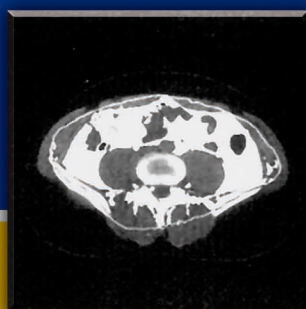
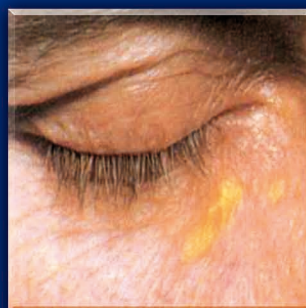
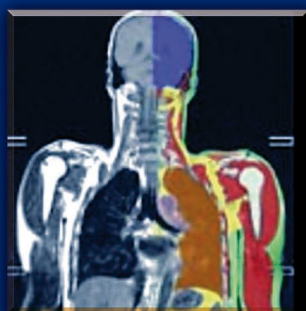
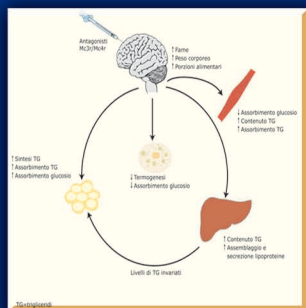


Text Atlas Series



Principi di Obesiologia

P. Iannella

M. Averna

L. Busetto

F. Chiarelli

E. Manzato

R. Vettor

**Presentazione
G. Enzi**

Principi di Obesiologia

Maurizio Averna

Dipartimento Biomedico di Medicina
Interna e Specialistica
Università degli Studi
Palermo

Paride Iannella

Pharma Project Group
Unità Ricerca e Sviluppo
Saronno

Luca Busetto

Dipartimento di Medicina
Clinica Medica I
Università degli Studi
Padova

Enzo Manzato

Dipartimento di Medicina
Clinica Geriatrica
Università degli Studi
Padova

Francesco Chiarelli

Dipartimento di Pediatria
Università degli Studi
Chieti

Roberto Vettor

Dipartimento di Medicina
Clinica Medica III
Università degli Studi
Padova

Presentazione

Prof. Giuliano Enzi

COLLABORATORI

Carlo M. Barbagallo

Dipartimento Biomedico di
Medicina Interna e Specialistica
Università degli Studi
Palermo

Federico Cacciapuoti

Dipartimento di Medicina Interna
II Università "Federico II"
Napoli

Angelo B. Cefalù

Dipartimento Biomedico di
Medicina Interna e Specialistica
Università degli Studi
Palermo

Fabio De Stefano

Dipartimento di Medicina
Clinica Medica I
Università degli Studi
Padova

Raffaele Di Sarno

Unità Operativa Complessa
di Ostetricia e Ginecologia
Ospedale "Santa Scolastica"
Cassino

Mirto Foletto

Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Oncologiche e Gastroenterologiche
Clinica Chirurgica I
Università degli Studi
Padova

Cosimo Giannini

Department of Pediatric Endocrinology
Yale University
Yale-New Haven Hospital
New Haven, CT

Antonina Ganci

U.O. di Medicina Interna e
Dislipidemie Genetiche
AOUP "Paolo Giaccone"
Palermo

Eminè M. Inelmen

Dipartimento di Medicina
Clinica Geriatrica
Università degli Studi
Padova

Davide Noto

U.O. di Medicina Interna e
Dislipidemie Genetiche
AOUP "Paolo Giaccone"
Palermo

Luca Prevedello

Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Oncologiche e Gastroenterologiche
Clinica Chirurgica I
Università degli Studi
Padova

Giuseppe Sergi

Dipartimento di Medicina
Clinica Geriatrica
Università degli Studi
Padova

INDICE

Presentazione	VII	Studio della composizione corporea	59
Prefazione	IX	Diagnostica di laboratorio	72
Sigle ed abbreviazioni	XI	Valutazione strumentale della spesa energetica	76
Acronimi di Studi Clinici ed Osservazionali	XV	Equazioni predittive della spesa energetica	78
		Key points	82
Capitolo 1		Capitolo 4	
Epidemiologia ed impatto sociosanitario	1	L'organo adiposo	89
<i>M. Averna, C.M. Barbagallo</i>		<i>P. Iannella</i>	
Problemi metodologici nella misurazione dell'obesità	3	I tessuti adiposi	93
L'obesità nell'adulto	5	Tessuto adiposo bianco e metabolismo energetico	97
Il continente americano	8	Tessuto adiposo bianco e attività endocrina	98
Paesi ad economia emergente	9	Tessuto adiposo bianco e infiammazione	99
L'obesità nei bambini e negli adolescenti	10	Il tessuto adiposo bruno	102
Costi sociali e sanitari dell'obesità	12	Key points	106
Key points	15		
Capitolo 2		Capitolo 5	
Etiopatogenesi e fattori di rischio	19	Patologie obesità-correlate	111
<i>R. Vettor</i>		<i>E. Manzato, M. Averna</i>	
L'organismo umano come macchina termica	22	L'obesità come malattia	114
Composizione e contenuto energetico del corpo umano	25	L'obesità come fattore di rischio	115
Obesità idiopatica	25	Key points	123
Meccanismi centrali di controllo della fame	33		
Meccanismi periferici di controllo della sazietà	36	Capitolo 6	
Obesità secondarie	40	Complicanze metaboliche ed ormonali. Parte I: sindrome metabolica e diabete	127
Key points	46	<i>E. Manzato, M. Averna, D. Noto</i>	
		Storia naturale dell'obesità	130
Capitolo 3		Sindrome metabolica	131
Inquadramento e valutazione	53	Diabete mellito	144
<i>P. Iannella, E.M. Inelmen, G. Sergi</i>		Key points	159
Quali obiettivi?	55		
Storia personale	55	Capitolo 7	
Anamnesi familiare	58	Complicanze metaboliche ed ormonali. Parte II: ovaio policistico e steatosi epatica non-alcolica	167
Esclusione di forme secondarie	58	<i>P. Iannella, R. Di Sarno</i>	
Esame obiettivo	59	Sindrome dell'ovaio policistico	169
		Steatosi epatica non alcolica	179
		Key points	193

Capitolo 8

Complicanze cardiovascolari	201
<i>E. Manzato, F. Cacciapuoti, A.B. Cefalù</i>	
Problematiche metodologiche	203
Impatto dell'obesità sui fattori di rischio CV	205
Il danno d'organo	218
Effetti dell'obesità sugli eventi CV	229
Paradossi dell'obesità: rischio primario vs rischio secondario	237
Key points	245

Capitolo 9

Trattamento non farmacologico	255
<i>L. Busetto, P. Iannella, A. Ganci</i>	
Gli obiettivi ponderali	257
Valutazione del fabbisogno energetico	260
Impostazione del valore calorico della dieta	262
Quale dieta?	263
Diete ipocaloriche bilanciate (LCD)	266
Diete a bassissimo contenuto calorico	272
L'attività fisica nel trattamento dell'obesità	278
Key points	284

Capitolo 10

Trattamento farmacologico	291
<i>R. Vettor</i>	
Chi trattare farmacologicamente e con quale obiettivo?	294
Classificazione dei farmaci antiobesità	295
Modulatori della fame/sazietà ad azione centrale	295
Combinazioni di recente approvazione o in via di sviluppo	299
Inibitori dell'assorbimento periferico dei nutrienti	300
Eccitatori del dispendio energetico	303
Trattamento dell'obesità nel diabete	304
Farmaci off-label	304
Quando prospettare la chirurgia bariatrica	305
Key points	306

Capitolo 11

Obesità in età evolutiva	309
<i>F. Chiarelli, P. Iannella, C. Giannini</i>	
Definizioni e terminologia	311
La misura dell'eccesso ponderale nella pratica clinica	315
La misura dell'eccesso adiposo nella pratica clinica	316
Cause e classificazione dell'obesità	320
Epidemiologia	321
Patogenesi e fattori di rischio	322
Presentazione clinica ed esame obiettivo	323
Indagini strumentali e di laboratorio	326
Storia naturale e prognosi	328
Complicanze dell'obesità infantile	330
Trattamento	347
La chirurgia bariatrica nell'adolescente	367
Misure di prevenzione	368
Key points	370

Capitolo 12

Chirurgia bariatrica	381
<i>L. Busetto, F. De Stefano, M. Foletto, L. Prevedello</i>	
Criteri di ammissione al trattamento chirurgico	384
Selezione della procedura ottimale	386
Come misurare la riduzione ponderale	387
Le procedure chirurgiche	390
Meccanismi di riduzione ponderale	393
Effetti metabolici della CB	396
Rischi e complicanze	406
Key points	407

Appendice

Valori di laboratorio	415
---------------------------------	-----

Indice analitico	419
----------------------------	-----

PREFAZIONE

L'autore della prefazione ad un volume di medicina è quasi sempre costretto a scusarsi in via preliminare con il lettore perché l'opera si va ad aggiungere a numerose altre, simili per argomento ed altrettanto recenti. Per essere rispettoso del tempo altrui egli è anche nell'obbligo di spiegare quale sia la ragione dell'*ennesimo* libro sull'argomento e di evidenziare un qualche pregio dell'opera che la distingue dalle altre e la rende meritevole di attenzione.

Non è questo il mio caso. E non perché il volume abbia meriti particolari o sia esente da lacune, ma semplicemente perché i testi sull'obesità in lingua italiana sono pochi e datati. A fronte di centinaia di articoli pubblicati ogni settimana sulle riviste mediche di settore e dell'attenzione mediatica di cui è oggetto, i volumi sull'obesità continuano a rimanere una rarità editoriale, anche quando lo sguardo si spinge oltre i confini nazionali. La ragione è facilmente intuibile: la medicina bariatrica è il crocevia dove numerose discipline si intercettano, dall'endocrinologia alla psichiatria, dalla cardiologia alla pediatria, con incursioni in aree specifiche della pneumologia, della genetica molecolare e della chirurgia. Un trattato sull'obesità richiede quindi che un pool di specialisti operi all'interno di un disegno generale senza mai perdere di vista i dettagli. E nel grande quadro dell'obesità i dettagli sono tanti. Non so quanto io sia riuscito nell'intento e lascio al lettore il giudizio finale.

Il primo seme di quest'opera fu gettato nel Novembre del 2010 a Roma, durante il XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana dell'Aterosclerosi. In quell'occasione incontrai i Proff. Averna e Manzato, della cui amicizia mi onoro, ed insieme valutammo la fattibilità di quello che avrebbe dovuto essere un piccolo

manuale di obesologia. L'impresa ci apparve subito gravosa e ad alto rischio di fallimento. L'ostacolo maggiore risiedeva nell'individuare e cooptare esperti che, oltre alle riconosciute competenze cliniche, avessero maturato anche capacità redazionali. Chi abbia anche solo marginalmente preso parte alla stesura di un testo scientifico sa bene che le competenze cliniche non sempre sposano le doti di scrittore, che pure sono necessarie per produrre un testo che ambisca a rivelarsi di una qualche utilità a chi lo legge.

L'iniziativa ci sembrò ancora più impegnativa quando, approntato un piano generale che prevedeva la suddivisione in dodici capitoli affidati ad una ristretta cerchia di specialisti, ci apparve chiaro che un libro cartaceo messo in cantiere quando l'*e-book* iniziava a diffondersi, dovesse contenere illustrazioni frequenti ed esplicative, in modo da rendere più immediata e semplice la comprensione di dati aggregati e nozioni fisiopatologiche complesse. Come curatore dell'opera mi sono fatto carico di abbozzare grafici e disegni, posizionati in punti chiave e coerenti con i contenuti del testo.

Per molti mesi siamo stati dubbiosi se inserire o meno un capitolo dedicato all'infanzia ed all'adolescenza. In effetti molti trattati analoghi, anche di pregio, non contengono il capitolo relativo all'obesità in età evolutiva, quasi che questo settore sia cosa a sé rispetto all'obesità dell'adulto. Con il senno di poi devo dire che l'opera sarebbe nata menomata senza questo capitolo, sia per l'interesse crescente che l'obesità ha assunto nell'infanzia sia per la cura quasi maniacale posta nella sua compilazione.

Non sta a me elencare i pregi di questo trattato, ma certamente mi corre l'obbligo di elencar-

ne i difetti, che ad una lettura finale mi sono parsi più numerosi del previsto. In primo luogo l'eccessivo accorpamento di argomenti diversi in uno stesso capitolo. Questa scelta è stata dettata dall'esigenza di ridurre al minimo il numero dei collaboratori coinvolti, a presunto vantaggio di una trattazione meno dispersiva. I capitoli 6 e 7 sono quelli che maggiormente risentono di questo eccesso di accorpamento. Non vi è dubbio che sarebbe stato più appropriato frazionare il capitolo 6 in due diversi capitoli, affidando la sindrome metabolica ed il diabete mellito a due diversi autori. Ancora più opportuno sarebbe stato frazionare il capitolo 7 in due parti, esistendo poche aree di sovrapposizione fra la sindrome dell'ovaio policistico e la steatosi epatica non alcolica.

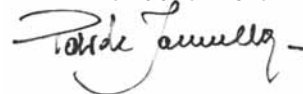
A parziale giustificazione di questa scelta vi sono due fattori. In primo luogo il volume non ha la presunzione di trattare le singole complicanze nella loro interezza, ma di descriverle al meglio *nello specifico contesto del paziente obeso*, privilegiando sempre gli aspetti metabolici. E quando l'attenzione è indirizzata alle componenti metaboliche di queste complicanze, le aree di sovrapposizione aumentano sensibilmente. In secondo luogo, chi è impegnato quotidianamente nella gestione del paziente obeso si trova spesso di fronte a comorbilità coesistenti così strettamente embricate che gli riesce difficile separare l'una dall'altra. Questa visione d'insieme, frutto

dell'esperienza quotidiana, è stata trasportata anche nel testo, con tutti i limiti che essa comporta. E' probabile che questa suddivisione non incontrerà il favore dei Colleghi ultraspecialisti e ce ne scusiamo, ma spero che trovi almeno il favore di chi voglia soffermarsi a guardare l'intera foresta piuttosto che il singolo albero.

Un volume di queste dimensioni contiene una miriade di dati. Per quanta cura possiamo aver posto per evitare errori, non vi è dubbio che qualcuno di essi sia sopravvissuto ai pur numerosi controlli. Ed il curatore se ne assume tutta la responsabilità, nella speranza che essi siano pochi e lievi. Le persone da ringraziare sono troppe per essere citate tutte. Non posso tuttavia non menzionare la signora Solbiati, mia collaboratrice da molti anni, cui va il merito di aver dato una veste editoriale attraente a centinaia di fogli sparsi, ma soprattutto di aver decifrato i miei disegni a matita, che io stesso trovavo incomprensibili a distanza di pochi giorni, trasformandoli in splendidi disegni e grafici a colori.

La medicina bariatrica non è ancora materia di insegnamento universitario, benché siamo convinti che i tempi siano maturi perché ciò avvenga anche in Italia. A fronte di questa carenza l'interesse verso l'obesità è in crescita esponenziale, e noi speriamo che questo volume contribuisca a formare le varie figure professionali coinvolte nella gestione del paziente obeso.

Paride Iannella



ETIOPATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO

R. Vettor

L'organismo umano come macchina termica	22	Sedentarietà	31	Tessuto adiposo	39
Le fonti di energia	23	Invecchiamento	32	<i>Leptina</i>	39
Il consumo di energia	23	Meccanismi centrali di controllo della fame	33	<i>Adiponectina</i>	40
<i>Il rendimento termico</i>	24	Ipotalamo e aree adiacenti	34	<i>Resistina</i>	40
<i>Il quoziente respiratorio (QR)</i>	24	<i>Il sistema Agouti-Related Protein (AgRP)-Neuropeptide Y (NPY)</i>	34	Obesità secondarie	40
Composizione e contenuto energetico del corpo umano	25	<i>Sistema della melanocortina (MCS)</i>	35	Forme ereditarie	40
Obesità idiopatica	25	<i>Orexine</i>	36	<i>Monogeniche</i>	41
Determinanti genetici	26	<i>Sistema cannabinoide e CART</i>	36	<i>Associate a sindromi ereditarie</i>	41
Determinanti prenatali di obesità	27	Meccanismi periferici di controllo della sazietà	36	Obesità endocrine	42
Personalità e disturbi del comportamento alimentare	28	Apparato digerente	36	<i>Ipotiroidismo</i>	42
<i>Binge Eating Disorder e obesità</i>	29	<i>Stomaco</i>	36	Obesità correlata a trattamenti farmacologici	43
Fattori ambientali	29	<i>Intestino</i>	37	<i>Corticosteroidi</i>	44
<i>Dieta</i>	29	<i>Pancreas</i>	39	<i>Farmaci psicotropi</i>	45
				Key points	46
				Bibliografia	47

ETIOPATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO

Il peso corporeo *in toto* e la quantità di tessuto adiposo possono rimanere stabili per anni in un'elevata percentuale di individui adulti, con scostamenti assai modesti ($\pm 1\%$) rispetto al peso raggiunto all'inizio della maturità, *nonostante variazioni significative dell'apporto calorico giornaliero*^{1,2}. Questa banale constatazione suggerisce che l'equilibrio energetico e ponderale è soggetto nell'uomo a meccanismi di controllo raffinati e altamente efficienti. La condizione di raggiunto equilibrio ponderale può essere descritta con l'equazione:

$$P_{eq} \cong E_i - E_c \quad (1)$$

dove **Peq** descrive il peso all'equilibrio, **Ei** rappresenta l'energia introdotta con gli alimenti ed **Ec** quella consumata con l'attività fisica o per mantenere attive le funzioni vitali dell'organismo. Se la differenza fra E_i ed E_c è pari a 0, il peso del soggetto sarà in equilibrio, ovvero *rimarrà invariato indefinitamente*. Viceversa, l'alterazione di questo equilibrio può determinare incremento ponderale se $E_i > E_c$ e dimagramento nel caso contrario. Posto in questi termini, il bilancio energetico dell'uomo sembra non differire da quello di una qualunque macchina termica, e potrebbe quindi essere descritto dalle leggi della termodinamica. Tuttavia l'organismo umano, al pari di altri mammiferi, pur non derogando da tali principi, vede coinvolti numerosi fattori in grado di modulare l'efficienza ter-

modinamica, sia nella fase di "estrazione" dell'energia dagli alimenti sia nelle modalità di utilizzazione della stessa. Questa capacità di adattamento rende la "macchina umana" solo in parte sovrapponibile ad una macchina artificiale, sicché quelle equazioni che sono in grado di descrivere il comportamento termodinamico *di una macchina artificiale in modo accurato e prevedibile diventano approssimative se applicate all'uomo*.

Un esempio di peculiarità termodinamica dell'organismo umano è dato dalla classica osservazione di Angel: giovani studenti maschi magri, provenienti da famiglie magre, erano in grado di "sopportare" per settimane un cospicuo incremento dell'introito calorico giornaliero (+1.400 kcal/die) con un incremento ponderale pari solo ad 1/5 di quello atteso sulla base dell'eccedenza energetica fornita³. Queste, ed altre osservazioni simili, sembrano confermare la percezione popolare che alcuni soggetti siano più inclini di altri a divenire obesi a parità di calorie introdotte, ma non spiegano come ciò possa avvenire. Fortunatamente, negli ultimi 30 anni sono stati decodificati alcuni meccanismi alla base della regolazione del peso nei mammiferi. Molti dati sperimentali sembrano per esempio suggerire che i soggetti costituzionalmente magri potrebbe essere in grado di *estrarre l'energia proveniente dagli alimenti con diverso grado di efficienza termodinamica rispetto a quelli obesi o, in alternativa di consumare l'energia estratta con modalità più dispendiose rispetto ai secondi, o ancora di utilizzare entrambe le modalità per il mantenimento del peso corporeo nel range di normalità*.

Prima di esaminare i fattori metabolici attraverso i quali il corpo umano riesce a modulare l'equazione (1) precedentemente riportata, ci pare opportuno esaminarlo prima al pari di una comune macchina termica, e successivamente indagare quelle peculiarità metaboliche grazie alle quali alcune persone accumulano più facilmente grasso rispetto ad altre. Esamineremo quindi le variabili coinvolte nel metabolismo energetico, iniziando dal combustibile e dalla sua utilizzazione per produrre energia. Nei paragrafi successivi sono analizzati i fattori che possono influenzare l'estrazione, l'utilizzazione ed il deposito dell'energia sotto forma di grasso, nonché i meccanismi centrali e periferici di controllo dell'introito calorico. Queste prime considerazioni sono necessarie per studiare la patogenesi dell'obesità idiopatica. In una sezione a parte sono esaminate le forme secondarie di obesità che, nella maggior parte dei casi, sono sostenute da cause e meccanismi noti.

L'organismo umano come macchina termica

Se il corpo umano è esaminato alla stregua di una macchina, che attraverso varie reazioni trasforma l'energia chimica contenuta negli alimenti in altre forme di energia, i parametri di funzionamento rilevanti ai fini energetici sono tre:

- 1) contenuto energetico del combustibile utilizzato (gli alimenti);
- 2) efficienza dei processi chimici attraverso i quali la "macchina" estrae energia (ATP) dagli alimenti;
- 3) efficienza termodinamica nel trasformare l'energia prodotta in lavoro e calore (contrazione muscolare, temperatura corporea, etc).

Se l'uomo "lavorasse" come una qualunque macchina con parametri operativi standard e "pre-impostati alla nascita", l'equazione (1) spiegherebbe l'obesità come il puro squilibrio numerico fra entrate ed uscite. Come vedremo ciò è vero nel lungo periodo, ed in questo l'organismo dei mammiferi non deroga dalle leggi fisiche. Tuttavia, nel breve termine, il bilancio energetico è soggetto ad una modulazione dei meccanismi di

entrata e di uscita che assoggetta **Ei** ed **Ec** a tutta una serie di variabili, alcune delle quali non ancora note. Queste variabili rendono la (1) un'equazione risolvibile solo per approssimazione, come provato dal fatto che esiste una pleora di "formule predittive" del metabolismo energetico a riposo; a fronte delle molte formule predittive, la misura esatta del consumo energetico di *quel soggetto in quel determinato contesto* può essere eseguita solo con tecniche strumentali, e risulta variabile anche a breve distanza di tempo e di condizioni operative. L'organismo umano deve quindi essere considerato come una speciale macchina termica, in grado di automodulare il flusso di energia nel tempo, in relazione a fattori esterni (ambientali) ed interni (malattie, stati parafisiologici come la gravidanza, etc).

Questa elevata capacità di modulare i parametri fisici di cattura ed utilizzazione dell'energia è il frutto della pressione evolutiva, che ha permesso la sopravvivenza solo degli individui capaci di adattarsi a condizioni alimentari continuamente variabili. Una caratteristica adattativa resa possibile dalla capacità di *accumulare* riserve di energia cui attingere nei periodi di "carestia", immagazzinando sostanze ad elevato contenuto energetico in siti di stoccaggio sicuri e rapidamente accessibili. L'ipotesi del genotipo risparmiatore (*thrifty genotype*) proposta da Neel nel 1962 è coerente con la elevata capacità di adattamento energetico dell'uomo⁴. Se però la quantità di energia prodotta dal metabolismo degli alimenti è *sistematicamente maggiore* di quella consumata sotto forma di calore e lavoro meccanico, ovvero non si verificano domande energetiche supplementari, l'accumulo di energia sotto forma di adiposità perde l'iniziale vantaggio competitivo utile alla sopravvivenza dell'individuo ed assume connotazioni patologiche. Questa capacità, geneticamente determinata, di accumulare energia è stata ritenuta talmente importante dai meccanismi evolutivi, da essere sottoposta ad un raffinato meccanismo di controllo. Conseguentemente, alterazioni anche minute di tali meccanismi, determinano squilibrio energetico in difetto o in eccesso⁵. Più precisamente, appare plausibile sulla base dei dati sperimentali oggi disponibili, che le stesse variabili **Ei** ed **Ec** che influenzano

il peso all'equilibrio (**Peq**), sono a loro volta influenzate proprio dal **Peq**, ovvero dalla quantità di tessuto adiposo⁶, concetto illustrato dalle frecce in entrambe le direzioni dell'equazione (1).

Quindi, pur essendo soggetta alle leggi della termodinamica, la macchina umana può "lavorare" con efficienza termodinamica diversa in relazione ai precedenti punti 2 e 3 (**fattori obesogeni interni**) e, se l'ambiente esterno lo consente, può introitare a piacimento alimenti più o meno ricchi di energia (precedente punto 1), una condizione mai verificatasi nella storia evolutiva dell'uomo (**fattori obesogeni esterni**).

Le fonti di energia

L'energia che il corpo umano utilizza origina dai tre macronutrienti presenti negli alimenti: carboidrati, proteine e grassi (**tabella 2.1**). Nella prima colonna, a fianco alla quantità di energia rilasciata dal singolo alimento dopo ossidazione in CO_2+H_2O +residuo secco, è riportato fra parentesi il valore energetico effettivamente estratto dall'alimento da un organismo umano sano al netto dei processi di assorbimento: fissando coefficienti di assorbimento pari a 0.98 per i glucidi, a 0.97 per i lipidi e 0.91 per le proteine, si ottengono i valori normalmente utilizzati per il calcolo dell'apporto calorico dei tre macronutrienti nell'elaborazione delle diete per uso umano. Un coefficiente pari a 0.97 per i lipidi indica che solo il 97% dei lipidi introdotti entra effettivamente nel circuito metabolico, sicché: **9.3 kcal/g x 0.97= 9.0 kcal**. Questo è l'apporto energetico effettivamente disponibile per ogni grammo di lipidi introitato con la dieta.

In realtà, il valore calorico netto è ancora minore, poiché metabolizzare i tre macronutrienti

ha un suo costo (effetto dinamico specifico degli alimenti), pari a circa il 10% del loro contenuto energetico. Le dimensioni di questi tre coefficienti danno anche una misura dell'elevata efficienza della macchina umana nell'assorbire e rendere disponibili i nutrienti a partire dall'alimento grezzo ingerito. E' evidente che se il soggetto predilige una dieta grassa, l'apporto energetico del combustibile fornito sarà doppio rispetto ad una dieta glucidica o protidica. Mentre nel passato le scelte alimentari erano ridotte, se non obbligate dal contesto ambientale, oggi è possibile per intere popolazioni selezionare gli alimenti sulla base di fattori non correlati al reale fabbisogno energetico, quali la palatabilità, l'economicità o la facilità d'acquisto.

Il consumo di energia

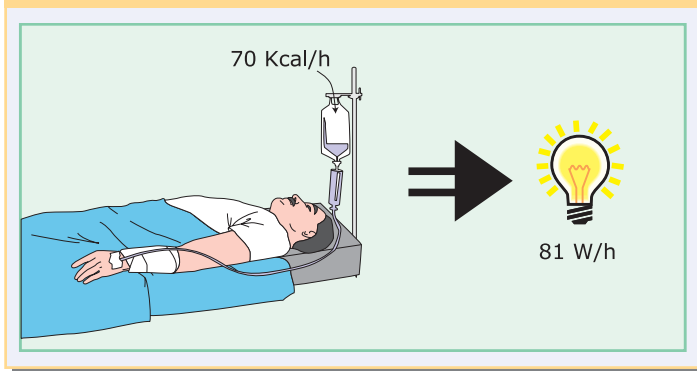
Diversamente da qualunque altra macchina, che può essere accesa o spenta, l'organismo umano dal momento del concepimento sino alla morte è inarrestabilmente condannato a consumare energia, quand'anche le sue funzioni vitali siano ridotte al minimo da condizioni fisiologiche o patologiche. Il consumo di energia del corpo umano in condizioni basali, cioè in condizioni di completo riposo fisico e psichico e a temperatura ambiente compresa fra 22 e 24 °C è, in un individuo di circa 70 kg pari a circa 70 kcal/h, pari cioè ad 81W/h, il consumo di una lampadina ad incandescenza per uso domestico (**figura 2.1**).

Il consumo a riposo è necessario per svolgere tre funzioni indispensabili a garantire i processi vitali: 1) meccanica degli organi interni (cardio-circolatoria, respiratoria, motilità intestinale, attività elettrica etc.); 2) termoregolazione della tem-

Tabella 2.1. Valore calorico degli alimenti misurato nella bomba calorimetrica, volumi di ossigeno necessario per i processi di ossidazione e quoziente respiratorio (QR) di ciascun macronutriente.

Alimento	kcal/g	O ₂ consumato (L/g alimento)	Kcal/LO ₂	QR (V _{co2} /V _{o2})
Carboidrati	4.1 (4)	0.84	5.0	1.0
Proteine	4.4 (4)	0.96	4.5	0.85
Grassi	9.3 (9)	2.0	4.7	0.70
Pasto medio	-	-	4.8	0.90

Figura 2.1. Consumo basale di energia nell'uomo.



peratura interna a circa 37 °C; 3) degradazione chimica degli alimenti introdotti (effetto dinamico specifico degli alimenti). Il contributo dei vari organi alla spesa energetica a riposo è riportata in tabella 2.2.

Il rendimento termico

Come precedentemente riportato, l'uomo è una macchina termodinamica ad alto rendimento se lo si considera come organismo *in toto*, e ad altissimo rendimento, non paragonabile ad alcuna macchina oggi esistente, se si esamina il rendimento a livello cellulare. Il rendimento (**R**) è dato dal rapporto fra il lavoro eseguito (**L**) e l'energia consumata per eseguirlo (**E**), secondo la formula:

$$R (\%) = L/E (2)$$

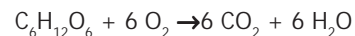
Maggiore sarà il lavoro eseguito per unità di energia consumata e maggiore sarà il rendimento R. Il calcolo del rendimento termico di un essere umano è assai complesso ed è dato dalla sommatoria del rendimento dei vari organi interni: alcuni di essi lavorano con altissimo rendimento, per esempio cuore e muscoli periferici,

mentre altri come il rene hanno rese più basse (5-10%). Per i principali organi è stato possibile valutare il contributo relativo alla spesa energetica basale (tabella 2.2).

Il quoziente respiratorio (QR)

Poiché nello studio della spesa energetica umana si utilizza un parametro fondamentale, il Quoziente Respiratorio (**QR**), è opportuno introdurre il concetto che la quantità di O₂ consumata per grammo di

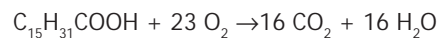
nutriente bruciato correla con la quantità di CO₂ rilasciata al termine della combustione. Tale relazione non è però fissa ed è proporzionale alla quantità di energia chimica che si estrae da ciascuna delle tre classi di nutrienti: sono quindi necessari 2 L di O₂/g di grasso per estrarre 9 kcal, ma solo 0.96 L di O₂/g di proteine per estrarre 4 kcal. Il rapporto fra CO₂ prodotta per unità di nutriente e O₂ consumata costituisce il QR. Per bruciare i carboidrati (es. una molecola di glucosio) si ha la seguente equazione:



da cui:

$$QR = 6 CO_2 / 6 O_2 = 1.0.$$

Per bruciare i grassi (es. una molecola di acido palmitico) si ha la seguente equazione:



da cui:

$$QR = 16 CO_2 / 23 O_2 = 0.695$$

Per bruciare gli aminoacidi il QR è mediamente pari a **0.80**.

Tabella 2.2. Spesa energetica e contributo al BMR totale (%) di vari organi in condizioni basali (Dati da Elia 1992^{5A}).

Organo	Fegato	Muscolo	Cervello	Cuore	Reni	Tessuto adiposo	Altri
BMR (%)	21	22	20	9	8	4	16
BMR (Kcal/Kg/die)	200	13	240	440	440	4,5	12

COMPLICANZE METABOLICHE ED ORMONALI

PARTE I: SINDROME METABOLICA E DIABETE MELLITO

E. Manzato, M. Averna, D. Noto

Storia naturale dell'obesità	130	<i>Dietoterapia dell'insulinoresistenza</i>	139	Il rischio di DM-2 nell'obeso	147
Sindrome metabolica	131	<i>Dietoterapia dell'ipertensione</i>	140	<i>Effetti della durata e della gravità dell'obesità</i>	148
Definizione	131	<i>Terapia farmacologica dell'ipertensione</i>	141	La gestione dell'obeso diabetico	149
Epidemiologia dell'obesità nella MetS	133	<i>Dietoterapia della dislipidemia</i>	142	<i>Il piano nutrizionale: attribuzione energetica</i>	150
L'obesità nella patogenesi della MetS	134	<i>Trattamento farmacologico della dislipidemia nell'obeso con MetS</i>	142	<i>Il piano nutrizionale: ripartizione dei macronutrienti</i>	150
Obesità ed insulinoresistenza	135	Diabete mellito	144	<i>Attività fisica</i>	153
<i>FFA e insulinoresistenza</i>	135	Obesità e DM-2: epidemiologia clinica	145	<i>Trattamento farmacologico per il compenso glicemico</i>	154
<i>Adipochine infiammatorie e insulinoresistenza</i>	137	<i>Prevalenza di obesità nel DM-2</i>	146	<i>Trattamento ipolipemizzante</i>	156
<i>Depositi ectopici di grasso ed insulinoresistenza</i>	138	<i>Prevalenza di DM-2 nel paziente obeso</i>	146	<i>La chirurgia bariatrica</i>	158
Gestione dell'obeso con MetS	138			Key point	159
<i>Terapia dietetica: norme generali</i>	138			Bibliografia	159

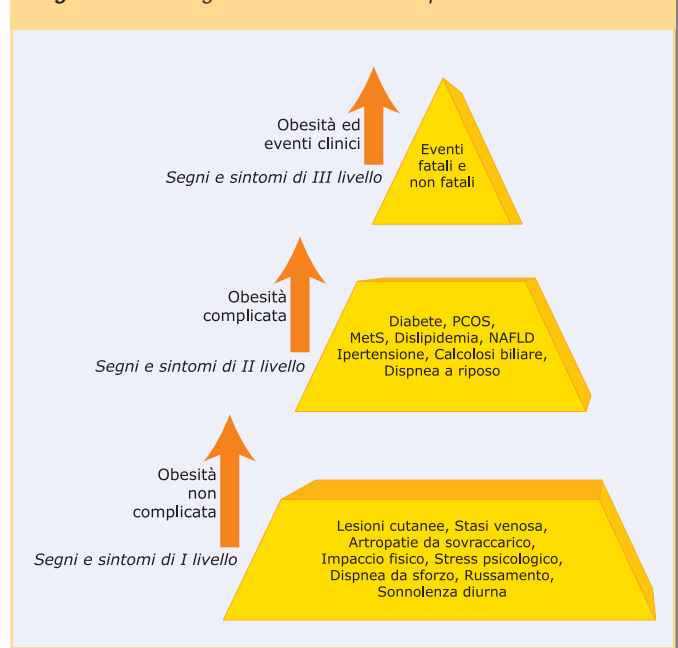
COMPLICANZE METABOLICHE ED ORMONALI

PARTE I: SINDROME METABOLICA E DIABETE MELLITO

Il quadro clinico dell'obesità è assai variegato e dipende da una molteplicità di variabili: durata della malattia, età del soggetto al momento della valutazione, eccedenza e distribuzione adiposa, etc. Con il progredire dell'adiposità e della durata di malattia iniziano a comparire una serie di segni e sintomi, spesso definiti di *primo livello*, come la facile affaticabilità, la dispnea da sforzo e le artralgie da sovraccarico. Molti obesi cercano una consulenza solo quando iniziano tali complicanze. In questa fase il quadro clinico è più spesso associato alle conseguenze "meccaniche" dell'eccesso adiposo, mentre sotto il profilo metabolico le comuni indagini di laboratorio rilevano alterazioni ancora rare e poco significative. Tuttavia, se venisse eseguito un test di tolleranza al glucosio (OGTT) o una curva insulinemica, è probabile che molti soggetti presenterebbero, già in questo stadio, alterazioni dell'omeostasi glucidica. La definizione di *obesità metabolicamente non complicata* andrebbe correttamente applicata solo ai soggetti con OGTT, insulinemia e profilo lipidico nella norma (**figura 6.1**). Purtroppo ragioni di costo impediscono uno screening di questo tipo, benché auspicabile in tutti i giovani obesi con BMI > 35 kg/m² perdurante da almeno 5 anni¹⁻³. Se l'eccesso adiposo cronicizza, in aggiunta ai segni e sintomi di cui sopra, compaiono quelli di *secondo livello*: insulinoresistenza, sindrome metabolica

(MetS), calcolosi biliare, steatosi epatica. In presenza di un quadro clinico caratterizzato da uno o più complicanze di questo tipo il soggetto è definito "*obeso complicato*". Il momento esatto di comparsa di queste complicanze non è di facile individuazione, dipendendo dall'esordio dell'obesità e da altre variabili, alcune solo parzialmente note. Tuttavia, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che un'elevata percentuale di pazienti andrà incontro ad una o più complicanze metaboliche se il periodo di osservazione è sufficientemente lungo e la diagnostica accurata

Figura 6.1. Progressione clinica del paziente obeso.



ta^{4,7}. Nella pratica quotidiana l'obeso complicato, salvo casi ad esordio particolarmente precoce, è più spesso un soggetto di mezza età (45-55 anni) che alla prima diagnosi presenta già una lunga storia clinica di obesità. Purtroppo, se la malattia ha seguito il suo decorso naturale per anni gli effetti morbigeni dell'eccesso adiposo hanno già indotto danno d'organo, ormai solo parzialmente reversibile: il paziente è quindi a rischio di diabete e di eventi vascolari⁸⁻¹¹.

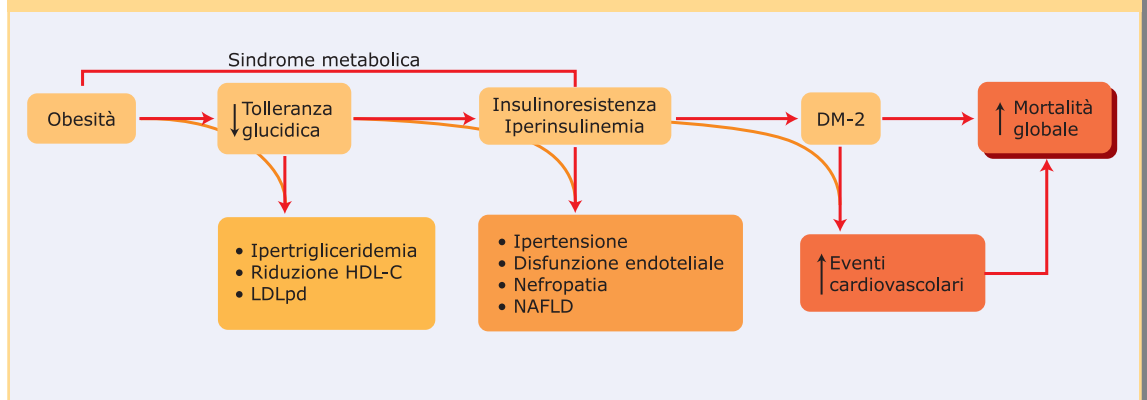
Storia naturale dell'obesità

La storia naturale di una qualunque condizione morbosa descrive l'evoluzione nel tempo dei parametri clinici e laboratoristici che concorrono a formare il *quadro clinico qualora essa sia lasciata priva di qualunque intervento terapeutico*. La conoscenza della storia naturale di una malattia ha implicazioni pratiche, poiché suggerisce in anticipo quali sono le complicanze che ci si deve attendere, e nel caso si tratti di una malattia a decorso fatale, quale è l'aspettativa di vita residua. Di alcune malattie, soprattutto quelle ancora prive di trattamenti o tali fino ad alcuni anni fa, la storia naturale è nota con un notevole grado di accuratezza. Paradossalmente, la storia naturale dell'obesità, una condizione morbosa a grande prevalenza e di facile monitoraggio, rimane ancora lacunosa: mentre sono ben note le complicanze e la loro patogenesi, rimangono da definire con maggior precisione i tempi che in-

tercorrono prima che una specifica complicanza si palesi. Per esempio, l'obesità incrementa sicuramente il rischio di numerose malattie, in particolare di diabete mellito di tipo 2 (DM-2) e di eventi cardiocircolatori, ma non è facile stabilire entro quanto tempo un obeso diventerà insulino-resistente e poi diabetico^{7,12}.

Purtroppo lo studio della storia clinica dell'obesità è complicato dalla scarsa conoscenza delle relazioni esistenti fra le variabili in gioco, il loro effetto nel tempo (anche decenni) e l'evento atteso. Conseguentemente, il quadro complessivo rimane incerto per tre ragioni: 1) è difficile stabilire quanto una singola variabile (per esempio insorgenza dell'obesità in un contesto clinico multifattoriale in età giovanile) possa incidere in un quadro clinico soggetto ad una miriade di altre variabili (obesità continua o discontinua; di grado lieve o severo; tipo di dieta; etnia, etc); 2) l'incidenza di una variabile, anche quando depurata ed isolata dagli effetti delle altre, non è la stessa per tutti i tipi di individui, sicché il dato ottenuto in una popolazione non può essere sempre trasportato tal quale ad una popolazione diversa senza un certo margine di errore; 3) pur essendo provato, rimane ancora poco definito il "peso morbigeno" di alcune di queste variabili, per esempio l'incidenza del *weight cycling* nella patogenesi del DM-2, l'influenza di un'obesità insorta precocemente piuttosto che nella tarda maturità, o l'effetto dell'adiposità viscerale in un soggetto con BMI nel range di normalità.

Figura 6.2. Storia naturale delle complicanze metaboliche dell'obesità: la variabilità dipende soprattutto dall'esordio dell'obesità, dall'ammontare e dalla distribuzione dell'eccedenza adiposa.



Nonostante queste limitazioni, la storia naturale del soggetto obeso può essere rappresentata con buona approssimazione con la comparsa di ridotta tolleranza glucidica prima, cui segue nell'arco dei successivi 5-15 anni insulinoresistenza e, quindi, iperinsulimemia compensatoria. Una quota variabile di questi pazienti andrà incontro nei successivi 10 anni a diabete mellito florido. Da quest'asse primario dipartono altre deviazioni metaboliche e comorbilità (dislipidemia, ipertensione, aterosclerosi, microalbuminuria, etc), la cui risultante si concretizza in un aumentato rischio di mortalità, soprattutto cardiovascolare (figura 6.2).

In questo capitolo sono descritte le due maggiori complicanze metaboliche dell'eccesso adiposo: 1) la sindrome metabolica e 2) il diabete mellito. Nel capitolo successivo sono invece descritte altre due complicanze strettamente embricate all'eccesso adiposo: la sindrome dell'ovario policistico (PCOS) e la steatosi epatica non alcolica (NAFLD).

Queste complicanze hanno patogenesi complessa e multifattoriale. Obiettivo di questo capitolo è esaminare le relazioni fisiopatologiche esistenti fra ciascuna di esse e l'obesità, e soprattutto se l'obeso portatore di queste condizioni debba essere gestito con le medesime misure adottate nel soggetto non obeso.

Sindrome metabolica

L'associazione fra obesità e diversi disordini metabolici variamente combinati fu compiutamente descritta per la prima volta da Kylin nel 1923, che osservò come l'iperglicemia, la gotta e l'ipertensione coesistevano con una probabilità maggiore di quella attesa su base casuale nei soggetti corpulenti¹³. Il riscontro empirico dell'esistenza di una tale relazione era comune anche fra i clinici italiani degli anni '30, che associavano ad una struttura corporea di tipo maschile (adiposità truncolare) un maggior rischio di ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, gotta e arteriosclerosi rispetto ad una struttura più esile o di tipo femminile¹⁴. Due decenni dopo Vague descrisse meglio tale relazione, distinguendo un'obesità prevalentemente addominale nei

maschi (androide) da quella prevalentemente gluteo-femorale nelle donne (ginoide), e rilevò la maggiore propensione al diabete mellito florido, alla gotta e all'aterosclerosi dei soggetti con fenotipo androide¹⁵. Il passaggio dall'osservazione clinica pura al dato sperimentale si ebbe nel 1966, quando Welborn e collaboratori rilevarono per primi l'esistenza di una relazione fra metabolismo glucidico e pressione arteriosa, dimostrando che nei soggetti ipertesi erano presenti (anche) elevati valori di insulinemia¹⁶. Negli stessi anni la scuola medica padovana introdusse per prima il termine di *sindrome plurimetabolica* a seguito dell'osservazione che, diabete mellito, dislipidemia ed iperuricemia spesso coesistevano nello stesso soggetto, soprattutto se obeso¹⁷.

Queste osservazioni empiriche trovarono una prima classificazione fisiopatologica nella "Banting Lecture" di Reaven su *Role of Insulin Resistance in Human Disease* (1988), nella quale l'autore individuava nell'insulinoresistenza il *primum movens* di quel cluster di alterazioni metaboliche descritte nei decenni precedenti ed altamente prevalenti nell'obeso²². Successivamente vari studi dimostrarono che l'ipotesi della *Sindrome da Insulinoresistenza* esposta da Reaven trovava riscontri clinici in studi di popolazione, a partire da quello di Eriksson, che dimostrò una maggiore prevalenza di ridotta tolleranza glucidica (IGT), di DM-2 e di ipertrigliceridemia nei maschi adulti di Göteborg affetti da ipertensione arteriosa²³.

Il forte impatto di queste alterazioni sul rischio di andare incontro ad eventi cardiovascolari risultò progressivamente più evidente, sicché già dai primi anni '90 si parlava dell'associazione fra obesità viscerale, intolleranza glucidica, ipertrigliceridemia ed ipertensione come di un "*quartetto fatale*"²⁴.

Definizione

Il primo tentativo di definire in un quadro clinico omogeneo questo cluster di alterazioni metaboliche si deve all'OMS, che nelle linee guida del 1998 e nella successiva revisione del 1999, individuò come punto cardine della sindrome il diabete mellito, di cui l'obesità, la dislipidemia, l'ipertensione e la microalbuminuria costituivano tratti secondari^{18,25}. Il termine *Sindrome Metabolica*

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

E. Manzato, F. Cacciapuoti, A.B. Cefalù

Problematiche metodologiche	203	<i>Cardiomegalia</i>	219	Infarto acuto del miocardio	229
Impatto dell'obesità sui fattori di rischio CV	205	<i>Ventricolo sinistro</i>	220	<i>Effetti della durata dell'obesità e delle variazioni di peso sul rischio di IMA</i>	231
Ipertensione	207	<i>Ventricolo destro</i>	221	<i>Effetti dell'obesità sulla vulnerabilità di placca e sull'angina instabile</i>	232
Incremento della volemia e del lavoro cardiaco	208	<i>Atrio sinistro</i>	221	Ictus e TIA	233
Iper tono simpatico	209	Fisiopatologia del grasso cardiaco e perivascolare	222	Insufficienza cardiaca	235
Effetti del trattamento dimagrante nell'obeso iperteso	210	<i>Malattia grassa del cuore (adipositas cordis)</i>	222	Morte cardiaca improvvisa	237
Trattamento farmacologico dell'ipertensione nell'obeso	212	<i>Tessuto adiposo epicardiale e alterazioni meccaniche del cuore</i>	224	Paradossi dell'obesità: rischio primario vs rischio secondario	237
Dislipidemia	213	<i>Adiposità epicardica e ventricolo destro</i>	224	Effetti paradossi nei pazienti con malattia coronarica	238
<i>Ipertrigliceridemia</i>	213	<i>Tessuto adiposo epicardiale e turbe della conduzione</i>	225	Effetti paradossi nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione	240
<i>Livelli di HDL-C</i>	213	<i>Grasso epicardiale e placca aterosclerotica: aspetti meccanici</i>	225	Effetti paradossi nei pazienti con IC	241
<i>LDL piccole e dense</i>	215	<i>Grasso epicardiale e placca aterosclerotica: aspetti metabolici</i>	226	Effetti paradossi nei pazienti con ictus	244
Infiammazione subclinica e coagulazione	216	<i>Accelerazione dell'aterogenesi</i>	227	Key points	245
<i>La proteina C-reattiva nell'obeso</i>	216	Glomerulopatia	228	Bibliografia	246
Apnee ostruttive notturne	217	Effetti dell'obesità sugli eventi CV	229		
Il danno d'organo	218				
Rimodellamento cardiaco	219				

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

Da oltre tre decenni numerosi studi di coorte hanno dimostrato che il soggetto obeso è più incline agli eventi cardiovascolari¹⁻³. Purtroppo l'obesità, diversamente da altre patologie metaboliche, non si presta a studi di intervento di lunga durata aventi per obiettivo la riduzione degli eventi. Ciò a causa dell'impossibilità di ottenere riduzioni ponderali cospicue e durature per periodi protratti sia con misure dietetiche che con misure farmacologiche. E' quindi difficile ottenere la prova clinica diretta dei benefici del calo ponderale sulla riduzione degli eventi o sulla mortalità. In questo contesto gli unici dati significativi sono quelli provenienti dal follow-up a lungo termine degli studi di chirurgia bariatrica: per esempio, una recente sub-analisi del SOS (Swedish Obese Subjects), nel quale la riduzione del peso dei soggetti trattati è stata consistente e protratta, ha dimostrato una riduzione ampia e significativa degli eventi cardiovascolari totali (~25%) rispetto al gruppo di controllo non trattato chirurgicamente⁴. Riscontri analoghi sono stati osservati anche in altri studi di chirurgia bariatrica.

L'eccedenza di eventi cardiovascolari si realizza nell'obeso attraverso due vie principali:

- 1) l'incremento della frequenza e/o della gravità dei fattori di rischio, sia tradizionali (ipertensione, dislipidemia, diabete) che emergenti (flogosi subclinica, stress ossidativo, etc), in misura proporzionale al grado ed alla durata dell'adiposità;
- 2) alterazioni morfologiche e funzionali a cari-

co di numerosi organi ed apparati (cuore, endotelio, rene, sistema nervoso simpatico etc), che si appalesano clinicamente come alterazioni emodinamiche, turbe della conduzione, ipertrofia ventricolare, apnee notturne, infarcimento grasso del muscolo cardiaco, aterosclerosi accelerata, etc.

Problematiche metodologiche

Le alterazioni morfologiche e funzionali a carico di diversi organi vanno interpretate come una vera e propria forma *di danno d'organo obesità-correlato*. Rispetto ad altre complicanze, per esempio quelle ortopediche, le complicanze cardiovascolari dell'obesità sollevano problemi metodologici, alcuni di non facile soluzione. Un primo problema consiste nel separare il rischio associato all'aumento della massa adiposa *in se*, ovvero agli effetti di un'eccedenza di tessuto metabolicamente attivo assente nel soggetto normopeso, dal rischio associato all'ipertensione o al diabete, che così spesso complicano l'obesità. Un secondo problema è legato alla durata dell'obesità, sicché soggetti con obesità acquisita in età adulta non possono essere comparati a soggetti obesi sin dall'infanzia, nei quali è molto probabile la presenza di danno d'organo conclamato. Oggi sappiamo che quando l'insulto a carico degli organi bersaglio si è realizzato, l'obeso si trova esposto ad un maggior rischio di incorrere in un evento cardiocircolatorio, le cui

dimensioni dipendono dalla gravità e dal numero delle modificazioni anatomiche e funzionali che si sono sviluppate nel corso degli anni. Ciò in aggiunta ed *indipendentemente dalla persistenza dei fattori di rischio convenzionali*, come l'ipertrigliceridemia, o il diabete mellito.

Quanta parte del danno cardiocircolatorio sia cioè mediato dalla presenza di fattori di rischio obesità-associati (ipertensione, dislipidemia, iperinsulinemia, ect) e quanta parte sia invece conseguenza diretta dell'aumento della massa adiposa, rimane argomento di grande interesse. Numerosi Autori tendono ad attribuire un aumento significativo del rischio solo all'*obesità complicata* dall'ipertensione, dalla dislipidemia e dall'insulinoresistenza, ritenendo cioè che *il rischio non sia associato all'eccesso adiposo in se ma sia mediato da tali fattori di rischio*^{5,6}. La differenza non è irrilevante, poiché sottende che l'obeso "metabolicamente sano" non corra rischi maggiori del soggetto normopeso. O che in alternativa, controllati farmacologicamente tali fattori, il rischio cardiovascolare dell'obeso diventi simile a quello della controparte magra.

Questa ipotesi è stata progressivamente messa in dubbio da studi via via più raffinati, che attribuiscono all'obesità *in se* un effetto deleterio. Come già osservato per altre comorbidità, molta dell'incertezza nell'assegnare una relazione causale fra *obesità in se* ed eventi, risiede nella scelta del marker più opportuno di eccesso adiposo in relazione allo specifico evento in correlazione. Per esempio, grazie a studi nei quali erano stati adottati contemporaneamente diversi marker antropometrici su campioni numerosi e monitorati per un lungo periodo, è stato possibile osservare che la relazione con un determinato evento cardiocircolatorio (o un marker surrogato) era debole se il criterio utilizzato era il BMI, ma diventava più robusta se al BMI si sostituiva il WHR o l'adiposità viscerale^{7,9}. E' evidente che questi aspetti di metodo sono secondari quando si esamina il rischio chirurgico o ortopedico associato all'obesità^{10,11}.

Sulla base di queste considerazioni, nell'ultima decade numerosi studi hanno cercato di individuare marker di adiposità maggiormente predittivi di eventi cardiocircolatori rispetto al BMI. La circonferenza addominale ed il WHR

sono stati i primi ad essere testati. La scelta della circonferenza addominale ha evidenziato l'esistenza di una popolazione prima poco studiata, quella dei "*soggetti magri metabolicamente obesi*", in genere con un BMI nella norma ma con obesità viscerale maggiore della norma. L'esistenza di questa popolazione era stata ipotizzata per la prima volta da Ruderman più di venti anni fa¹². Essa costituisce la forma speculare del "*soggetto obeso metabolicamente sano*", di soggetti cioè che pur essendo obesi sono poco o per nulla gravati da quei fattori di rischio cardiovascolari tradizionalmente associati all'eccesso adiposo (ipertensione, dislipidemia, insulinoresistenza, etc), in ciò probabilmente "protetti" da un corredo genetico favorevole. L'esistenza di questi due sottogruppi, probabilmente più numerosi di quanto si possa supporre, può alterare sensibilmente i risultati degli studi, in particolare di quelli epidemiologici^{13,14}. Se infatti non si usa un sistema di valutazione sufficientemente sensibile di adiposità, si incorre nel rischio che soggetti solo apparentemente magri in base al BMI (*magri metabolicamente obesi*), classificati quindi come normopeso, occultino una quota del rischio degli obesi, e facciano per contro aumentare il livello di rischio basale della popolazione sana.

La ricerca di nuovi marker ha segnato una tappa importante alla fine degli anni '90, quando Iacobellis e associati rilevarono che l'*adiposità pericardiale*, facilmente misurabile durante l'ecocardiografia, ben correlava con l'adiposità intraddominale, che invece richiede una TAC¹⁵.

Un ultimo aspetto di metodologia è l'incongruenza fra alcuni riscontri epidemiologici ed i dati clinici. All'inizio tali incongruenze erano relative soprattutto all'insufficienza cardiaca (IC), successivamente riscontrate anche per l'infarto miocardico acuto (IMA) e per la restenosi coronarica. Mentre gli studi osservazionali dimostravano infatti un aumentato rischio di IC ed IMA negli obesi, i trial di intervento continuavano ad indicare che la presenza di un certo grado di obesità conferisce un qualche beneficio in termini di mortalità e morbilità una volta che l'evento cardiovascolare si è clinicamente manifestato. Questo effetto è noto come *paradosso dell'obesità (obesity paradox)* o inversione epidemiologica (*reverse epidemiology*)¹⁶.

Impatto dell'obesità sui fattori di rischio CV

Il primo studio che abbia dimostrato l'esistenza di una relazione fra obesità e cardiopatia ischemica è stato il Manitoba Study¹. In questa popolazione di soli maschi, il BMI risultò correlare con l'incidenza di infarto acuto del miocardio e di morte cardiaca improvvisa dopo aggiustamento per età ed ipertensione, lasciando aperta la possibilità che altri fattori di rischio, non valutati (dislipidemia, insulinoresistenza, fumo), potessero aver introdotto una distorsione. Inoltre la relazione risultò forte e statisticamente significativa solo nei soggetti più giovani, e solo dopo un lungo periodo di persistenza dell'obesità (>16 anni).

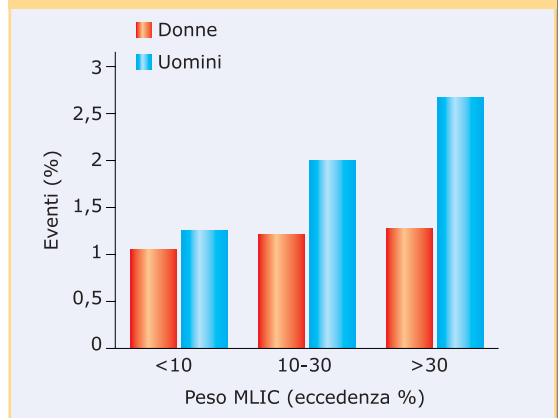
Nel 1983 furono pubblicati i risultati relativi agli eventi cardiovascolari (malattia coronarica, IC, ictus e *claudicatio*) registrati in una coorte di 5.209 soggetti afferenti al Framingham Heart Study¹⁷. Diversamente dal precedente studio, gli autori dimostrarono una maggiore incidenza di eventi CV negli obesi, *indipendentemente* dalla coesistenza di ipercolesterolemia, ipertensione sistolica, insulinoresistenza ed ipertrofia ventricolare sinistra (IVS). In questa analisi, pubblicata 15 anni prima delle linee guida NIH sull'obesità, l'eccesso adiposo fu calcolato sulla base delle tabelle relative agli standard di peso fissati dalla Metropolitan Life Insurance Company (MLIC) invece che sulla base del BMI^{18,19}. A 26 anni dall'inclusione si registrarono nei maschi giovani (<50 anni) tassi di IMA pari a 110 eventi/1.000 soggetti nella fascia con un'eccedenza di peso <10% rispetto al peso ideale (soggetti nel range di normalità), contro 187 eventi/1.000 soggetti registrati nella fascia con un'eccedenza di peso >30% rispetto al peso ideale (soggetti obesi). Dopo esclusione dei soggetti con colesterolo totale >250 mg/dL, pressione sistolica >140 mmHg, insulinoresistenza, fumo di sigaretta e presenza di IVS, la probabilità di incorrere in un evento risultò più che doppia nei maschi obesi rispetto ai normopeso e del 23% maggiore nelle donne obese (**figura 8.1**).

In questo studio non fu possibile individuare con altrettanta significatività statistica la stessa relazione fra eventi ed eccesso adiposo nella fa-

scia di soggetti che all'inizio dello studio presentava un'età >50 anni, e che quindi al follow-up aveva superato i 76 anni. Anche in questo studio risultò indispensabile un lungo periodo di osservazione (almeno 6 anni nei maschi e 16 anni nelle donne) perché il rischio di eventi CV fra obesi e non obesi evidenziasse una divaricazione statisticamente significativa. Il ritardo di circa una decade nell'occorrenza degli eventi cardiovascolari nelle donne rispetto agli uomini è stato notato anche in altri studi, sia di coorte che autopistici^{20,21}.

Un'analisi successiva e più accurata, condotta sempre sulla coorte di Framingham, ha confermato in modo più esteso che l'obesità non solo correlava direttamente con la presenza dei fattori convenzionali di rischio CV (ipertensione, dislipidemia, insulinoresistenza e diabete) ma, anche *al netto di tali fattori*, essa correlava comunque con il rischio di eventi cardiovascolari²². Tale rischio aumentava progressivamente dopo stratificazione dei soggetti in tre terzili: posto pari ad 1 il rischio di eventi nel primo terzile (BMI=18.5-24.9), il rischio di IMA aumentava negli uomini sovrappeso (BMI=25-29.9) del 43% ed in quelli obesi (BMI ≥30) del 58% dopo aggiustamento per le variabili confondenti. Andamento analogo si osservava anche per gli eventi

Figura 8.1. Eventi cardiovascolari dopo 26 anni di follow-up in un sottogruppo del Framingham con età <50 anni all'inizio dello studio (1948-1949); i dati sono stati ottenuti dopo stratificazione per peso ed aggiustamento per ipercolesterolemia, ipertensione, età, sesso, fumo di sigaretta ed ipertrofia ventricolare sinistra. (Dati da Hubert 1983¹⁷).



CHIRURGIA BARIATRICA E METABOLICA

L. Busetto, F. De Stefano, M. Foletto, L. Prevedello

Criteri di ammissione al trattamento chirurgico	384	Le procedure chirurgiche	390	<i>La chirurgia bariatrica previene il DM-2?</i>	399
Il BMI e le comorbidità	385	Bendaggio gastrico regolabile	391	Effetti della CB sulla steatosi epatica	400
Valutazione preoperatoria ed informazione del paziente	385	Sleeve gastrectomy	391	Effetti sulla fertilità	401
Selezione della procedura ottimale	386	Bypass gastrico Roux-en-Y	392	Effetti sulla sopravvivenza a lungo termine	404
Ruolo del chirurgo nella scelta della procedura	386	La diversione biliopancreatica	392	<i>Benefici rispetto al non trattamento</i>	404
Effetti ponderali e metabolici attesi	387	Procedure sperimentali di chirurgia metabolica	393	<i>Effetti rispetto alla popolazione generale</i>	405
Come misurare la riduzione ponderale	387	Meccanismi di riduzione ponderale	393	Rischi e complicanze	406
La riduzione del peso in valore assoluto	388	Effetti meccanici	393	Complicanze chirurgiche generali	406
La riduzione percentuale del peso	388	Effetti funzionali	393	Complicanze procedura-correlate	407
La riduzione percentuale del peso eccedente (EWL%)	388	Adattamenti comportamentali	394	Complicanze nutrizionali e metaboliche	407
La riduzione percentuale del sovrappeso residuo	389	Meccanismi nervosi	395	Key points	407
La riduzione del BMI	389	Meccanismi ormonali	395	Bibliografia	408
		Effetti metabolici della CB	396		
		Diabete mellito	396		
		<i>Effetti dimagrimento-indipendenti (a breve termine)</i>	397		
		<i>Effetti dimagrimento-dipendenti (a lungo termine)</i>	398		

CHIRURGIA BARIATRICA E METABOLICA

La chirurgia bariatrica ($\beta\alpha\rho\iota\alpha$ = pressione; peso) costituisce una branca relativamente recente della chirurgia dell'apparato digerente, finalizzata ad indurre un deficit energetico attraverso la riduzione della capacità gastrica e/o dell'assorbimento dei nutrienti. Poiché alla riduzione ponderale si accompagnano miglioramenti spesso eclatanti di diabete, ipertensione e dislipidemia, questo tipo di chirurgia è sempre più spesso utilizzata *anche* con finalità metaboliche, da cui la più recente definizione di "*chirurgia bariatrico-metabolica*"^{1,2}. L'interesse crescente verso gli effetti metabolici di queste procedure è evidente sia dal numero di studi aventi per obiettivo secondario dichiarato il ripristino metabolico, sia dalla pubblicazione sempre più frequente di specifiche linee guida di chirurgia bariatrica dedicate al paziente obeso con diabete mellito di tipo-2 (DM-2)^{3,6}. Inoltre, da pochi anni sono in corso di sperimentazione nuove procedure chirurgiche specificamente dedicate al DM-2 che, "risparmiando" il peso del paziente, sono tuttavia in grado di ripristinare l'omeostasi glucidica.

In realtà la chirurgia puramente metabolica non è una novità: il primo tentativo di intervenire chirurgicamente per correggere un difetto metabolico risale alla fine degli anni '60, quando Henry Buchwald trattò un piccolo gruppo di pazienti affetti da dislipidemia severa non responsiva ai trattamenti disponibili con bypass ileale parziale, ottenendo risultati rilevanti⁷. Da questi tentativi pionieristici originò lo studio POSCH (Program On the Surgical Control of the Hyperlipidemias), che ha segnato una tappa fonamen-

tale sia nella comprensione dei meccanismi sottesi alla fisiopatologia delle dislipidemie sia nello sviluppo della chirurgia bariatrica⁸. Più o meno negli stessi anni, Mason e collaboratori introducevano il bypass gastrico nei grandi obesi al fine di indurre una riduzione ponderale più sicura di quella precedentemente tentata da Kremen con il bypass digiuno-ileale^{9,10}.

La chirurgia bariatrica (CB) è stata sviluppata e si è progressivamente diffusa parte in supplenza dei modesti risultati ottenuti dai trattamenti conservativi, anche quelli più aggressivi, parte in conseguenza del crescente aumento dei casi di obesità morbigena (BMI >40 kg/m²), di superobesità (BMI >50 kg/m²) e di megaobesità (BMI >70 kg/m²), classificazioni dell'obesità contemplate solo negli ultimi anni¹¹. Se si esaminano i risultati dei trial di intervento con *rimonabant*, uno dei farmaci antiobesità più attivi, si può notare come solo il 39% dei pazienti allocati al dosaggio massimale (20 mg/die) riduceva il proprio peso in misura >10% rispetto al basale, con pochi casi che raggiungevano il 20% con una riduzione *ponderale media di 6-7 kg a 52 settimane al netto della restrizione dietetica*^{12,13}. E' evidente che una riduzione del 15% del peso iniziale può essere considerata un risultato apprezzabile in un paziente con un peso di 100 kg ed un'eccedenza ponderale di 25-30 kg, ma diventa insignificante in un obeso alto 178 cm con BMI pari a 41 (129.9 kg): quand'anche non si voglia perseguire il peso massimo accettabile di 79 kg (BMI=24.9 kg/m²), ma ci si accontenterebbe di scendere appena sotto il livello di obesità di tipo I

(BMI=29.9 kg/m²), sarebbe necessario scendere stabilmente a circa 95 Kg, un risultato improbabile nella stragrande maggioranza dei soggetti anche se trattati con misure convenzionali intensive. In questi casi la riduzione chirurgica dell'obesità rimane l'unica opzione possibile. Inoltre, sin dai primi anni di impiego della CB si sono osservati anche importanti miglioramenti metabolici, con remissione completa del DM-2 e della dislipidemia in un'ampia percentuale di casi. In conseguenza di queste osservazioni, mentre un esagerato eccesso ponderale costituiva sino ad alcuni anni fa *indicazione* al trattamento chirurgico, le linee guida più recenti *sollecitano* tale trattamento nell'obesità di grado II se concomitante un DM-2 o altra patologia sensibile al calo ponderale^{5,6}.

In questo capitolo sono esaminati i benefici ponderali e metabolici a breve e lungo termine della CB. Inoltre, poiché il viraggio metabolico che si osserva dopo terapia chirurgica sembra essere associato non solo alla riduzione della massa adiposa (effetto tardivo), ma anche ad alterazione dei profili secretori di stomaco e piccolo intestino (effetti precoci), sono stati esaminati anche i possibili meccanismi secondari (peso-indipendenti) attraverso i quali la chirurgia induce i suoi effetti metabolici. Non è stata trascurata la gestione pre- e post-chirurgica e, essendo divenuti disponibili i dati di sopravvivenza a lungo termine di alcuni importanti trial, sono stati

valutati anche gli aspetti di economia sanitaria.

La descrizione delle procedure chirurgiche esula dagli obiettivi di questo capitolo. Per tale ragione è stata fornita solo una descrizione sommaria di quelle maggiormente utilizzate, al fine di valutare gli effetti attesi da ciascuna di esse ed il relativo rapporto rischio-beneficio.

Criteri di ammissione al trattamento chirurgico

I criteri di eleggibilità alla chirurgia bariatrica sono stati fissati per la prima volta nel 1991 in una apposita consensus dei NIH¹⁴. Questi possono essere suddivisi in *criteri maggiori* (eccesso ponderale e comorbidità) e *criteri minori* (requisiti aggiuntivi).

Benché i principi fondamentali siano rimasti sostanzialmente invariati, le linee guida rilasciate negli anni successivi hanno progressivamente "agevolato" l'accesso alla CB, sia in ragione della progressiva riduzione del rischio chirurgico conseguente all'introduzione delle procedure mini-invasive, sia in ragione dei ragguardevoli e persistenti benefici ponderali e metabolici perseguibili in aggiunta alla riduzione ponderale.

Sono candidati alla riduzione chirurgica dell'obesità tutti i soggetti di età compresa fra 18 e 60 anni con BMI >40 kg/m² o con BMI >35 kg/m² se presenti una o più comorbidità.

Tabella 12.1. Criteri di ammissione al trattamento chirurgico dell'obesità. Per valore di BMI si intende oggi quello iniziale e non quello raggiunto dopo eventuale trattamento dietetico.

Criteri maggiori	Criteri minori	Controindicazioni
BMI >40*	Almeno un tentativo di terapia conservativa presso centro specialistico	Disturbo depressivo maggiore e psicosi attive
BMI >35 [§] più almeno una comorbidità	Età compresa fra 18 e 60 anni [§] Rischio operatorio accettabile Soggetto psicologicamente stabile, motivato ed informato Soggetto disponibile a variazioni definitive dello stile alimentare Presenza di un contesto familiare in grado di supportare il soggetto nelle fasi precoci ed intermedie	Etilismo e tossicodipendenze

Legenda: *>50 se adolescenti; §>40 con almeno una comorbidità se adolescenti; §in casi selezionati fra 16 e 65 anni.

Il BMI e le comorbidità

Gli studi di follow-up a medio e lungo termine condotti con varie procedure evidenziano che la riduzione ponderale si associa a consistenti miglioramenti di alcune patologie obesità-correlate. Conseguentemente, i benefici supplementari derivanti dal miglioramento di tali comorbidità non possono non essere presi in considerazione nella valutazione di eleggibilità al trattamento chirurgico. In Italia la SICOB (Società Italiana di Chirurgia metabolica e dell'Obesità), in linea con altre istituzioni scientifiche internazionali, indica come candidati al trattamento chirurgico i pazienti con valori di BMI >40 kg/m² in assenza di altre comorbidità o con valori di BMI >35 kg/m² in presenza di comorbidità che *“presumibilmente possono migliorare o guarire a seguito della notevole e persistente perdita di peso... (malattie del metabolismo, patologie cardiorespiratorie, gravi malattie articolari, gravi problemi psicologici, ecc)”*¹⁵.

Questo documento sottolinea inoltre che per valore di BMI si deve intendere quello *iniziale* o *abituale* del paziente e non quello successivo al calo ponderale ottenuto con un precedente trattamento dietetico, che pure è criterio secondario di ammissione (**tabella 12.1**). Questo principio amplia notevolmente il numero di pazienti eleggibili, poiché un soggetto con un BMI di 37 dopo un ciclo di terapia convenzionale potrà comunque beneficiare dell'opzione chirurgica, *anche in assenza di comorbidità*, se il suo BMI iniziale era >40¹⁵. Questo principio accoglie la nozione che l'obesità morbigena è una *malattia cronica con elevata tendenza alla recidiva, sicché il calo ponderale eventualmente raggiunto dalla terapia conservativa è da ritenersi, in linea di principio, transitorio*.

Per comorbidità sensibili al trattamento chirurgico si devono intendere quelle che con maggiore probabilità migliorano grazie alla cospicua e persistente riduzione ponderale indotta dal trattamento chirurgico. In una recente rassegna esse sono state suddivise in tre gruppi¹⁶. Le comorbidità che maggiormente beneficiano del trattamento chirurgico sono quelle con un rischio aggiuntivo (OR) >5 nel soggetto obeso (**tabella 12.2**). In aggiunta anche le comorbidità minori, per esempio le difficoltà psicologiche o il ripetuto fallimento di gravidanza, possono diventare indicazioni forti alla chirurgia se compromettono sensibilmente la qualità di vita. Per tali ragioni si tende sempre più spesso ad includere soggetti con BMI <40, talvolta persino <35, ma con più *“comorbidità minori”*. Già nello studio SOS (Swedish Obese Subjects), una quota modesta ma significativa di pazienti presentava valori di BMI <35¹⁷.

Valutazione preoperatoria ed informazione del paziente

La valutazione pre-operatoria comprende l'esame obiettivo, le indagini di laboratorio e di *imaging* appropriate al tipo di intervento selezionato, la valutazione dello stato nutrizionale e delle abitudini alimentari del soggetto. L'indagine psicopatologica volta ad individuare eventuali disturbi del comportamento alimentare e la disponibilità del soggetto al cambiamento sono fasi determinanti per la scelta ed il buon esito dell'intervento. E' in questa fase che il chirurgo espone le opzioni chirurgiche ed i benefici ponderali attesi e li compara con le aspettative del paziente. L'esperienza acquisita con pazienti monitorati per lunghi periodi suggerisce che una forte

Tabella 12.2. Comorbidità sensibili alla riduzione ponderale.

Rischio Aggiuntivo (OR)		
OR>5	OR=2-5	OR=1-2
<ul style="list-style-type: none"> • DM-2 • Dislipidemia • Apnea ostruttiva notturna (OSA) • Dispnea severa • Sindrome da ipoventilazione • Steatoepatite non alcolica (NASH) • Ipertensione endocranica 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione • Calcolosi biliare sintomatica • Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) • Osteoartrosi (anca, ginocchio) • Gotta 	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Ridotta fertilità • Complicanze ostetriche • Reflusso gastroesofageo (GERD)