microbiota può comportare l'insorgenza di uno stato di infiammazione cronica a basso grado, caratteristica dell'obesità, un'aumentata e abnorme reazione alle condizioni di stress, con conseguente rischio di insorgenza di tutta quella serie di patologie associate a disordini psicologici stress-correlati e con comportamenti depressivi (Foster JA, McVey Neufeld KA, 2013).

Figura 2. Asse microbiota-cervello-intestino e patologie correlate ad eventuali alterazioni della microflora intestinale.



Modificata da Montiel-Castro et al, 2013.

ALTERAZIONI DEL MICROBIOTA NEI SOGGETTI OBESI

Una condizione patologica quale l'obesità è associata a notevoli differenze nelle caratteristiche del microbiota rispetto ad un fenotipo normale, come dimostrato sia in molti modelli animali, ma anche in diversi studi condotti sull'uomo.

Ley, Gordon e collaboratori nel 2006 hanno dimostrato per la prima volta che esiste una correlazione diretta tra la perdita di peso e la composizione della microflora intestinale. Nei soggetti obesi è presente un significativo impoverimento del numero di specie batteriche con una riduzione sostanziale dei *Bacteroides* rispetto ai soggetti normopeso (Ley RE, 2006). L'eterogeneità del microbiota risulta migliorata dopo un anno di dieta povera di grassi, mettendo in evidenza come l'alimentazione possa avere un ruolo di primo piano nel modulare la composizione della microflora intestinale.

Sia in età pediatrica che in età adulta, la condizione di obesità è spesso associata ad una riduzione della percentuale dei *Bacteroides* ed un proporzionale aumento dei *Firmicutes* (Ouweland A et al, 2011). La scoperta di un microbiota "core" costituito da specie batteriche conservate anche tra individui geneticamente diversi ha permesso di comprendere che le modificazioni funzionali della microflora, associate ai differenti pattern genici espressi possono spiegare i diversi stati metabolici (obesi o normopeso) (Ley RE, 2006).

Le modificazioni del microbiota compaiono già nei primi anni di vita, in quei soggetti destinati a sviluppare obesità in età adulta, con una riduzione dei Bifidobatteri e dei batteri del genere *Desulfovibrio* e *Akkermansia* e un contemporaneo aumento di patogeni Gram negativi e di *Staphylococcus aureus* e altre *Enterobacteriaceae* (Karlsson CL et al, 2012). Nei soggetti obesi le modificazioni del microbiota portano in genere ad un aumento della produzione di SCFA, spesso associata ad un aumento del propionato, con conseguente aumento della capacità di estrarre energia dalla dieta (Turnbaugh PJ et al, 2009). Inoltre, un microbiota impoverito di alcune specie batteriche esprime preferenzialmente alcuni pathway metabolici, che favoriscono la deposizione di tessuto adiposo, lo sviluppo di resistenza all'insulina e un fenotipo infiammatorio più marcato. Nei soggetti obesi si osserva un aumento dei Proteobatteri e dei *Bacteroides*, una diminuzione dei batteri "anti-infiammatori" come *Akkermansia muciniphila* e un aumento di batteri patogeni quali *Campylobacter* e *Shigella*. Questi cambiamenti portano ad una diminuita produzione di butirato, alla perdita di integrità della barriera mucosale, alla degradazione dello strato mucoso e ad un aumento dello stress ossidativo (Kalliomäki M et al, 2008; Le Chatelier E et al, 2013).

La carenza di *Akkermansia muciniphila* nei soggetti obesi è stata sempre più studiata negli ultimi anni, alla luce anche dell'importanza di questo microrganismo nella regolazione dell'omeostasi intestinale e del metabolismo del glucosio, nella riduzione della massa grassa, favorendo anche la diminuzione dell'infiammazione associata al tessuto adiposo e mantenendo l'integrità della barriera intestinale. *Akkermansia muciniphila* è inoltre tra i principali batteri produttori di SCFA, che regolano la produzione di leptina e con essa lo stimolo dell'appetito. Un recente studio ha dimostrato che, in quei soggetti obesi che presentavano una maggiore percentuale di *A. muciniphila* si osservava un migliore stato metabolico e a una migliore risposta ad una dieta ipocalorica (Dao MC et al, 2015).

In adolescenti obesi un aumento dei ceppi batterici appartenenti al gruppo di *Bacteroides fragilis*, *Clostridium leptum* e *Bifidobacterium catenulatum*, associato ad una diminuzione dei livelli di *Clostridium coccoides*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* prima e dopo l'introduzione di una dieta bilanciata, è significativamente associato ad una cospicua perdita di peso, indipendentemente dal tipo di dieta (Santacruz A et al, 2009; Festi D et al, 2014).

Appare quindi chiaro che il microbiota ricopre un ruolo di primo piano non soltanto nel mantenimento dell'omeostasi intestinale e dell'equilibrio metabolico dell'organismo alterato nell'obesità, ma anche nel modulare la risposta metabolica alla dieta.



BIBLIOGRAFIA

Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014; 20(44): 16452-16463.

Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(44): 15718-23.

Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15(13): 1546-58.

Chow J, Tang, H, Mazmanian S.K. Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 473-480.

Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, Kayser BD, Levenez F, Chilloux J, Hoyles L; MICRO-Obes Consortium, Dumas ME, Rizkalla SW, Doré J, Cani PD, Clément K. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2015 Jun 22. pii: gutjnl-2014-308778.

De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014; 156(1-2): 84-96.

Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638.

Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(5): 483-90.

El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JI, Raoult D, Henrissat B. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11(7): 497-504.

Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43): 16079-16094.

Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36(5): 305-12.

Jia W, Li H, Zhao L, Nicholson JK. Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7(2): 123-9.

Jones BV, Begley M, Hill C, Gahan CG, Marchesi JR. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(36): 13580-5.

Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(3): 534-8.

Karlsson CL, Onnerfält J, Xu J, Molin G, Ahrné S, Thorngren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(11): 2257-61.

Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444(7122): 1022-3.

Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464): 541-6.

Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-López G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci* 2013; 7: 70.

Ouwehand A, Langella P, Rautonen N, Sansonetti PJ, Burcelin R. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med* 2011; 3(9): 559-72.

Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006; 47(2): 241-59.

Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(43): 16767-72.

Sanz Y, De Palma G. Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function. *Int Rev Immunol* 2009; 28(6): 397-413.

Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, Moreno LA, Veiga O, Redondo-Figuero C, Garagorri JM, Azcona C, Delgado M, García-Fuentes M, Collado MC, Sanz Y; EVASYON Study Group. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(10): 1906-15.

Sanz Y, Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 291-317.

Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594.

Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD, Gordon JI. Glycan foraging *in vivo* by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307(5717): 1955-9.

Stephani J, Radulovic K, Niess JH. Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011; 59: 161-177. 30 Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335-76.

Stoddart LA, Smith NJ, Milligan G. International Union of Pharmacology. LXXI. Free fatty acid receptors FFA1, -2, and -3: pharmacology and pathophysiological functions. *Pharmacol Rev* 2008; 60(4): 405-17.

Tsai F, Coyle WJ. The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora? *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 307-313.

Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457(7228): 480-4.

Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. *Science* 2003; 299(5615): 2074-6.

5. NUTRIGENOMICA E OBESITÀ

Annamaria Castellazzi, Piercarlo Salari

La predisposizione genetica e i cambiamenti ambientali sono spesso associati all'eziologia di diverse patologie complesse, incluse la sindrome cardio-metabolica (CMS), che combina intolleranza al glucosio, resistenza all'insulina e obesità. I fattori nutrizionali svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione di queste malattie sia direttamente sia attraverso le interazioni tra genotipo e ambiente (van Vliet-Ostapchouk JV et al, 2012). In particolare, il fegato grasso non alcolico (Non alcoholic fatty liver disease - NAFLD), che comprende una serie di complicanze che vanno dalla steatoepatite alla cirrosi, è il maggior disordine epatico associato con la sindrome metabolica. Diversi studi hanno dimostrato come alcuni fattori genetici possano contribuire a queste patologie in modo diverso, tuttavia sono necessarie ancora molte informazioni riguardo al ruolo biologico e fisiopatologico dei geni e la suscettibilità di alcuni loci genici (Waller-Evans H et al, 2013).

Alcune caratteristiche genotipiche che influiscono sulla suscettibilità a sviluppare una determinata malattia sono influenzate da stimoli nutrizionali e senza dubbio svolgono un ruolo importante nello sviluppo di obesità e sindrome metabolica. Le risposte metaboliche e ormonali ai cambiamenti nutrizionali coinvolgono una complessa rete di meccanismi regolatori volti a controllare l'omeostasi lipidica e del glucosio. La perdita di questi meccanismi adattativi, in seguito a interazioni gene-ambiente, può portare progressivamente allo sviluppo di insulino-resistenza, obesità e NAFLD. In questo senso, studi condotti su modelli murini hanno permesso di approfondire le indagini genetiche a riguardo e comprendere meglio l'impatto dei cambiamenti nutrizionali sulla patogenesi di CMS e NAFLD (Grarup N et al, 2014; Zheng JS et al, 2013).

Lo studio delle interazioni tra genomica e nutrizione (Genome - Wide Association Studies, GWAS), che comprende sia la nutrigenomica che la nutrigenetica, rappresenta un campo di ricerca emergente che potrebbe portare alla stesura di linee guida nutrizionali utili per la prevenzione di patologie croniche. La nutrigenomica esplora gli effetti degli alimenti o di fattori nutrizionali sull'espressione genica, la metilazione del DNA, il proteoma e il metaboloma e spiega anche come i geni possano influenzare lo sviluppo di patologie legate all'alimentazione. La nutrigenomica può anche essere utile per la comprensione di come i nutrienti influenzino i pathway metabolici che risultano alterati nelle fasi precoci di patologie legate all'alimentazione. Gli GWAS sono basati sull'ipotesi "malattia comune, variante comune" che stabilisce che le varianti alleliche comuni presenti in più dell'1-5% della popolazione sono i principali attori che contribuiscono alla suscettibilità genetica alle malattie (Yang TH et al, 2013; Gresham D et al, 2008). Gli studi di interazione tra genomica e nutrizione hanno messo in luce oltre all'associazione tra alcuni loci genici e patologie genetiche di vario tipo, anche la

correlazione tra l'espressione di alcuni geni specifici e lo sviluppo di patologie come il diabete di tipo I e II, patologie infiammatorie croniche intestinali, cancro alla prostata e alla mammella, asma e patologie coronariche. Sono stati individuati nuovi loci genici che contribuiscono all'aumento del BMI e allo sviluppo di obesità, dimostrando inoltre come alcune variazioni dell'espressione genica siano alla base dell'insorgenza di diverse patologie, compresa l'obesità (Chial H, Craig J, 2008).

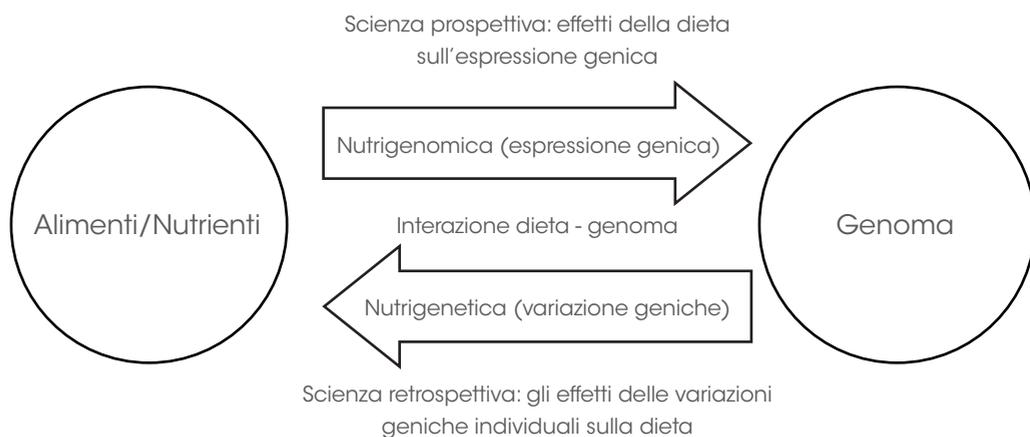
Uno studio di interazione tra geni e obesità denominato "Framingham Heart Study" ha identificato una variante di 10kb a monte del gene *INSIG2* (insulin-induced gene-2) che potrebbe essere legata alla

patologia, senza però successive conferme. Il locus genico *FTO* (fat mass and obesity associated gene) è stato invece uno dei primi loci identificati come uno dei principali fattori di rischio per l'obesità, dal momento che è strettamente legato all'aumento del BMI (Long MT, Fox CS, 2016; Hinney A et al, 2007).

In una metanalisi che ha comparato diversi studi di interazione tra geni e obesità, sono stati presi in considerazione 16.876 individui, 11.012 dei quali sono stati suddivisi in 4 coorti all'interno della popolazione europea. Di essi 5864 provenivano da 3 serie di studi caso-specifico per obesità. I vari studi presi in considerazione hanno evidenziato la presenza di una variante allelica che mappa 188kb a valle del gene *MC4R* (melanocortin-4 receptor), che ha un ruolo importante nello sviluppo delle forme monogeniche di obesità. Il consorzio GIANT (genomic investigation of anthropometric traits) e altri studi di genomica nella popolazione europea hanno evidenziato un numero abbastanza elevato di loci genici coinvolti nello sviluppo dell'obesità, per citarne alcuni: *NEGR1* (neuronal growth regulator 1), un locus vicino a *TMEM18* (transmembrane protein 18), *SH2B1* (SH2B adaptor protein 1) e un locus vicino a *KCTD15* (potassium channel tetramerization domain containing 15) (Willer CJ et al, 2009).

L'approfondimento delle conoscenze riguardanti il ruolo che i geni hanno nella regolazione dello stato fisiologico dell'organismo o nella patogenesi di alcune malattie croniche come l'obesità è il primo passo per capire se e come i nutrienti possano in qualche modo influenzare l'espressione di alcuni geni chiave (Figura 1).

Figura 1. Nutrigenomica e nutrigenetica.



Modificato da Doo M, Kim Y, 2015.

Diversi studi si sono concentrati sull'interazione tra nutrienti e varianti geniche (SNPs, Single-Nucleotide polymorphisms) coinvolte nello sviluppo dei sintomi correlati all'obesità. Sonested et al hanno messo in evidenza le interazioni tra l'energia incorporata dall'introito di grassi ($P=0,04$) o carboidrati ($P=0,001$) e le varianti del gene *FTO* (rs9939609) e gli effetti di questo sul BMI di 4839 individui. Tra i partecipanti con un introito elevato di grassi o carboidrati, i soggetti che mostravano la variante AA sulla sequenza genica del gene *FTO* rs9939609 mostravano un BMI più alto di quelli con la variante TT.

In uno studio sponsorizzato dal network GOLDN (Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network) è stato osservato che i soggetti portatori della variante allelica *ADIPOQ*

(adiponectin, C1Q and collagen domain containing) - 11391A (AA+GA) avevano un peso ($P=0,029$), un BMI ($P=0,019$), circonferenza della vita ($P=0,003$) e circonferenza dell'anca ($P=0,004$), significativamente inferiori, rispetto ai non portatori. Inoltre i soggetti che avevano un introito elevato di acidi grassi monoinsaturi, portatori della variante -11391A, avevano un BMI inferiore ($P=0,002$) e un ridotto rischio di sviluppare obesità (odds ratios=0,52, 95% CI=0,28 ~0,96, $P=0,031$). È stato infine sottolineato che l'interazione tra geni e nutrienti può modulare il rischio di sviluppare obesità (Warodomwicht D et al, 2009).

Alla base dell'obesità c'è un'intricata relazione tra geni e fattori ambientali, a cui si associa anche un aumentato rischio di sviluppare patologie croniche quali patologie cardiovascolari, diabete di tipo 2, artrite, ipertensione e alcune forme di cancro.

L'introduzione di nutrienti rappresenta di per sé un importante fattore ambientale nello sviluppo dell'obesità e diverse ricerche hanno confermato che gli effetti sono strettamente dipendenti dalla qualità e quantità di essi, sebbene non ci siano tuttora studi interventistici a riguardo.

È chiaro quindi che, a parità di introito di nutrienti, in due individui diversi ciò che può indurre una differenza nel maggiore o minore rischio di obesità sono le varianti geniche. Le caratteristiche della nutrigenomica cercano quindi di spiegare la relazione esistente tra l'introduzione di certi nutrienti, le varianti geniche e l'obesità. Attualmente la nutrigenomica, oltre a rappresentare un approccio diverso ed innovativo alla ricerca sull'obesità, offre anche un trattamento efficace di questa patologia grazie a consigli nutrizionali "personalizzati" e risultanti dal profilo genetico individuale (Raqib R, Cravioto A, 2009).

Sebbene molte varianti geniche che influenzano lo sviluppo dell'obesità siano state caratterizzate in tutto il mondo, esistono tuttavia delle differenze legate all'area geografica e all'etnia di appartenenza. Pertanto, ulteriori studi sono ancora necessari per comprendere maggiormente le varianti geniche associate all'obesità e le relazioni esistenti tra esse, l'introduzione di certi tipi di nutrienti e il trattamento pratico dei pazienti obesi. Questi studi inoltre fornirebbero inoltre una soluzione ad un problema sempre più importante per la salute pubblica e favorirebbero una prevenzione personalizzata a questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

Chial H, Craig J. Genome-wide association studies (GWAS) and obesity. *Nature Education* 2008; 1: 80.

Doo M, Kim Y. Obesity: interactions of genome and nutrients intake. *Prev Nutr Food Sci* 2015; 20 (1): 1-7.

Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia* 2014; 57 (8): 1528-41.

Gresham D, Dunham MJ, Botstein D. Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 291-302.

Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Brönnner G, Müller TD, Grallert H, Illig T, Wichmann HE, Rief W, Schäfer H, Hebebrand J. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS One* 2007; 2 (12): e1361.

Long MT, Fox CS. The Framingham Heart Study - 67 years of discovery in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 18.

Raqib R, Cravioto A. Nutrition, immunology, and genetics: future perspectives. *Nutr Rev* 2009; 67 (Suppl 2): S227-36.

Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Orho-Melander M. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr* 2009; 90 (5): 1418-25.

van Vliet-Ostaptchouk JV, Snieder H, Lagou V. Gene-Lifestyle Interactions in Obesity. *Curr Nutr Rep* 2012; 1:184-196.

Waller-Evans H, Hue C, Fearnside J, Rothwell AR, Lockstone HE, Caldérari S, Wilder SP, Cazier JB, Scott J, Gauguier D. Nutrigenomics of high fat diet induced obesity in mice suggests relationships between susceptibility to fatty liver disease and the proteasome. *PLoS One* 2013; 8 (12): e82825.

Warodomwicht D, Shen J, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, Straka RJ, Province MA, An P, Lai CQ, Parnell LD, Borecki IB, Ordovas JM. ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN study. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 (3): 510-7.

Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, Berndt SI, Elliott AL, et al. Genetic Investigation of Anthropometric Traits Consortium. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009; 41 (1): 25-34.

Yang TH, Kon M, Delisi C. Genome-wide association studies. *Methods Mol Biol* 2013; 939: 233-51.

Zheng JS, Arnett DK, Parnell LD, Lee YC, Ma Y, Smith CE, Richardson K, Li D, Borecki IB, Tucker KL, Ordovas JM, Lai CQ. Polyunsaturated Fatty Acids Modulate the Association between PIK3CA-KCNMB3 Genetic Variants and Insulin Resistance. *PLoS One* 2013; 8 (6): e67394.

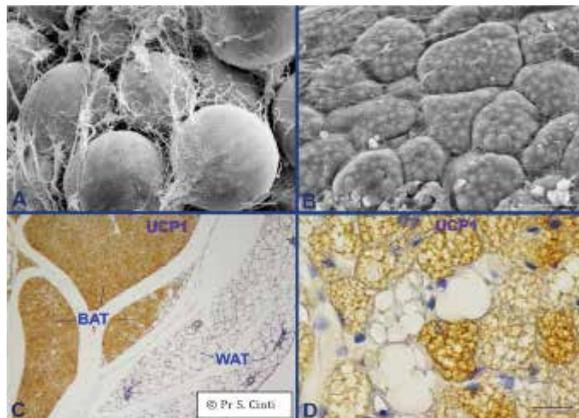
6. IL TESSUTO ADIPOSO BRUNO E BEIGE

Michele Sculati, Chiara Bologna, Mariangela Rondanelli

È ben nota la funzione di riserva energetica del tessuto adiposo bianco (WAT). È altresì noto che l'eccesso di WAT nell'obesità è causa di parte delle co-morbilità, tuttavia proprio il tessuto adiposo può aiutare a limitare l'aumento di peso attraverso l'azione di particolari adipociti in grado di svolgere una azione termo-genetica. Tale tessuto viene chiamato "tessuto adiposo bruno", oppure con l'acronimo anglosassone BAT; è presente in specifiche regioni del corpo e in esso si trovano espressi per costituzione numerosi geni che inducono la termogenesi. Da un punto di vista evolutivo la capacità termo-genica del BAT è stata di fondamentale importanza per la sopravvivenza e la capacità di adattamento di tutti i mammiferi al freddo. Il loro colore marrone è dovuto anche alla notevole quantità di mitocondri in essi presente, caratterizzati dalla presenza della proteina UCP1 (uncoupling protein-1); tale proteina disaccoppia la fosforilazione dell'ADP cortocircuitando la produzione di ATP, stimolando l'attività della catena respiratoria mitocondriale e la conseguente attività termo-genica (Ricquier D, 2012). Il caldo generato viene poi trasmesso al sangue presente nei capillari adiacenti alle cellule di BAT, calore poi diffuso nel corpo attraverso la circolazione. Gruppi di adipociti che esprimono la UCP1 con capacità termogeniche possono svilupparsi all'interno del WAT in risposta a diversi stimoli, a tale variante inducibile sono stati dati vari nomi in letteratura: "beige", iBAT (induced BAT), recruitable BAT, wBAT (white adipose BAT), active brown adipose tissue (ABAT). Al fine di indicare entrambi i tessuti si userà l'acronimo B&BAT (beige and brown adipose tissue). Sia gli adipociti beige che brown presentano, oltre alla ricchezza di mitocondri, una struttura in cui le gocce lipidiche sono multiloculari, a differenza dei comuni adipociti in cui è uniloculare (Figura 1).

Figura 1. Microscopia a scansione elettronica di tessuto adiposo bianco (A) e bruno (B). C: istologia ed immunoistochimica che mostra la presenza di UCP1 nel tessuto adiposo interscapolare. D: Dettaglio del BAT interscapolare che mostra forme di transizione bianco-bruna denominata anche "beige".

Per gentile concessione
del Prof. S. Cinti.

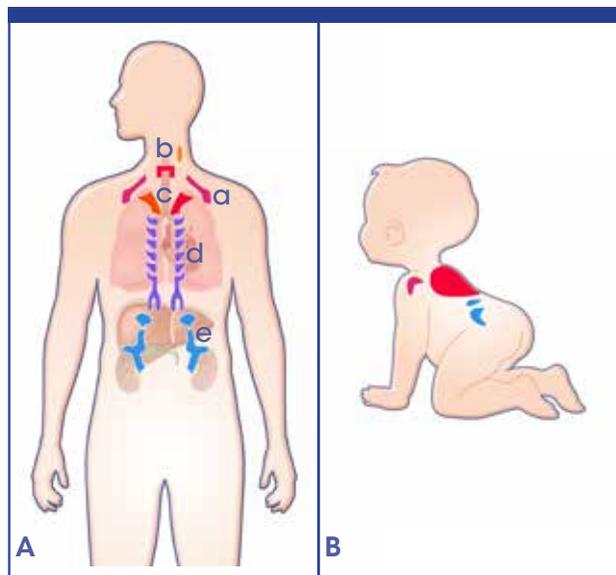


Tratto da: Cinti S, 2015.

Sebbene morfologicamente simili vi sono molte differenze tra il tessuto adiposo bruno e beige: essi derivano da cellule embrionali differenti (Seale P et al, 2008), nell'uomo il BAT è presente a livello interscapolare negli infanti e probabilmente a livello peri-renale, mentre il tessuto adiposo beige è stato isolato a livello sopra-clavicolare ed in altre sedi mostrate in figura 2. Mentre l'espressione di UCP1 e di altri geni termo genici avviene in condizioni basali nel BAT, negli adipociti beige avviene solo in risposta a stimoli quali, ad esempio, il freddo oppure gli agonisti dei recettori β -adrenergici o i recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi (PPAR- γ) (Petrovic N et al, 2010; Wu J et al, 2013). Quando il tessuto adiposo beige viene stimolato in modo massimale esso arriva a contenere quantità di UCP1 simili al BAT, essi possono dunque avere capacità termo-geniche simili (Wu J et al, 2012). Il PPAR- γ è il più importante fattore adipogenetico in grado di influenzare la differenziazione degli adipociti e di attivare specifici geni termogenetici nel B&BAT, inclusa la UCP1, in particolare in risposta agli stimoli β -adrenergici (Tai TA et al, 1996).

Per molti anni si ritenne che nell'uomo adulto il BAT fosse troppo poco per influenzare il peso corporeo, ma alcuni anni fa immagini PET (Positron Emission Tomography) utilizzate abitualmente per rilevare metastasi tumorali ne hanno rilevato una presenza sostanziale (Cypess AM et al, 2009; Nedergaard J et al, 2007). La quantità e l'attivazione di tale tessuto adiposo risulta proporzionalmente minore in soggetti obesi (Green A et al, 2015; Saito M et al, 2009), il che può essere un fattore causale dell'obesità oppure una conseguenza; sicuramente aumentare l'attività del tessuto adiposo bruno e/o beige potrebbe essere di grande aiuto nella terapia dell'obesità e delle patologie correlate.

Figura 2. **A:** Tessuto adiposo termogenico in uomini adulti: a) sopraclavicolare b) tiroideo/tracheale c) mediastinico (para aortico) d) paravertebrale e) sovra e peri-renale f) cervicale; **B:** Tessuto adiposo termogenico negli infanti: il tessuto interscapolare diminuirà progressivamente.



B&BAT, RUOLO NELLA REGOLAZIONE DEL METABOLISMO

In presenza di un eccesso energetico è stata dimostrata una attivazione del BAT con conseguente termo dispersione, considerata parte della termogenesi indotta dalla dieta (Rothwell NJ & Stock MJ, 1979). Topi geneticamente ingegnerizzati in modo da avere meno BAT sono più suscettibili ad un aumento di peso (Lowell BB et al, 1993), tale suscettibilità è evidente solamente in studi condotti a temperatura ambiente (20-22 °C), in quanto in condizioni di neutralità termica (28-30 °C) non è necessaria una attivazione del BAT a scopo termo-genetico (Feldmann HM et al, 2009). Nel campo degli studi sul metabolismo fattori come la temperatura o lo stress hanno agito da confondenti; si deve ricordare che nella quotidianità oggi la maggior parte degli esseri umani vive in condizioni termiche sempre più stabili, grazie alla climatizzazione ambientale ed all'abbigliamento idoneo. Nel BAT la termogenesi avviene dopo l'attivazione, indotta in seguito a stimoli quali il freddo, oppure β 3-agonisti come la norepinefrina, neurotrasmettitore secreto da neuroni del sistema nervoso simpatico. Al di là del fatto che il BAT abbia un ruolo cruciale nella regolazione del peso corporeo, non vi è dubbio sui vantaggi metabolici di una maggiore attivazione di tale tessuto, studiata attraverso la manipolazione genetica, farmacoterapia o il trapianto (Harms M, Seale P, 2013). Modelli animali in cui viene attivato il B&BAT sono meno suscettibili all'aumento di peso, mostrano miglioramenti metabolici quali una maggiore tolleranza al glucosio ed un aumento della sensibilità insulinica (Stanford KI et al, 2013). L'attivazione del B&BAT risulta in un maggiore up-take di trigliceridi dal microcircolo (Bartelt A et al, 2011); in uno studio retrospettivo su 5900 pazienti tale attivazione è stata associata ad un effetto positivo sul profilo lipidico degli esami ematochimici, ad un miglioramento dei parametri di funzionalità epatica e ad una ridotta prevalenza di steato-epatite non alcolica (NAFLD) (Ozguven S et al, 2016). Dunque il potenziale terapeutico di terapie mirate ad aumentare l'attivazione di B&BAT va al di là dell'obesità, e dovrebbe essere considerato per differenti alterazioni metaboliche, quali l'insulino-resistenza, il diabete di tipo 2, le dislipidemie e la NAFLD.

ATTIVAZIONE DEL B&BAT

Il freddo è un importante fattore di regolazione dell'attività del BAT, esso viene percepito dai termocettori che provocano una risposta del sistema simpatico ed il rilascio di catecolamine. Oltre alle terminazioni nervose anche macrofagi attivati possono produrre catecolamine nel BAT in risposta al freddo (Collins S, 2012). Il gruppo di ricerca guidato da Saverio Cinti ha per primo dimostrato che adipociti uniloculari caratteristici del WAT si trasformano in adipociti beige in risposta al freddo o a stimoli β 3-adrenergici (Himms-Hagen J et al, 2000; Barbatelli G et al, 2010; Vitali A et al, 2012). L'esposizione prolungata al freddo stimola la proliferazione e la differenziazione dei precursori in modo da incrementare la quantità di B&BAT ed aumentare la capacità termogenetica (Bukowiecki L et al, 1982). Tale effetto può essere mimato in esperimenti in cui viene somministrato un agonista del recettore β 3-adrenergico come il CL 316243 (Himms-Hagen J et al, 2000); la probabilità del WAT di diventare beige è correlata anche alla quantità di fibre nervose in esso presenti (Murano I et al, 2009).

In aggiunta agli stimoli dati dalle catecolamine sono stati identificati anche altri segnali ormonali provenienti dai muscoli o dal fegato, quali l'irisina e la FGF21, in grado di attivare il B&BAT (Cereijo R et al, 2015). L'attività fisica regolare è associata ad una maggiore attivazione del BAT; tra gli individui analizzati quelli con un BMI normale mostravano una attivazione maggiore rispetto ad individui normopeso o sovrappeso (Dinas PC et al, 2015). Nel medesimo studio si è evidenziata una maggiore attivazione del BAT nelle donne rispetto agli uomini, ed una correlazione negativa tra attivazione del BAT ed età confermati in altri lavori scientifici. I meccanismi che legano l'attività fisica all'attivazione

del BAT non sono del tutto noti, è verosimile che sia coinvolto il PGC1- α , un potente co-attivatore della trascrizione che regola la biogenesi dei mitocondri, aumentato sia nel BAT che nei muscoli in risposta all'esercizio fisico (Baar K et al, 2002), in grado di attivare il B&BAT in seguito all'attività fisica anche attraverso l'azione dell'ormone irisina (Bostrom P et al, 2012). Vi è stato acceso dibattito in merito all'esistenza stessa dell'irisina, ma nell'ottobre 2015 è stato pubblicato l'articolo che dimostra definitivamente l'esistenza dell'irisina nell'uomo e della stimolazione della secrezione data dall'attività fisica (Jedrychowski MP et al, 2015).

Si è a lungo pensato che le cellule del muscolo cardiaco avessero pochi meccanismi di comunicazione con gli adipociti, mentre recentemente si è osservato che essi possono secernere potenti ormoni con attività cardio-metabolica. L'aumento della concentrazione di peptide natriuretico atriale su modello animale ha provocato un aumento della quantità di tessuto adiposo beige ed un aumento dell'espressione di geni che regolano la termogenesi (Bordicchia MJ, 2012).

L'obesità è caratterizzata anche da alterazioni nel microbiota, trattate in un apposito capitolo (capitolo 4). Recenti evidenze su modelli animali mostrano come modifiche importanti del microbiota possano influire significativamente sull'attivazione del tessuto adiposo beige attraverso un meccanismo che coinvolge il controllo dei macrofagi e degli eosinofili (Suárez-Zamorano N et al, 2015). È stata dimostrata l'importanza delle cellule linfoidi innate di gruppo 2 sul controllo della differenziazione del tessuto adiposo beige (Brestoff JR et al, 2015), dunque sulla termogenesi con una rilevante influenza sul metabolismo in generale; gli studi più recenti sottolineano il ruolo chiave svolto dal microbioma in tale processo (Burcelin R, Pomié C, 2016).

IL POTENZIALE TERAPEUTICO NELL'OBESITÀ

Già negli anni 30 negli Stati Uniti fu utilizzata come farmaco dimagrante una molecola rilevata decisamente rischiosa: il 2,4 dinitrofenolo, un farmaco che mima l'effetto della UCP1 a livello mitocondriale, stimolando la termogenesi. Tuttavia gli effetti collaterali erano frequenti e gravi: si poteva verificare una ipertermia grave ed un incremento significativo della mortalità nei soggetti trattati (Grundlingh J, 2011), il che portò al ritiro del farmaco nel 1938.

La scoperta del recettore β 3-adrenergico, presente prevalentemente nel tessuto adiposo e la cui stimolazione provoca effetti termo-genici, ha stimolato la ricerca di possibili agonisti con funzionalità terapeutiche per l'obesità. Si deve sottolineare come approcci terapeutici volti all'aumento del tessuto adiposo bruno, beige od entrambi senza contemporaneamente stimolarne l'attivazione risultino con tutta probabilità inefficaci. Le terapie sperimentali con agonisti dei recettori β 3-adrenergici non hanno soddisfatto le aspettative, probabilmente per una non soddisfacente affinità recettoriale degli agonisti testati finora (Arch JR, 2002), oppure perché il BAT nelle persone obese è quantitativamente insufficiente. È probabile che in più della metà degli uomini e donne vi siano 10 g o più di BAT, tuttavia esso paradossalmente ha una correlazione negativa con BMI ed età (Cypess AM et al, 2009). Si stima dunque che l'attivazione del BAT in soggetti obesi attraverso gli agonisti dei recettori β 3-adrenergici possa teoricamente aumentare meno del 4% il dispendio energetico, sarebbe auspicabile dunque trovare strategie utili all'aumento anche quantitativo del BAT (Jonathan RS, 2011).

L'espressione del PPAR- γ può essere aumentata dai farmaci tiazolidindioni o glitazoni, causando un aumento dell'espressione di geni termogenici sia nel WAT che nel BAT (Fukui Y et al, 2000), aumentando l'espressione della UCP-1 mitocondriale e della respirazione in risposta a stimoli β -adrenergici. Nella pratica clinica i tiazolidindioni sono efficaci nella terapia del diabete di tipo 2, migliorando la sensibilità insulinica, probabilmente anche

stimolando la differenziazione del tessuto adiposo beige. Tuttavia tali farmaci sono stati associati ad una trans-differenziazione dei mioblasti in adipoblasti (Grimaldi PA et al, 1997), aumentano l'assunzione di cibo e diminuiscono il dispendio energetico attraverso l'azione delle adiponectine sull'ipotalamo (Quaresma PG et al, 2016), portando ad un complessivo aumento di peso nel paziente obeso (Wilding J, 2006).

In seguito ad attività fisica aumentano le concentrazioni di irisina, ormone in grado di stimolare la differenziazione del tessuto adiposo beige, migliorando la tolleranza glicemica e limitando l'aumento di peso (Crujeiras AB et al, 2014; Crujeiras AB et al, 2014). Per tali motivi l'irisina è un ormone molto interessante per il potenziale utilizzo clinico, tuttavia vi sono ancora molti aspetti da chiarire quali i meccanismi recettoriali e post recettoriali, nonché chiarire quali effetti possa esercitare sugli altri tessuti. Per tali motivi è necessaria ancora molta ricerca di base per sviluppare molecole potenzialmente utili in questa direzione. Una nuova categoria di farmaci che inibiscono il catabolismo del peptide natriuretico, gli inibitori della neprilisin, è stata recentemente approvata dalla FDA per la cura dello scompenso cardiaco (FDA News Release July 7, 2015); essa ha anche altri effetti potenzialmente utili alla modulazione dell'attivazione del tessuto adiposo. Tali farmaci aumentano la concentrazione del peptide natriuretico atriale, di cui sono state evidenziate altre funzioni oltre a quelle sull'apparato cardiovascolare, incluse quelle di aumentare la lipolisi, l'ossidazione lipidica e la quantità di tessuto adiposo beige (Schlueter N et al, 2014). Una recente revisione della Mayo Clinic sottolinea le evidenze relative al ruolo del peptide natriuretico atriale nella regolazione dell'omeostasi energetica e del peso corporeo; tali osservazioni possono portare a nuovi impieghi terapeutici di farmaci che ne regolano la concentrazione nell'ambito della sindrome metabolica e dell'obesità (Palmer BF et al, 2015).

È infine da ricordare che nella maggior parte delle persone la fisiologica presenza di tessuto adiposo bruno o beige è sufficiente ad avere numerosi vantaggi dalla sua attivazione costante: stimoli adeguati quali attività fisica, esposizione al freddo (attività all'aria aperta), alimentazione (rapporto con il microbiota), possono stimolare la funzione termo-genica in modo da regolare il metabolismo ed aiutare a mantenere un corretto peso corporeo.



TESSUTO ADIPOSO BRUNO E BEIGE

Il tessuto adiposo bruno (BAT) è presente in specifiche regioni del corpo e in esso si trovano espressi per costituzione numerosi geni che inducono la termogenesi. Il colore marrone del BAT è dovuto alla notevole quantità di mitocondri in essi presente, caratterizzati dalla presenza della proteina UCP1 (uncoupling protein-1); tale proteina disaccoppia la fosforilazione dell'ADP cortocircuitando la produzione di ATP, stimolando l'attività della catena respiratoria mitocondriale e la conseguente attività termogenica (Ricquier D, 2012). Il caldo generato viene poi trasmesso al sangue presente nei capillari adiacenti alle cellule di BAT, calore poi diffuso nel corpo attraverso la circolazione. Gruppi di adipociti che esprimono la UCP1 con capacità termogeniche possono svilupparsi all'interno del WAT in risposta a diversi stimoli; a tale variante inducibile sono stati dati vari nomi in letteratura: "beige", iBAT (induced BAT), recruitable BAT, wBAT (white adipose BAT), active brown adipose tissue (ABAT). Sia gli adipociti beige che brown presentano, oltre alla ricchezza di mitocondri, una struttura in cui le gocce lipidiche sono multiloculari, a differenza dei comuni adipociti in cui è uniloculare.

Il BAT può essere valutato mediante immagini PET (Positron Emission Tomography). La quantità e l'attivazione di tale tessuto adiposo risulta proporzionalmente minore in soggetti obesi, il che può essere un fattore causale dell'obesità oppure una conseguenza; sicuramente aumentare l'attività del tessuto adiposo bruno e/o beige potrebbe essere di grande aiuto nella terapia dell'obesità e delle patologie correlate. Il freddo è un importante fattore di regolazione dell'attività del BAT, esso viene percepito dai termocettori che provocano una risposta del sistema simpatico ed il rilascio di catecolamine. Oltre alle terminazioni nervose anche macrofagi attivati possono produrre catecolamine nel BAT in risposta al freddo.

BIBLIOGRAFIA

- Arch JR. β 3-adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 99-107.
- Arch JRS. Challenges in β 3-Adrenoceptor Agonist Drug Development. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 59-64.
- Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J* 2002; 16: 1879-86.
- Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, Giacobino JP, De Matteis R, Cinti S. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E1244-E53.
- Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Iitrich H et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* 2011; 17: 200-5.
- Bordicchia MJ. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *Clin Invest* 2012; 122: 1022-36.
- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-8.
- Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* 2015; 519: 242-6.
- Bukowiecki L, Collet AJ, Follea N, Guay G, Jahjah L. Brown adipose tissue hyperplasia: a fundamental mechanism of adaptation to cold and hyperphagia. *Am J Physiol* 1982; 242: E353-9.
- Burcelin R and Pomié C. Gut Microbiota Cool-Down Burning Fat! The Immune Hypothesis. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 67-8.
- Cereijo R, Giral M, Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans. *Ann Med* 2015; 47: 169-77.
- Cinti S. The Adipose Organ: Implications for Prevention and Treatment of Obesity. In: M.L. Frelut, editor. *The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity*. Retrieved from ebook.ecogobesity.com. 2015.
- Collins S. β -adrenoceptor signaling networks in adipocytes for recruiting stored fat and energy expenditure. *Front Endocrinol* 2012; 2: 102.
- Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Navas-Carretero S, Zulet MA et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol* 2014; 26: 198-207.
- Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism* 2014; 63: 520-31.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509-17.
- Dinas PC, Nikaki A, Jamurtas AZ, Prassopoulos V, Effthymiadou R et al. Association between habitual physical activity and brown adipose tissue activity in individuals undergoing PET-CT scan. *Clin Endocrinol* 2015; 82: 147-54.

FDA approves new drug to treat heart failure. FDA News Release July 7, 2015.

Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab* 2009; 9: 203-9.

Fukui Y, Masui S, Osada S, Umesono K, Motojima K. A new thiazolidinedione, NC-2100, which is a weak PPAR- γ activator, exhibits potent antidiabetic effects and induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of KKAY obese mice. *Diabetes* 2000; 49: 759-67.

Green A, Bagci U, Kelly P, Osman M. Brown adipose tissue may be associated with a lower ratio of abdominal obesity to whole body obesity compared to body mass index matched controls. *J Nucl Med* 2015; 56: 1654.

Grimaldi PA, Teboul L, Inadera H, Gaillard D, Amri EZ. Trans-differentiation of myoblasts to adipoblasts: triggering effects of fatty acids and thiazolidinediones. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 57: 71-5.

Grundlingh J. 2,4-Dinitrophenol (DNP): A Weight Loss Agent with Significant Acute Toxicity and Risk of Death. *J Med Toxicol* 2011; 7: 205-12.

Harms M and Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013; 19: 1252-63.

Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, Ceresi E, Barbatelli G et al. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C670-81.

Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J et al. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell Metab* 2015; 22: 734-40.

Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993; 366: 740-2.

Murano I, Barbatelli G, Giordano A, Cinti S. Noradrenergic parenchymal nerve fiber branching after cold acclimatisation correlates with brown adipocyte density in mouse adipose organ. *J Anat* 2009; 214: 171-8.

Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E444-52.

Ozguven S, Ones T, Yilmaz Y, Turoglu HT, Imeryuz N. The role of active brown adipose tissue in human metabolism. *Europ J Nucl Med Mol Imag* 2016; 43: 355-61.

Palmer BF and Clegg DJ. An Emerging Role of Natriuretic Peptides: Igniting the Fat Furnace to Fuel and Warm the Heart. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1666-78.

Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* 2010; 285: 7153-64.

Quaresma PG, Reencober N, Zanutto TM, Santos AC, Weissmann L et al. Pioglitazone treatment increases food intake and decreases energy expenditure partially via hypothalamic adiponectin/adipoR1/AMPK pathway. *J Obes* 2016; 40: 138-46.

Ricquier D. Uncoupling protein 1 of brown adipocytes, the only uncoupler: a historical perspective. *Front Endocrinol* 2012; 2: 85.

Rothwell NJ and Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 1979; 281: 31-5.

Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009; 58: 1526-31.

Schlueter N, de Sterke A, Willmes DM, Spranger J, Jordan J et al. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. *Pharmacology & Therapeutics* 2014; 144: 12-27.

Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008; 454: 961-7.

Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2013; 123: 215-23.

Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med* 2015; 21: 1497-501.

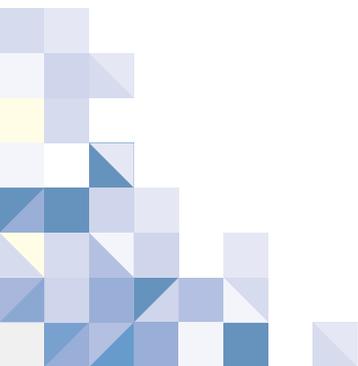
Tai TA, Jennermann C, Brown KK, Oliver BB, MacGinnitie MA et al. Activation of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor γ promotes brown adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 1996; 271: 29909-14.

Vitali A, Murano I, Zingaretti MC, Frontini A, Ricquier D et al. The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *J Lipid Res* 2012; 53: 619-29.

Wilding J. Thiazolidinediones, insulin resistance and obesity: Finding a balance. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1272-80.

Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012; 150: 366-76.

Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev* 2013; 27: 234-50.



7.

IL TESSUTO ADIPOSO PUÒ ESSERE CONSIDERATO UN ORGANO ENDOCRINO

Annamaria Castellazzi, Chiara Valsecchi

Il tessuto adiposo è stato considerato, per lungo tempo, come un organo di riserva di energia, di isolamento meccanico e termico, partecipante alla regolazione della termogenesi (Trayhurn P and Beattie J, 2001).

Negli ultimi vent'anni questo concetto è cambiato ed oggi è ben nota la sua capacità di produrre peptidi bioattivi, le "adipochine", che agiscono sia a livello autocrino/paracrino che endocrino. Il tessuto adiposo è innervato dalle terminazioni nervose simpatiche e i segnali tra gli adipociti e i neuroni dell'ipotalamo, così come con quelli del sistema nervoso simpatico sono responsabili della secrezione delle adipochine. Le adipochine partecipano alla regolazione del metabolismo del glucosio e dei lipidi, alla omeostasi energetica, al comportamento alimentare, alla sensibilizzazione all'insulina, all'infiammazione, alla risposta immune, all'adipogenesi, alle funzioni vascolari e della coagulazione. Il tessuto adiposo è considerato il più vasto organo endocrino. Le adipochine regolano non solo il comportamento alimentare, ma anche la neurodegradazione, la plasticità sinaptica, la morte delle cellule apoptotiche, i deficit cognitivi, la memoria e i processi di apprendimento (Arnoldussen IA et al, 2014).

Il tessuto adiposo non è formato solo da adipociti maturi, ma anche da altri tipi cellulari, chiamati "componente stroma-vascolare (SVF)" che contiene cellule endoteliali, cellule nervose, cellule immunocompetenti, soprattutto monociti/macrofagi, T e B linfociti, cellule dendritiche, mastociti, neutrofilii, eosinofili, ma anche fibroblasti, miociti, cellule staminali derivate dal tessuto adiposo, preadipociti (Wozniak SE et al, 2009). Il bilanciamento tra questi differenti tipi cellulari è strettamente correlato al mantenimento della omeostasi energetica. La grandezza degli adipociti, il numero e la polarizzazione dei linfociti e dei macrofagi sono strettamente correlati alle patologie metaboliche e all'obesità (Wozniak SE et al, 2009; Esteve Ràfols M, 2014; Exley M et al, 2014; Vieira-Potter, VJ 2014).

Il tessuto adiposo produce una gran varietà di ormoni pro- o anti-infiammatori, tra cui le adipochine leptina, resistina, adiponectina, visfatina e omentina e le citochine Fattore di Necrosi Tumorale alfa ($TNF\alpha$), interleuchina 6 (IL-6), Fattore derivato dall'epitelio pigmentato (PEDF) e progranulina (PGRN).

Gli ormoni pro-infiammatori sono implicati nello sviluppo della resistenza all'insulina e nell'obesità e nell'aumentato rischio di patologie cardiovascolari. Anche PEDF e PRGN sono sostanze di recente scoperta che interessano la sensibilizzazione all'insulina.

I macrofagi che infiltrano il tessuto adiposo producono fattori pro- e anti-infiammatori. Gli M1, o "macrofagi attivati classicamente" sono caratterizzati da un'aumentata produzione di $TNF\alpha$ e IL-6, che promuove l'insulino-resistenza e lo stato di infiammazione di basso grado nell'ipertrofia degli adipociti nei pazienti obesi. Gli M2, o "macrofagi attivati alternativamente", producono principalmente una citochina anti-infiammatoria, la IL-10. L'obesità causa un mutamento del sottotipo dei macrofagi da M2 a M1, portando ad una più elevata produzione di adipochine pro-infiammatorie e inducendo insulino-resistenza (Lumeng CN et al, 2007).

Il tessuto adiposo viscerale è morfologicamente e funzionalmente diverso da quello sottocutaneo. Produce in misura maggiore citochine pro-infiammatorie come IL-6, inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e angiotensinogeno, mentre il tessuto adiposo sottocutaneo secerne in misura maggiore leptina e adiponectina.

È interessante valutare il ruolo di alcune adipochine, anche se non sarà possibile valutarle tutte in modo estensivo.

Leptina

La leptina è un ormone proteico di 16 k. Da prodotto principalmente dagli adipociti che regola l'assunzione degli alimenti e la spesa energetica. Fu identificata, per la prima volta, come il prodotto del gene *ob* nel topo obeso *ob/ob* (Zhang Y et al, 1994). I topi deficienti in *ob* sono iperfagici ed obesi, con un'aumentata assunzione di energia e una ridotta spesa energetica. La somministrazione di leptina in topi con deficit congeniti di *ob* porta ad una riduzione dell'appetito e promuove la perdita di peso (Campfield LA et al, 1995). Nell'uomo, il deficit congenito di leptina è associato ad un'obesità grave, con intolleranza al glucosio e resistenza all'insulina, che può essere trattata con una terapia con leptina umana ricombinante (Farooqi IS et al, 1999). I livelli plasmatici di leptina correlano positivamente con la quantità di grasso corporeo e la secrezione di leptina è notevolmente superiore nei soggetti obesi che in quelli magri. La leptina esercita i suoi effetti su molteplici tessuti periferici, legandosi al suo recettore *ob-R*, che appartiene alla Classe 1 dei recettori delle citochine, come membro della famiglia dei recettori dell'IL-6. Nell'ipotalamo la leptina segnala lo stato delle riserve energetiche del corpo. Quando le riserve energetiche sono abbondanti, i livelli circolanti di leptina sono elevati ed inducono la soppressione dell'attività della proteinchinasi attivata dall'AMP (AMPK) nell'ipotalamo medio (precisamente nel nucleo arcuato), che ha effetti anoressizzanti che portano alla perdita di peso.

Gli effetti della leptina non si evidenziano solo nell'ipotalamo; la leptina agisce direttamente anche sul muscolo scheletrico, aumentando l'ossidazione degli acidi grassi, attraverso l'attivazione dell'AMPK. Inoltre gli alti livelli di leptina nell'obeso sono correlati con la resistenza all'insulina. È stato, infatti, dimostrato che la leptina riduce la sensibilità all'insulina ed inibisce la secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas. Oltre a questi effetti sul metabolismo, la leptina è anche in grado di modulare la risposta immunitaria (Fried SK et al, 2000).

Adiponectina

Adiponectina è una proteina di 30 kDa scoperta negli anni '90 e inizialmente chiamata "adipocyte complement related protein" (Scherer PE et al, 1995; Hu E et al, 1996; Maeda K et al, 1996; Nakano LY et al, 1996). Sebbene quando fu scoperta si pensava che fosse secreta solo dalle cellule del tessuto adiposo, oggi è noto che questa proteina viene prodotta anche dai cardiomiociti e dalle cellule muscolari scheletriche (Brochu-Gaudreau K et al, 2010).

Oltre che nella forma monomerica, la proteina esiste in circolo anche sotto forma di complessi multimerici, esameri a basso, medio e alto peso molecolare. A livello plasmatico, la presenza di esameri ad alto peso molecolare, biologicamente più attivi, è correlata alla sensibilità all'insulina, mentre nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 presentano un errore nel processo di multimerizzazione (Waki H et al, 2003).

I livelli plasmatici di adiponectina sono inversamente correlati con il valore di indice di massa corporea (body mass index, BMI) e la massa grassa dei pazienti obesi, con diabete mellito di tipo 2 e patologie cardiovascolari (Weyer C et al, 2001). A differenza della leptina, i livelli plasmatici di adiponectina sono elevati nei soggetti normopeso e ridotti nei pazienti obesi o diabetici, mentre nei pazienti affetti da anoressia nervosa i livelli di questa proteina sono elevati e in essi possono contribuire alla sensibilità all'insulina, che rappresenta un importante regolatore dell'attività biologica di questa adipocitochina (Dostálová I et al, 2006).

L'adiponectina possiede diversi effetti metabolici tra cui l'attività anti-infiammatoria, di sensibilizzazione all'insulina, attività anti-aterogena (l'ipoadiponectinemia è infatti associata ad un profilo lipidico che favorisce l'aterosclerosi), epatoprotettiva. È inoltre in grado di prevenire

lo sviluppo della steatosi epatica non alcolica, come dimostrato in diversi modelli murini.

Inoltre, la presenza di adiponectina plasmatica riduce il rischio di malattie cardiovascolari, inibisce la tumorigenesi e aumenta la produzione di IL-8 nei condrociti, rendendo questa adipocitochina un promettente target terapeutico per il trattamento di patologie legate all'obesità (Brochu-Gaudreau K et al 2010; Waki H et al, 2003; Lee MH et al, 2008).

La secrezione di adiponectina è stimolata da agonisti di PPAR-gamma, come i farmaci anti-diabetici della categoria TZD (tiazolidindioni), attraverso un meccanismo molecolare che favorisce anche lo sviluppo di una maggiore sensibilità all'insulina (Yamauchi T and Kadowaki T, 2008).

È stato anche dimostrato che i livelli di estradiolo sono inversamente correlati con quelli plasmatici di adiponectina, che invece non si osserva con il cortisolo o il testosterone, sebbene in alcuni studi si sia osservato che questo ormone può ridurre i livelli di adiponectina negli uomini (Nishizawa H et al. 2002).

A differenza della leptina, che raggiunge i recettori cerebrali specifici attraverso endocitosi, l'adiponectina è in grado di raggiungere l'ipotalamo attraverso una via non ancora conosciuta. In uno studio condotto in un modello murino di topo KO per adiponectina è stato dimostrato che, in assenza di questa adipocitochina, anche la sensibilità alla leptina è fortemente ridotta. Questo dimostra che l'azione di leptina e adiponectina a livello centrale è reciprocamente influenzata in modo da favorire i meccanismi di omeostasi per regolare l'immagazzinamento di energia attraverso la soppressione del senso dell'appetito e il dispendio energetico (Kubota N et al, 2007).

Tra le varie strategie terapeutiche studiate contro l'obesità, è stata anche proposta l'assunzione di adiponectina ricombinante, come testato in diversi studi condotti in modelli animali. Gli effetti sono stati tuttavia discordanti e attualmente non esiste un'evidenza clinica sufficientemente forte come riscontro. Inoltre, uno studio recente ha messo in evidenza il cosiddetto "paradosso dell'obesità" secondo il quale esiste una correlazione tra elevati livelli di adiponectina e un aumentato rischio di infarto e morte in pazienti con la sindrome di ischemia cardiaca stabile (Beatty AL et al, 2012). Questo indica che i pazienti obesi presentano un rischio globalmente più basso di morte causata da patologie cardiache o di altra natura rispetto ai soggetti normopeso (Flegal KM et al, 2013; Hainer V and Aldhood-Hainerová I, 2013)

Resistina

La resistina è una proteina di 12,5 kDa prodotta dagli adipociti nei ratti e dalle cellule immunocompetenti infiltranti il tessuto adiposo nell'uomo. Appartiene ad una vasta famiglia di proteine prodotte nella zona infiammatoria del tessuto adiposo. È stato anche ipotizzato che la resistina e un aumento dei suoi livelli plasmatici possano causare insulino-resistenza nei soggetti obesi (Steppan CM et al, 2001).

La resistina è considerata una molecola "ponte" tra obesità, insulino-resistenza e diabete, sebbene il suo ruolo nell'induzione della resistenza all'insulina nell'uomo non sia ancora del tutto chiarito. Questa molecola è espressa maggiormente nei pre-adipociti durante l'adipogenesi, rispetto agli adipociti maturi, nei quali l'espressione è trascurabile (McTernan PG et al, 2002). Alcuni autori hanno messo in evidenza come i livelli plasmatici di resistina siano elevati nei pazienti obesi, mentre negli atleti insulino-sensibili, i livelli sono più alti rispetto a soggetti obesi. Questa espressione sarebbe indotta dal testosterone, sebbene non siano state riportate differenze dei livelli di resistina legati al sesso (Perseghin G et al, 2006).

La resistina possiede inoltre proprietà pro-infiammatorie, dal momento che viene prodotta dai monociti/macrofagi infiltranti il tessuto adiposo (Patel L et al, 2003). Al contrario, i bassi livelli plasmatici di resistina, osservati nei pazienti con anoressia nervosa, sono

probabilmente da correlare con un difetto nel numero e nella funzionalità dei macrofagi, sebbene il livello di espressione dell'mRNA della resistina sia aumentato nel tessuto adiposo di questi pazienti (Dolezalova R et al, 2007).

Sono molteplici i tessuti e cellule sensibili alla resistina e includono il tessuto adiposo, i muscoli, l'endotelio vascolare e i leucociti. La maggior parte dei suoi effetti biologici sono associati ad alterazioni nell'omeostasi del glucosio e all'aumento dei livelli di glicemia, in parte come conseguenza di un'aumentata produzione di glucosio a livello epatico. Inoltre come dimostrato in modelli animali, l'assenza di resistina può ristabilire la sensibilità epatica all'insulina, inibendo l'insorgenza di iperglicemia in condizione di obesità. Questo effetto è accompagnato da un aumento della captazione di glucosio in adipociti isolati. I meccanismi che regolano questi effetti biologici sono tuttavia ancora oscuri, sebbene alcuni studi mettano in evidenza la soppressione dell'attività di AMPK indotta dalla resistina, soprattutto a livello epatico, grazie all'attivazione di SOCS-3 (suppressor of cytokine stimulation-3, SOCS3) (Galic S et al, 2009).

Recentemente è stato anche messo in evidenza che la resistina contribuisce anche alla patogenesi di malattie cardiovascolari. Elevati livelli di questa molecola sono associati ad un aumentato rischio cardiovascolare, angina instabile, disfunzione endoteliale, aumento dei livelli dei marker aterogenici, proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e una prognosi sfavorevole per le patologie coronariche. Nelle cellule endoteliali umane, la resistina aumenta anche l'espressione e la secrezione dell'endotelina-1, e di MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 e stimola la migrazione e proliferazione di queste cellule.

Infine, è stato ipotizzato che la resistina possa prendere contatto con alcuni recettori cellulari per le endotossine come Toll-like receptor-4 (TLR4) (Schwartz DR and Lazar MA, 2011), così come la presenza di elevati livelli plasmatici di resistina è predittiva di patologie cardiovascolari, come l'aterosclerosi coronarica (Reilly MP et al, 2005).

Visfatina

La visfatina è stata descritta nel 1994 come fattore di accrescimento delle colonie di cellule pre B (PBEF), dal peso molecolare di 52 kDa ed espressa dai linfociti del sangue periferico (Samal B et al, 1994). Solo successivamente è stato riconosciuto il suo ruolo come adipocitochina ed è stata rinominata "visfatina", dal momento che la sua produzione è maggiore nel tessuto adiposo viscerale rispetto a quello sottocutaneo (Fukuhara A et al, 2005). Proprio per questo motivo i livelli plasmatici di visfatina correlano positivamente con la massa di tessuto adiposo viscerale.

Nonostante sia stata inizialmente prodotta maggiormente dal tessuto adiposo viscerale, la produzione di visfatina è pressoché ubiquitaria, dal momento che è stata rilevata in molti depositi adiposi e tipi cellulari.

Data la sua struttura simile al PBEF e alla nicotinamidfosforibosil-transferasi (NAMPT), la visfatina è in grado di produrre in coltura alcuni effetti tipici dell'insulina (attraverso il legame con il recettore dell'insulina) e di diminuire i livelli di glicemia nei topi, stimolando l'assorbimento del glucosio nelle cellule in coltura e l'accumulo dei grassi nei preadipociti (Romacho T et al, 2013).

La visfatina presenta anche alcune proprietà catalitiche, che le conferiscono proprietà simili ad alcuni enzimi, rendendola in grado di stimolare la produzione di citochine infiammatorie. Riuscire a neutralizzare l'azione pro infiammatoria di questa molecola si è dimostrato utile in modelli sperimentali di infiammazione, avvalorando l'ipotesi di un ruolo della visfatina nelle patologie infiammatorie e metaboliche e nello sviluppo dell'aterosclerosi (Moschen AR et al, 2010).

Omentina

L'omentina è un'adipochina di recente scoperta, dal peso molecolare di circa 40 kDa espressa preferenzialmente dalla frazione stroma-vascolare (SVF) del tessuto adiposo (Yang RZ et al, 2006). Deve il suo nome al fatto che la sua isoforma predominante è espressa in modo peculiare dal grasso omentale ed epicardico. È stato dimostrato che l'omentina, originariamente identificata come una lectina solubile legante il galattofuranosio (Tsuji S et al, 2001), è in grado di aumentare la captazione di glucosio stimolata dall'insulina negli adipociti, attraverso la via di segnalazione di Akt. L'espressione di questa adipochina nel grasso viscerale è quindi ridotta in soggetti con obesità e resistenza insulinica (de Souza Batista CM et al, 2007).

In cellule endoteliali, sia animali che umane, trattate con omentina si verifica un aumento della vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico (NO) derivato dall'endotelio e la soppressione dell'infiammazione vascolare indotta da $TNF\alpha$ (Yamawaki H et al. 2011). *In vitro* l'omentina diminuisce la migrazione e l'angiogenesi indotte in cellule umane endoteliali da VEGF e proteina C reattiva e l'attivazione indotta da $TNF\alpha$ di NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells) (Tan BK et al. 2010).

L'omentina, dati i suoi effetti di tipo vasodilatatorio sui vasi sanguigni, può giocare quindi un ruolo protettivo fondamentale nell'aterosclerosi delle coronarie, nelle patologie vascolari associate all'obesità e nell'ipertensione (Fain JN et al, 2008; Yamawaki H et al, 2010).

Citochine proinfiammatorie: $TNF\alpha$ e IL-6

L'interleuchina 6 è una citochina dagli effetti pleiotropici, coinvolta principalmente nella regolazione dell'infiammazione e del metabolismo dei lipidi. Il tessuto adiposo contribuisce alla produzione di circa il 35% dell'IL-6 circolante, ovvero una quantità non trascurabile e che può essere associata allo stato infiammatorio subclinico tipico dell'obesità e della resistenza insulinica che ne deriva. A livello del fegato l'IL-6 induce l'attivazione di alcuni pathway che sono in grado di influenzare e inibire l'azione dell'insulina.

È stato dimostrato che a livello di tessuto adiposo l'IL-6 agisce come agente lipolitico e che durante l'attività fisica il muscolo in attività rilascia questa citochina che agisce come attivatore di AMPK, stimolando la degradazione di glucosio e grasso nel tessuto (Kim, JH. 2009; Hoene M and Weigert C.S. 2008).

I ricercatori hanno anche dimostrato che un aumento dell'IL-6 a livello di sistema nervoso centrale è in grado di diminuire il peso corporeo e gli accumuli adiposi viscerali, anche senza modificare la quantità di alimenti ingeriti. Un meccanismo regolatorio di questo genere sul peso corporeo coinvolge l'attività di tipo simpatico nel grasso bruno, seguito da un'intensa espressione di UCP-1 (uncoupling protein-1) e da un incremento della termogenesi (Li G. 2008). I livelli di IL-6 circolante sono più elevati nei soggetti obesi e sono coinvolti nell'insorgenza del diabete di tipo 2 e della resistenza insulinica (Pradhan PJ et al, 2001; Klover AD et al, 2005). L'infusione di IL-6 ricombinante porta ad un aumento dei livelli epatici di glucosio e all'iperglicemia. Diversi studi hanno inoltre confermato che l'IL-6 è in grado, insieme al $TNF\alpha$, di diminuire *in vitro* l'espressione dell'mRNA dell'adiponectina (Bruun et al, 2003). Anche il $TNF\alpha$, una tra le più note citochine infiammatorie, ha effetti sia metabolici che immunologici. Sintetizzato sia dagli adipociti che dai macrofagi infiltranti il tessuto adiposo, il $TNF\alpha$ regola lo sviluppo e le funzioni del tessuto adiposo bianco stimolando la lipolisi ed inibendo la lipogenesi e l'adipogenesi. Inoltre, il $TNF\alpha$ aumenta l'espressione della leptina, mentre al contrario riduce quella dell'adiponectina. A livello sistemico, le proprietà anti infiammatorie del $TNF\alpha$ includono la riduzione della sensibilità all'insulina nel muscolo, nel fegato e nel tessuto adiposo, attraverso il rilascio di FFS in circolo e la downregolazione dell'espressione dei trasportatori del glucosio di tipo 4 (Galic S. 2010; Cai D. 2005).

BIBLIOGRAFIA

Arnoldussen IA, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: Adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24:1982-99.

Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, Na B, Schiller NB et al. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2012; 220:587-92.

Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordinon V, Murphy BD et al. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 2010; 37:11-32.

Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:527-33.

Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005; 11:183-190.

Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269:546-9.

De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56:1655-61.

Dolezalova R, Lacinova Z, Dolinkova M, Kleiblova P, Haluzikova D et al. (2007) Changes of endocrine function of adipose tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression. *Clin Endocrinol* 2007; 67:674-8.

Dostálová I, Smitka K, Papežová H, Kvasničková H, Nedvídková J. The role of adiponectin in increased insulin sensitivity of patients with anorexia nervosa. *Vnitr Lek* 2006; 52:887-90.

Esteve Ràfols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr* 2014; 61:100-12.

Exley M, Hand LE, O'Shea D, Lynch L. The interplay between the immune system and adipose in obesity. *J Endocrinol* 2014; 223:41-8.

Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periaortic and visceral abdominal depots. *Int J Obes* 2008; 32:810-5.

Farooqui IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110:1093-103.

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2013; 309:71-82.

Fried SK, Ricci MR, Russell CD, LaFerrere B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr* 2000; 130:3127-31.

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426-30.

Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:129-39.

Hainer V and Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* 2013; 36:276-81 (Suppl. 2).

Hoene M and Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev* 2008; 9:20-9.

Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271:10697-703.

Kim JH, Bachmann RA, Chen J. Interleukin-6 and insulin resistance. *VitamHorm* 2009; 80:613-33.

Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 2005; 146:3417-27.

Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007; 6:55-68.

Lee MH, Klein RL, El-Shewy HM, Luttrell DK, Luttrell LM. The adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 activate ERK1/2 through a Src/Ras-dependent pathway and stimulate cell growth. *Biochemistry* 2008; 47:11682-92.

Li G, Klein RL, Matheny M, King MA, Meyer EM et al. Induction of uncoupling protein 1 by central interleukin-6 gene delivery is dependent on sympathetic innervation of brown adipose tissue and underlies one mechanism of body weight reduction in rats. *Neuroscience* 2002; 115:879-89.

Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117:175-84.

Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286-9.

McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2407.

Moschen AR, Gerner RR, Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders. *Curr Pharm Des* 2010; 16:19131920

Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996; 120:803-12

Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51:2734-41.

Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300:472-6.

Perseghin G, Burska A, Lattuada G, Alberti G, Costantino F et al. Increased serum resistin in elite endurance athletes with high insulin sensitivity. *Diabetologia* 2006; 49:1893-900.

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001; 286:327-34.

Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111:932-9.

Romacho T, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C. Visfatin/Nampt:an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 946427.

Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14:1431-7.

Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270:26746-9.

Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22:259-65.

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-12.

Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H et al. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2010; 59:23-3031.

Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:329-39.

Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem* 2001; 276:23456-63.

Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cell Microbiol* 2014; 16:1484-92.

Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278:40352-63.

Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930-5.

Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. (2009) Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1847-56.

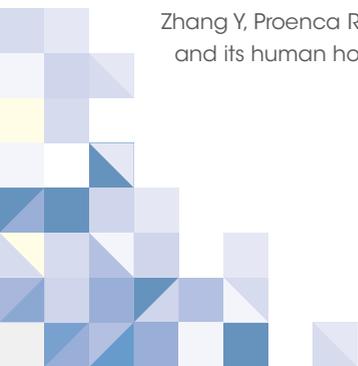
Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int J Obes* 2008; 32:13-8 (Suppl. 7).

Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 408:339-43.

Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393:668-72.

Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:1253-61.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.



8.

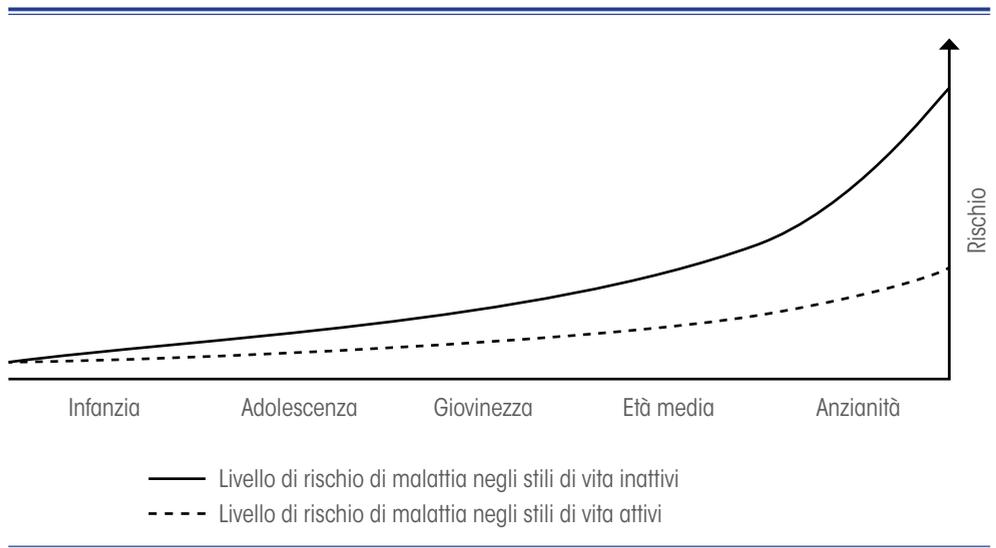
SEDENTARIETÀ
E MOVIMENTO

Michelangelo Giampietro

Nei Paesi a forte sviluppo economico e industriale, la diffusione sempre crescente delle macchine, in tutte le attività umane, ha comportato una progressiva riduzione delle opportunità di movimento con conseguente perdita dell'efficienza fisica, come si realizza nella cronica e prolungata sedentarietà.

Lo stile di vita sedentario rappresenta un fattore indipendente, ampiamente dimostrato, capace di aumentare il rischio per la salute della popolazione, in particolare per quanto riguarda lo sviluppo di una condizione di sovrappeso e obesità e di molte altre malattie croniche, incluse la coronaropatia, l'ipertensione arteriosa, il diabete di tipo 2, l'osteoporosi e alcune forme di neoplasie.

Figura 1.



La sedentarietà e l'eccesso di peso, che ne deriva, concorrono, nei Paesi sviluppati, a determinare la maggior parte dei decessi; in particolare secondo il "Global health risk: mortality and burden of disease attributable to selected major risk" (2009) la sedentarietà sarebbe causa di circa il 30% delle malattie cardiache, del 27% dei casi di diabete e del 21-25% dei tumori di mammella e colon.

La progressiva perdita del tono-trofismo della massa muscolare (sarcopenia), della forza e potenza muscolare (dinapenia) e del contenuto minerale del tessuto osseo (osteoporosi) che si realizzano per effetto della sedentarietà risultano di entità ben maggiore rispetto a quanto accade fisiologicamente con il progredire dell'età.

Al contrario un'adeguata e regolare attività fisica, tanto più se iniziata fin dalle fasce di età più giovani e proseguita anche nell'età più avanzata, gioca un ruolo fondamentale nella prevenzione e correzione di queste alterazioni e nel contrastare una generale perdita di efficienza e di capacità di lavoro di tutti gli altri organi e apparati.

Una riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio modificabili sedentarietà ed eccesso ponderale, spesso associati tra loro, comporterebbe un aumento dell'aspettativa di vita di circa cinque anni (CCM, 2010).

La parola "dieta", oggi comunemente intesa come "regime alimentare rivolto a determinati scopi terapeutici" deriva, infatti, dal termine greco "δίαιτα" il cui significato è in realtà molto più ricco e ampio indicando uno *stile di vita* in cui una corretta alimentazione e una altrettanto corretta e adeguata quantità di attività fisica concorrono insieme a creare, mantenere e sviluppare benessere psichico e salute.

Il ruolo del movimento nella promozione del benessere trova ormai da molto tempo ampio consenso e riconoscimento scientifico anche da parte delle più importanti organizzazioni internazionali che si occupano di salute.

L'evidenza scientifica ha da tempo indicato come esista una chiara positiva correlazione tra l'entità dell'attività fisica e il miglioramento di molte condizioni patologiche.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO) ha incluso l'attività fisica regolare tra i fattori di cui è ben documentata la capacità di ridurre sensibilmente il rischio per obesità, diabete di tipo 2 (giovanile e non insulino-dipendente), malattie cardiovascolari, osteoporosi (nella popolazione maschile e femminile di età superiore ai 50-60 anni, con elevata incidenza di fratture) e cancro colo-rettale; mentre per il cancro della mammella l'evidenza scientifica è meno forte.

La pratica regolare dello sport e del fitness, come pure dell'attività fisica spontanea legata alle abitudini della vita di tutti i giorni (scuola, lavoro, attività domestiche, tempo libero, ecc.), rappresenta un elemento fondamentale di uno stile di vita sano, in grado di produrre effetti positivi sulla salute sia fisica sia psicologica della popolazione, senza distinzione di sesso e di età.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità indica nell'esercizio fisico, praticato almeno un'ora al giorno, e nell'adozione di abitudini alimentari corrette (moderate quantità di grassi e zuccheri semplici, adeguati consumi di frutta, verdure e legumi, ecc.) gli strumenti più efficaci per combattere le malattie croniche e degenerative (sovrappeso, obesità, ipertensione arteriosa e altre malattie cardiovascolari, diabete, ecc.).

Nessuna dieta, anche la migliore possibile, sarà mai abbastanza efficace da sola nel controllare il peso corporeo e combattere l'eccesso di grasso di deposito senza un adeguato programma di attività fisica associato. La dieta da sola comporta sempre una perdita di massa magra (acqua, muscoli, tessuto osseo, ecc) più o meno importante. Meno mangiamo meno massa muscolare risparmiamo e/o aumentiamo.

Le linee-guida dell'obesità attribuiscono al movimento e all'esercizio fisico un ruolo fondamentale nella prevenzione e terapia dell'obesità e del sovrappeso corporeo.

Come riportato anche nella recente pubblicazione SIO/ADI, 2012-13 (Standard Italiani per la cura dell'Obesità) *"Per i suoi effetti favorevoli sulla salute globale la pratica regolare di attività fisica è indicata anche negli individui con obesità o sovrappeso, indipendentemente dall'effetto sul peso"*.

Solo con l'esercizio fisico, infatti, si ottiene anche un effettivo risparmio dei tessuti che costituiscono la massa magra, detta anche metabolicamente attiva, perché, soprattutto i muscoli, sono in grado di consumare energia. In tal modo, la maggiore quantità di massa muscolare (ipertrofia) ottenuta con l'esercizio fisico "rassoda" i tessuti, migliora l'aspetto esteriore del corpo (tono-trofismo) e fa aumentare ulteriormente il consumo di energia anche in condizione di riposo, riducendo così il rischio di accumulare grasso inutile.

L'attività fisica, intesa come qualsiasi movimento del corpo prodotto dai muscoli scheletrici, è in grado di determinare dispendio energetico.

Solo aumentando la quantità di movimento praticato spontaneamente (attività della vita di tutti i giorni, Non Exercise Physical Activity-NEPA) e/o in forma organizzata (sport, programmi di allenamento, ecc.) possiamo, quindi, aumentare in maniera efficace la spesa energetica del nostro organismo e consumare le calorie che introduciamo con gli alimenti.

L'attività fisica regolare, soprattutto di tipo aerobico (praticata a lungo e a ritmo lento), consente di dimagrire nel migliore modo possibile.

Infatti, in questo tipo di lavoro, per la contrazione muscolare, si utilizza maggiormente l'energia accumulata nei depositi di grasso (tessuto adiposo di riserva) che arriva ai muscoli in attività, sotto forma di acidi grassi, attraverso il sangue che trasporta anche l'ossigeno necessario per processi chimici.

Anche l'attività fisica svolta contro resistenza, a carico naturale (il proprio corpo) o con l'uso di sovraccarichi (pesi e macchine per la muscolazione), è utile nel favorire, anche attraverso l'aumento della massa muscolare, il dispendio energetico e, quindi, concorre alla perdita del grasso in eccesso e alla correzione del sovrappeso corporeo e dell'obesità.

In accordo con quanto indicato anche dalle linee guida per la popolazione americana (2005 e 2008), possiamo ricordare che *"per ridurre il rischio di sviluppare malattie croniche si raccomanda alla popolazione adulta di impegnarsi almeno 30 minuti al giorno in attività di moderata intensità, preferibilmente tutti i giorni della settimana ... maggiori benefici per la salute possono essere ottenuti impegnandosi in attività fisiche più vigorose o di maggiore durata ... Per prevenire il graduale accumulo in eccesso di tessuto adiposo negli adulti, potrebbe essere necessario aggiungere ulteriori 30 minuti al giorno di attività fisica ai 30 minuti richiesti per la riduzione del rischio per malattie croniche e per ottenere gli altri effetti favorevoli per la salute.*

Per prevenire un incremento di peso nocivo per la salute, sarebbero necessari circa 60 minuti al giorno di attività fisica d'intensità moderata- vigorosa, quanti più giorni possibili la settimana".

Tabella 1. Livelli di attività fisica raccomandati per la salute negli adulti (età 18-64 anni). OMS-WHO, 2010.

Per gli adulti di questa fascia di età, l'attività fisica include attività ricreative o del tempo libero, per gli spostamenti (camminare, andare in bicicletta), occupazionali, casalinghe, ludiche, sportive o di esercizio fisico programmato, nel contesto delle attività quotidiane, familiari e sociali.

Queste le raccomandazioni per migliorare il grado di efficienza cardiorespiratoria e muscolare, la salute del tessuto osseo e ridurre il rischio di malattie infettive non trasmissibili e disturbi depressivi:

1. Gli adulti di età compresa fra i 18 e i 64 anni dovrebbero fare almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità durante tutta la settimana, o fare almeno 75 minuti di attività fisica aerobica di forte intensità durante tutta la settimana, o una combinazione equivalente di attività di moderata e vigorosa.
2. L'attività aerobica dovrebbe essere eseguita in sessioni della durata di almeno 10 minuti.
3. Per avere ulteriori benefici per la salute, gli adulti dovrebbero aumentare la loro attività fisica aerobica di intensità moderata a 300 minuti alla settimana oppure impegnarsi in 150 minuti a settimana di attività fisica aerobica di intensità vigorosa oppure una combinazione equivalente di attività fisica moderata e vigorosa.
4. Le attività di rafforzamento muscolare dovrebbero essere praticate 2 o più giorni alla settimana includendo il maggior numero di gruppi di muscoli.

La popolazione caratterizzata da elevati livelli di fitness (efficienza fisica) ha un livello di rischio più basso di sviluppare malattie croniche e mostra una mortalità minore per tutte le cause di morte rispetto ai soggetti sedentari: gli effetti favorevoli sulla salute sarebbero più evidenti per livelli di attività fisica tali da determinare un dispendio energetico corrispondente a circa 1000-1500 kcal settimanali.

Le attività fisiche praticate con finalità salutistiche hanno lo scopo di promuovere la crescita, migliorare le funzioni dell'organismo e proteggere dalle malattie. La prescrizione dell'esercizio fisico come strumento di cura o di remissione di varie malattie si dovrebbe considerare una componente terapeutica essenziale.

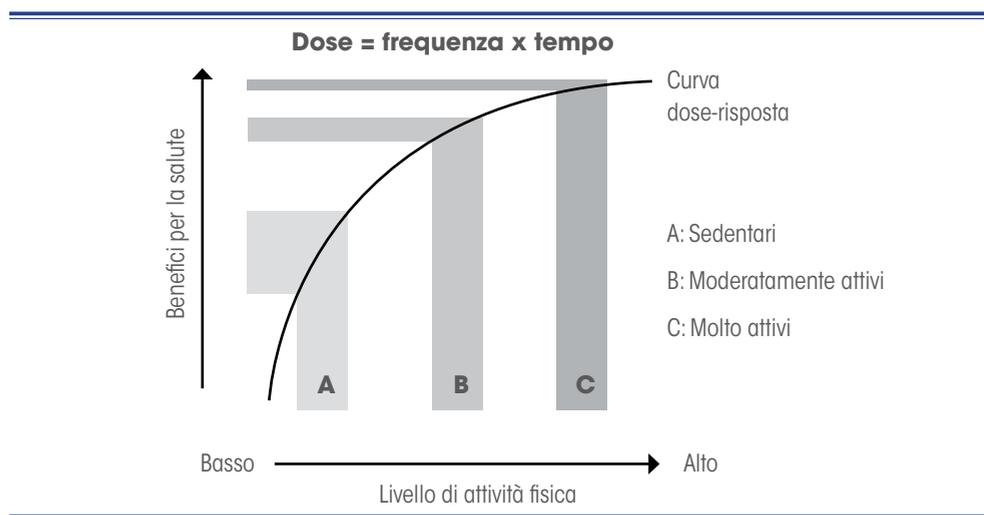
L'attività fisica può essere praticata a tutte le età e in qualunque condizione di salute

purché con gradualità e regolarità, adattandola alle caratteristiche individuali di ciascun soggetto, senza pretendere troppo da se stessi.

Il grado di efficienza fisica e, parallelamente, lo stato di salute sono strettamente correlati alla quantità e alla qualità del movimento e alle abitudini alimentari.

Secondo Pate e collaboratori (1999), il miglioramento della condizione di salute, ottenuto nella popolazione generale non affetta da patologie, attraverso la pratica regolare dell'esercizio fisico ludico-salutistico, mostra un andamento dose-risposta (Figura 2) di tipo parabolico: all'aumentare del livello di attività fisica crescono i benefici, mentre la morbilità e la mortalità (soprattutto cardiovascolare) si riducono.

Figura 2. Attività fisica e salute: curva dose-risposta (da Pate et al, 1995).



Il programma motorio, indipendentemente dalle finalità che si propone, deve tener conto delle condizioni cliniche generali del soggetto, della sua abilità motoria e del grado di efficienza fisica residua, delle sue attitudini, della sua "storia sportiva", nonché del tempo disponibile e del contesto sociale in cui vive.

Il rapporto diretto tra esposizione alla televisione e prevalenza di obesità nelle fasce di età giovanili è stato ampiamente documentato da numerosi lavori scientifici pubblicati fin dai primi anni 80, anche se alcuni autori, in lavori successivi, hanno messo in discussione questo tipo di correlazione.

Va ricordato, tuttavia, che alcune novità di mercato di recente commercializzazione connesse con le "attività video-ludiche" (giochi elettronici e videogiochi) sfruttando le nuove potenzialità tecnologiche rendono questo genere di prodotti sempre più graditi al grande pubblico, giovani e adulti.

Potrebbe, quindi, essere utile non sottovalutare le potenzialità di alcuni di questi prodotti nel favorire una regolare attività motoria, sia pure meno dispendiosa ed efficace, contribuendo a superare, almeno inizialmente, alcune delle "barriere" che più comunemente sono indicate come ostacoli per abbandonare uno stile di vita sedentario.

Pertanto, l'obiettivo principale è quello di promuovere lo sviluppo di uno stile di vita attivo che favorisca l'incremento dell'attività fisica e la riduzione delle attività sedentarie comunemente svolte.

In tal senso, l'attività fisica da promuovere è rappresentata tanto dal movimento spontaneo, connesso alle normali attività quotidiane, quanto da veri e propri programmi di allenamento, come si mettono in pratica nell'attività fisica organizzata e nelle discipline sportive.

Tabella 2. Livelli di evidenza scientifica a sostegno dell'efficacia dell'attività fisica (Donnelly J et al, 2009).

Raccomandazioni	Livello di evidenza
<i>AF per prevenire l'aumento di peso:</i> un'attività da 150 a 250 min/sett., con un'energia equivalente di 1200-2000 kcal/sett., può prevenire un aumento di peso superiore al 3% nella maggioranza degli adulti.	A
<i>AF per la perdita di peso:</i> un'attività <150 min/sett. può favorire una minima perdita di peso; >150 min/sett. avrà come risultato una modesta perdita di peso (circa 2-3 kg); >225-420 min/sett. avrà come risultato da 5 a 7 kg di perdita di peso, con una correlazione dose-risposta.	B
<i>AF per il mantenimento del peso dopo regime dimagrante:</i> alcuni studi supportano l'efficacia di circa 200-300 min/sett. durante la fase di mantenimento per prevenire l'incremento di peso (una quota maggiore di AF è preferibile). Tuttavia, non vi sono studi adeguatamente disegnati sul bilancio energetico che forniscano evidenze sull'esatto quantitativo di AF da praticare.	B
<i>Attività fisica della vita quotidiana.</i> Si tratta di un termine ambiguo, che deve essere attentamente definito prima di effettuare revisioni della letteratura. Stante questa limitazione, sembra che l'attività fisica della vita quotidiana possa essere utile a controbilanciare la lieve differenza di energia responsabile di obesità nella maggioranza degli adulti.	B
<i>AF e restrizione dietetica.</i> L'AF incrementerà la perdita di peso se la restrizione dietetica è modesta, ma non se è rilevante (es. <kcal/sett. ⁻¹ necessarie per il mantenimento MB).	A
<i>Allenamento contro resistenza (TR) per la perdita di peso.</i> Le evidenze disponibili non supportano che il TR sia efficace per la perdita di peso, con o senza restrizione dietetica. Vi sono limitate evidenze che il TR favorisca l'aumento o il mantenimento della massa magra e la perdita di grasso corporeo durante restrizione energetica. Vi sono inoltre alcune evidenze che il TR migliori i fattori di rischio per malattie croniche (es. colesterolo HDL, colesterolo LDL, insulina, pressione sistolica).	B

BIBLIOGRAFIA

Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie CCM Network Azioni, 2010.

Donnelly J, et al. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention on weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009 41 (2): 459-471; American College of Sports Medicine.

Global health risk: mortality and burden of disease attributable to selected major risk 2009.

OMS-WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO, 2010.

Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C. Physical activity and Public health: A Recommendation from the Center for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402-407.

SIO/ADI. Standard Italiani per la cura dell'Obesità 2012-13.

U.S. Department of Health and Human Services Physical Activity Guidelines for Americans 2008.

