

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO IN MEDICINA SPERIMENTALE-MEDICINA INTERNA: Ciclo XXIX

Responsabile: Chiar.mo Prof. Dionigi



“Dietoterapia prescrittiva vs intervento educativo di gruppo in soggetti sovrappeso/obesi al primo episodio di infarto del miocardio acuto: individuazione di nuovi marcatori periferici in prevenzione secondaria”

Relatore:

Chiar.mo Prof. Stefano Perlini

Correlatori:

Dott.^{ssa} Chiara Muggia

Tesi di DOTTORATO
di Ilaria GRECCHI

Anno accademico 2015/2016

INDICE

INTRODUZIONE

1. ECCESSO PONDERALE: SOVRAPPESO E OBESITA'

1.1 Epidemiologia

1.2 Sovrappeso e obesità: caratteristiche generali e funzionalità dell'organo adiposo

1.3 Linee guida per il trattamento dell'obesità

2. MALATTIE CARDIOVASCOLARI: INFARTO DEL MIOCARDIO ACUTO

2.1 Definizione generale

2.2 Epidemiologia

2.3 Linee Guida per il trattamento dell'Infarto del Miocardio Acuto

2.4 Obesità e IMA

2.5 Tessuto adiposo epicardico

3. DIETOTERAPIA: STATO DELL'ARTE

4. BIOMARCATORI

4.1 CHEMERINA

4.2 SERGLICINA

4.3 GRELINE

SCOPO DEL LAVORO

MATERIALI E METODI

5. POPOLAZIONE

5.1 DISEGNO DELLO STUDIO

5.2 CRITERI DI INCLUSIONE

5.3 CRITERI DI ESCLUSIONE

5.4 METODOLOGIA OPERATIVA

5.5 TRATTAMENTI

5.6 VALUTAZIONI BIOCHIMICHE SPERIMENTALI: TECNICA ELISA

5.6.1 CHEMERINA

5.6.2 SERGLICINA

5.6.3 GRELINA ACETILATA/DESACETILATA

5.7 VALUTAZIONE DELLO SPESSORE DI EAT

5.8 METODI DI ANALISI STATISTICA

RISULTATI

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

INTRODUZIONE

1. ECCESSO PONDERALE: SOVRAPPESO E OBESITA'

1.1 Epidemiologia

Una delle problematiche più comuni correlate al moderno stile di vita è il sovrappeso. Il sovrappeso grave, o obesità, è uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di differenti patologie croniche, quali le malattie cardiache e respiratorie, il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione arteriosa e alcune forme di neoplasia, come anche il rischio di morte precoce [1]. Gli studi scientifici più recenti hanno dimostrato che i rischi per la salute provocati da un eccesso di grasso corporeo non sono solo legati all'obesità, ma sono associati anche ad un aumento di peso relativamente ridotto [2]. L'obesità e il sovrappeso sono problemi gravi che costituiscono un onere finanziario enorme e crescente per le risorse nazionali. Comunque, queste patologie sono ampiamente prevenibili con ragionevoli cambiamenti nel proprio stile di vita [3].

Il termine “sovrappeso” indica generalmente un eccesso di peso rispetto agli *standard* fissati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Tale condizione è estesa a molte fasce della popolazione, specialmente quelle in cui l'approvvigionamento del cibo è abbondante e lo stile di vita sedentario [4; 5]. Con il termine “obesità” invece si intende una patologia cronica caratterizzata da eccesso ponderale conseguente ad accumulo di tessuto adiposo, in misura tale da compromettere lo stato di salute [4; 5]. Secondo i dati 2015 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, il 45,1% della popolazione mondiale di 18 anni e più è in eccesso ponderale (35,3% in sovrappeso, 9,8% obeso); nel 2014 l'obesità ha interessato 600 milioni di adulti (di età superiore a 20 anni); le proiezioni indicano, tuttavia, che nel 2030 la popolazione adulta interessata da eccesso ponderale sarà più del 60-65% [6; 7].

Secondo il rapporto Osservasalute 2015 relativo alla situazione italiana, più di un terzo della popolazione adulta (36,2%) era in sovrappeso, mentre una persona su dieci è risultata obesa (10,2%). Come negli anni precedenti, le differenze sul territorio confermano un *gap* Nord-Sud in cui le Regioni meridionali presentano la prevalenza più alta di persone obese (Puglia 12,9% e Molise 13,5%) e in sovrappeso (Basilicata 39,9% e Campania 41,1%) rispetto a quelle settentrionali (obesi: Liguria 6,9% e PA di Bolzano 7,5%; sovrappeso: Liguria 32,3% e PA di Bolzano 32,5%) [8]. La percentuale di popolazione in eccesso ponderale cresce all'aumentare dell'età e, in particolare, il sovrappeso passa dal 14,9% della fascia di età 18-24 anni al 46,5% tra i 65-74 anni, mentre l'obesità dal 2,4% al 15,7% 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. Inoltre, si conferma quanto già osservato nel rapporto Osservasalute 2013, ovvero che la condizione di eccesso ponderale è più diffusa tra gli uomini rispetto alle donne (sovrappeso: 44,2% per i maschi vs 27,6% per le femmine; obesità: 11,3% per i maschi vs 9,5% per le femmine) [8].

1.2 Sovrappeso e obesità: caratteristiche generali e funzionalità dell'organo adiposo

Da un punto di vista eziologico, l'obesità è considerata una patologia multifattoriale, determinata da fattori ambientali, genetici, sociali e culturali; negli ultimi decenni il contesto ambientale ha contribuito considerevolmente all'imponente diffusione del tasso di obesità sia nelle società industrializzate sia in quelle in via di sviluppo [1; 2].

Attualmente, l'obesità nell'adulto viene classificata utilizzando l'indice di massa corporea o BMI, calcolato come il rapporto tra il peso (kg) e il quadrato dell'altezza (m) [7]. Nella popolazione adulta si definisce sovrappeso un valore di BMI compreso tra 25,0 e 29,9 kg/m², mentre valori ≥ 30 kg/m² sono indicativi di obesità: si parla di "obesità lieve o di I grado" quando il valore di BMI risulta compreso tra 30 e 34,9 kg/m², "obesità moderata o di II grado" per BMI compreso tra 35 e 39,9 kg/m², "obesità grave o di III grado" per BMI > 40 kg/m² (in quest'ultimo caso, si parla di "superobesità" se il valore di BMI supera 50 kg/m²). La nosografia corrente dell'obesità distingue la variante "gluteo-femorale" (o "periferica" o "ginoide") da quella "addominale" (o "centrale" o "androide"), distinta a sua volta in "sottocutanea" e "viscerale", quest'ultima caratterizzata da un accumulo di adipe prevalentemente in sede omentale e periviscerale, responsabile delle complicanze metaboliche, quali il rischio cardiovascolare globale, le dislipidemie, l'ipertensione arteriosa, l'insulino-resistenza e il diabete mellito tipo 2 (T2DM), frequentemente raggruppate con il termine di "sindrome metabolica" [9].

Per molto tempo il tessuto adiposo è stato considerato un organo con funzioni semplici, rappresentate dalla capacità di isolare l'organismo dal punto di vista termico e meccanico e di immagazzinare l'eccesso di energia sotto forma di trigliceridi ad alta densità calorica, per restituirla al bisogno in forma di acidi grassi liberi. Negli ultimi decenni si è invece affermata la convinzione che in realtà il tessuto adiposo sia un organo dinamico, coinvolto in numerosi processi biologici e metabolici, in particolare di natura endocrina, autocrina e paracrina [10]. Due tipi di tessuto adiposo sono presenti nei mammiferi, il tessuto adiposo "bianco" e il tessuto adiposo "bruno", caratterizzati da differente composizione cellulare e localizzazione: essi nel loro insieme costituiscono l'organo adiposo. La componente cellulare dell'organo adiposo è costituita da due citotipi fondamentali, gli adipociti bianchi e bruni. Gli adipociti bianchi maturi presentano un vacuolo centrale ricco di trigliceridi, che

spinge e comprime in periferia il nucleo, e un sottile strato citoplasmatico. Gli adipociti bruni hanno invece un nucleo centrale e grossi mitocondri, con piccole gocciole di trigliceridi sparse nel citoplasma. Gli adipociti bianchi hanno un tradizionale ruolo di deposito di molecole ad alta energia, mentre gli adipociti bruni sono deputati alla termogenesi.

Nonostante le differenze anatomiche e funzionali i due tessuti sono organizzati a costituire un unico organo [11; 12].

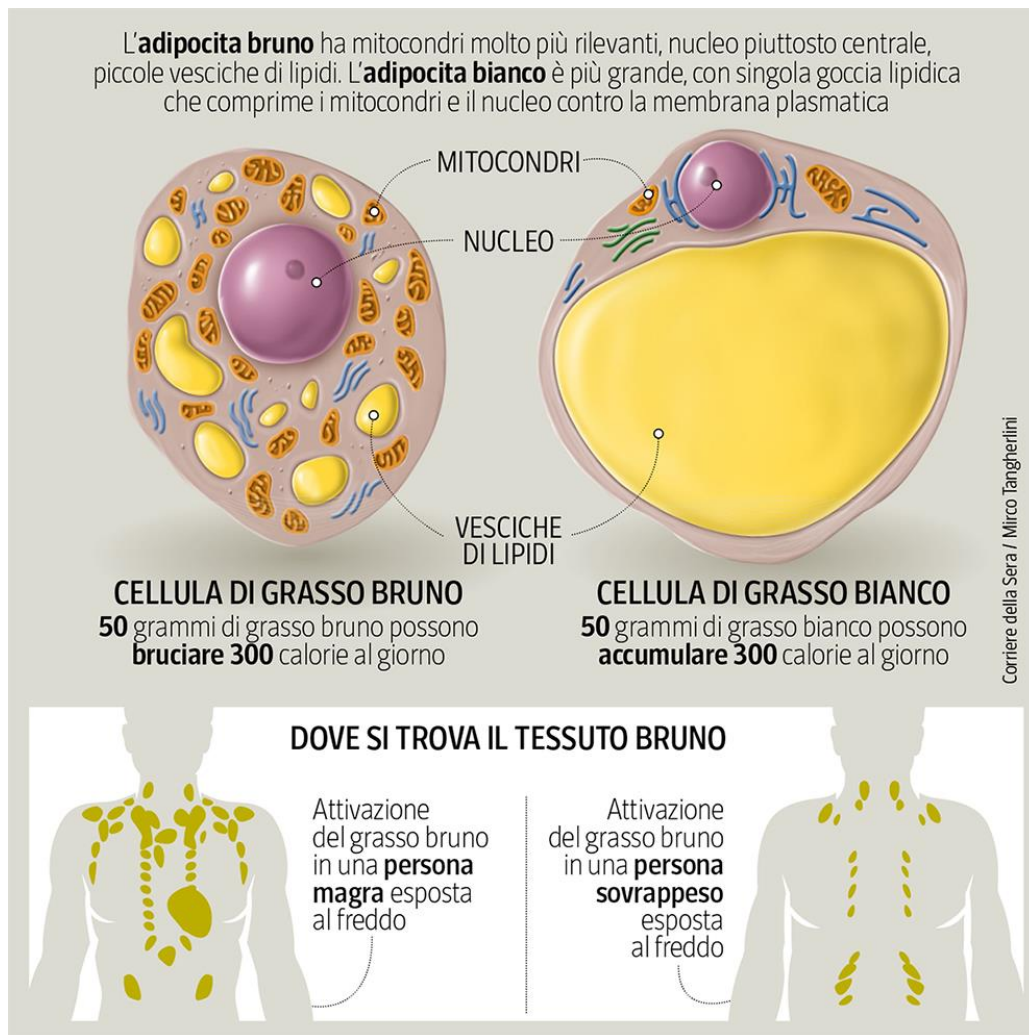


Figura 1. Adipocita bruno e adipocita bianco: caratteristiche principali.

(<http://nutrizionistamarcobagnolo.com/web/2016/04/08/ce-anche-un-grasso-che-fa-dimagrire-e-controlla-i-livelli-di-glucosio>)

Già alla fine degli anni '80, il tessuto adiposo era stato identificato quale sito maggiore di metabolismo degli ormoni steroidi e di produzione di Adipsina, un fattore endocrino marcatamente *down-regolato* nell'obesità nei roditori. Con la scoperta della Leptina nel 1994, si è iniziato a delineare la potenzialità endocrina del tessuto adiposo, con funzioni regolatorie importanti nell'omeostasi energetica dell'organismo e in altri processi fisiologici [13]. Numerosi studi hanno successivamente

evidenziato che il tessuto adiposo è fisiologicamente in grado di secernere una grande varietà di peptidi, globalmente identificati col termine di Adipocitochine, con azione locale (autocrina/paracrina) sul tessuto adiposo stesso, ma anche sistemica (endocrina) su diversi organi e tessuti bersaglio, quali ipotalamo, pancreas, fegato, muscolo scheletrico, rene, endotelio e sistema immunitario [14; 15].

Il numero totale di Adipocitochine, molte documentate e alcune putative, supera ormai le 50. Le molecole meglio caratterizzate sono le seguenti:

- Leptina
- Adiponectina
- Chemerina
- Resistina
- Interleuchina-6 (IL-6)
- *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) (inibitore dell'attivatore del Plasminogeno)
- *Retinol Binding Protein 4* (RBP4)
- *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α)
- *Visfatin*, nota anche come *Pre-B-cell colony-Enhancing Factor 1* (PBEF1) o *Nicotinamide Fosforibosiltrasferasi* (NAmPRTase)
- Apelina [15]

Esse includono citochine classiche, fattori di crescita e fattori angiogenetici, proteine della fase acuta e della risposta allo stress, proteine della via alternativa del sistema del complemento, proteine dell'emostasi, della coagulazione e del tono vascolare. Molte Adipocitochine intervengono, infine, nel bilancio energetico e nel metabolismo lipidico e glucidico. Questa ampia gamma di fattori e segnali proteici suggerisce quanto il tessuto adiposo sia complesso, altamente integrato nella fisiologia e nel metabolismo dei mammiferi, capace di comunicare con altri tessuti e organi, non ultimi il sistema nervoso centrale, il fegato, il muscolo scheletrico e la corteccia surrenalica [16].

Nell'obesità l'organo adiposo si modifica con un aumento notevole della componente bianca e una riduzione della componente bruna. Da sottolineare che la scomparsa indotta artificialmente della componente bruna induce obesità, e questo non sembra semplicemente dovuto alla perdita del potere dissipante energia del tessuto bruno tramite l'UCP1, in quanto topi senza l'UCP1 non diventano obesi; d'altra parte anche la perdita dello stimolo adrenergico responsabile dell'attivazione del tessuto

bruno induce grave obesità [17]. La componente bianca aumenta per ipertrofia e iperplasia. Recentemente è stato dimostrato che i macrofagi giocano un ruolo assai importante nell'obesità, in quanto molti dei geni iperespressi nel tessuto adiposo degli obesi sono espressi dai macrofagi. In particolare si è visto che la maggior parte del TNF- α e dell'IL-6 espressi negli obesi e responsabili della insulino-resistenza è prodotta dai macrofagi [18]. Questi ultimi sarebbero attirati dal tessuto adiposo obeso per rimuovere i residui cellulari e lipidici di adipociti ipertrofici che vanno incontro a fenomeni degenerativi parapoptotici. Il tessuto adiposo dell'obeso in casi rari può essere solo iperplastico. In questi casi è più rara l'associazione con la sindrome metabolica [19].

1.3 Linee guida per il trattamento dell'obesità

L'Obesity Management Task Force dell'European Association for the Study of Obesity (EASO) ha pubblicato nel dicembre 2015 le linee guida europee per la gestione dell'obesità negli adulti. In sintesi, le raccomandazioni principali di queste linee guida per la valutazione e la gestione a passi successivi del sovrappeso e dell'obesità sono le seguenti:

1. Determinare il grado di sovrappeso e obesità.
 - A. Misurare l'altezza (m) e il peso (kg) per determinare l'Indice di Massa Corporea (IMC o BMI)
 - B. Misurare la circonferenza vita (cm)
2. Valutare (se $IMC \geq 30$ o circonferenza vita ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne)
 - A. Presenza di sintomi e cause sottostanti
 - B. Comorbidità e rischi per la salute
 - C. Storia tentativi di perdita di peso
 - D. Stile di vita (alimentazione e attività fisica)
 - E. Comportamento alimentare
 - F. Depressione e disturbi dell'umore
 - G. Stress cronico psicologico
 - H. Potenzialità della perdita di peso per migliorare la salute
 - I. Motivazione al cambiamento
 - J. Barriere alla perdita di peso
3. Stabilire e proporre gli obiettivi di perdita di peso (obiettivi di modificazione dello stile di vita a lungo termine realistici, individualizzati e sostenibili)
 - A. 5-15% o 0,5-1 kg la settimana
4. Gestire l'obesità

A. Nutrizione

- i. Riduzione dell'introito energetico di 500-1000 kcal al giorno

B. Attività fisica

- i. Inizialmente almeno 150 minuti la settimana di esercizi aerobici moderati associati a 1-3 sedute la settimana di esercizi di resistenza

C. Terapia cognitivo comportamentale

D. Terapia farmacologica

- i. $IMC \geq 30$ o $IMC \geq 27$ con comorbidità
- ii. Aggiunta alla modificazione dello stile di vita

E. Chirurgia bariatrica/metabolica

- i. $IMC \geq 40$ o IMC tra 35 e 39,9 con comorbidità o IMC tra 30 e 34,9 con diabete di tipo 2 su base individuale
- ii. Va considerata se gli altri tentativi di perdita di peso falliscono
- iii. Richiede un monitoraggio medico per tutta la vita

F. Prevenzione e trattamento delle comorbidità [20].

2. MALATTIE CARDIOVASCOLARI: INFARTO DEL MIOCARDIO ACUTO

2.1 Definizione generale

Le malattie cardiovascolari costituiscono ancora oggi in Italia uno dei più importanti problemi di salute pubblica: esse sono tra le principali cause di morbosità, invalidità e mortalità; rientrano in questo gruppo le più frequenti patologie di origine arteriosclerotica, in particolare le malattie ischemiche del cuore (infarto acuto del miocardio e *angina pectoris*), e le malattie cerebrovascolari (ictus ischemico ed emorragico) [21].

La terminologia “infarto miocardico acuto” (IMA) viene utilizzata per indicare necrosi dei miociti provocata da ischemia prolungata, conseguente ad inadeguata perfusione del miocardio per squilibrio fra richiesta e offerta di ossigeno, spesso secondaria all'occlusione trombotica di una coronaria [22]. Se l'ostruzione coronarica conduce all'arresto totale del flusso sanguigno nel territorio irrorato dall'arteria interessata, provocando nell'ECG un soprasslivellamento del tratto ST, l'infarto è denominato STEMI (*ST elevation myocardial infarction*). Se invece l'occlusione della coronaria è parziale o transitoria, come evidenziato dalla presenza di sottoslivellamento del tratto ST all'esame elettrocardiografico, l'evento è definito NSTEMI (*Non-ST elevation myocardial infarction*) [22].

La valutazione laboratoristica dell'IMA viene definita dall'aumento plasmatico di alcuni enzimi specifici del miocardio. Sino alla fine degli anni novanta venivano presi in considerazione il CPK totale, il CK-MB e le LDH, in seguito sostituiti dalla Troponina I, esame molto più sensibile dei precedenti, tanto da essere usato per la diagnosi differenziale nel dolore toracico dubbio. Alcuni pazienti con infarto miocardico, ma non tutti, sviluppano onde Q di necrosi; i pazienti in cui non vi sono aumenti significativi di Troponina I potrebbero essere affetti da angina instabile [23].

2.2 Epidemiologia

Le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nelle nazioni industrializzate, ma anche paesi in via di sviluppo non ne sono esenti. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha individuato numerosi fattori di rischio che provocano decessi, perdita di anni di vita in buona salute e aumento delle spese sanitarie in Italia, così come nel resto dell'Europa e del mondo; alcuni dei suddetti elementi di rischio, come ad esempio obesità e sovrappeso, fumo di sigaretta, abuso di alcool, sedentarietà, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa e diabete mellito, sono suscettibili di correzione mediante opportune modifiche dello stile di vita [24].

I dati di mortalità più aggiornati forniti dall'Istat ed elaborati dall'Ufficio Centrale di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) si riferiscono al 2008. Le malattie del sistema circolatorio causano 224.482 decessi (97.952 uomini e 126.530 donne), pari al 38,8% del totale dei decessi: una percentuale così elevata è dovuta in parte al processo di invecchiamento della popolazione e alla scarsa natalità che ha caratterizzato il nostro Paese negli ultimi anni. Per le malattie ischemiche del cuore (infarto del miocardio, altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica, infarto miocardico pregresso, *angina pectoris* e altre forme croniche di cardiopatia ischemica) si registrano 75.046 decessi (37.827 uomini e 37.219 donne), pari al 33% circa del totale delle morti per malattie del sistema circolatorio [25; 26].

2.3 Linee Guida per il trattamento dell'Infarto del Miocardio Acuto

Gli approcci terapeutici più utilizzati – dalla trombolisi, all'angioplastica coronarica con impianto di *stent*, al *bypass* aorto-coronarico – hanno subito modifiche e miglioramenti nel corso degli anni.

Si distinguono pertanto un trattamento chirurgico e un trattamento farmacologico [27].

- TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Si distinguono in tal senso un trattamento pre-ospedaliero e uno ospedaliero.

La terapia preospedaliera di un sospetto infarto si basa principalmente sulla sedazione del dolore con la morfina cloridrato; controllo dei valori di pressione e vasodilatazione coronarica con i nitrati sotto forma sublinguale, come l'isosorbide dinitrato o la nitroglicerina ripetibili; l'aspirina viene utilizzata in dosi che vanno dai 300 ai 500 mg per il suo effetto antiaggregante piastrinico; l'ossigeno viene somministrato in maschera o in sonda nasale a 4 l/min al fine di mantenere la $SpO_2 > 90\%$.

Durante il trattamento ospedaliero è fondamentale importanza riaprire il vaso nel più breve tempo possibile attraverso l'uso del fibrinolitico, se non vi è la possibilità di una coronarografia nei primi 90 minuti dall'occlusione acuta, oppure con l'angioplastica, se vi è un servizio di emodinamica. La terapia comprende inoltre farmaci per la prevenzione di nuove trombosi: ASA, eparina UHF endovena o meglio eparine a basso peso molecolare, inibitori della glicoproteina IIb-IIIa.

Ovviamente si assoceranno i farmaci che trattano le singole patologie implicate nell'eziologia come l'ipertensione e l'ipercolesterolemia: i betabloccanti, gli ace-inibitori, i calcio-antagonisti e le statine, se non sono già in corso al momento del ricovero, in aggiunta ai diuretici se comparisse insufficienza cardiaca [27].

Un discorso a parte per la doppia antiaggregazione necessaria nei pazienti trattati con l'impianto di *stent* coronarico metallico (*Bar Metal Stent*) o di *stent* coronarico a rilascio di farmaco (*Drug eluting*

stent): i farmaci che si associano all'aspirina sono il clopidogrel (Plavix), il ticagrelor (Brilique) e il prasugrel (Efient) per un tempo non inferiore ai dodici mesi.

Successivamente si passerà alla mono-somministrazione del solo acido acetilsalicilico, tranne nei casi in cui si riscontri intolleranza e il farmaco in tal caso sarà sostituito dalla ticlopidina.

- TRATTAMENTO DI RIVASCOLARIZZAZIONE CHIRURGICA

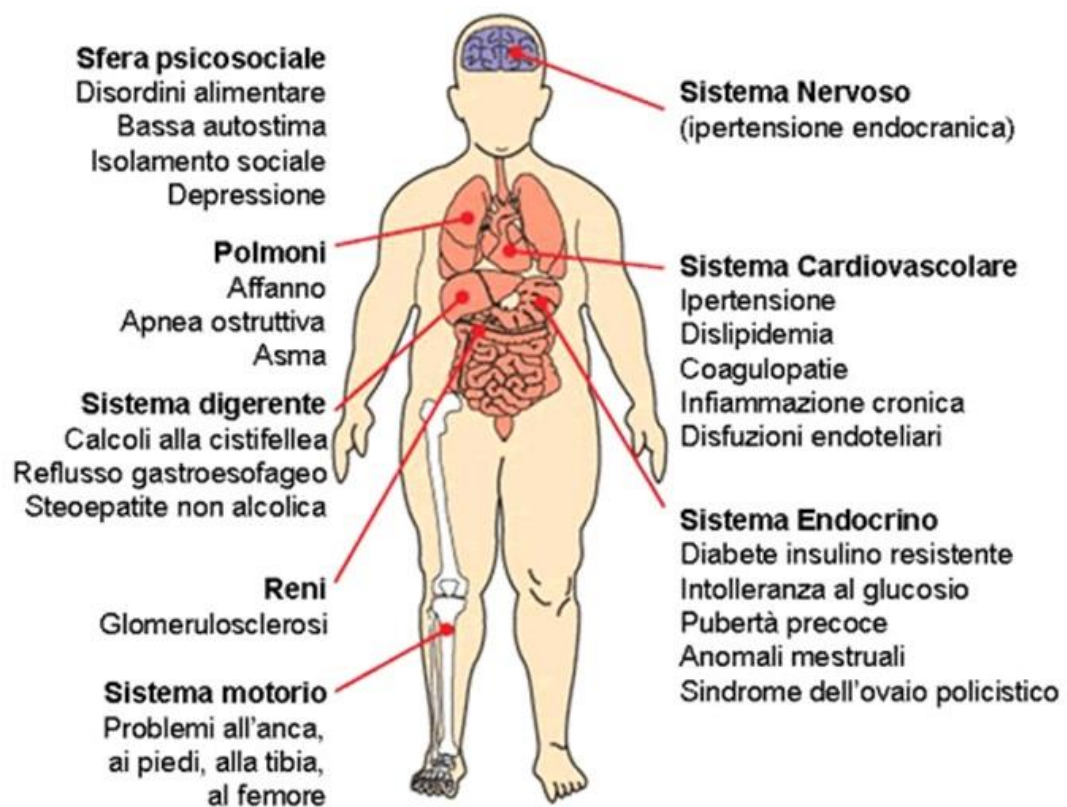
Il 15 settembre 1977 Andreas Roland Grüntzig, per la prima volta nella storia della cardiologia, dilatò una stenosi critica prossimale sull'interventricolare anteriore per via percutanea, inserendo un catetere a palloncino dall'arteria femorale. Quello fu il giorno della nascita di una nuova branca dell'emodinamica: la cardiologia interventistica. Si calcola che dal 1986 in poi l'intervento di rivascolarizzazione percutanea o PTCA (acronimo di *Percutaneous transluminal coronary angioplasty*), in italiano angioplastica coronarica con o senza l'impiego di *stent*, sia ormai la terapia di prima scelta nel trattamento dell'infarto acuto. Qualora la terapia medica associata o meno all'angioplastica abbia fallito, o ci trovassimo in presenza di una patologia vasale che non permettesse l'approccio medico, si deve ricorrere al trattamento chirurgico. Chirurgicamente si rivascolarizza la coronaria responsabile dell'infarto a valle dell'ostruzione così da interrompere l'ischemia, contenere l'area di necrosi, migliorare la funzione di pompa del miocardio colpito e aumentare la sopravvivenza; vi sono comunque studi che hanno valutato l'approccio conservativo, che a un anno dall'intervento non avrebbero confermato differenze fra i due trattamenti. È indicato in pazienti con controindicazioni alla trombolisi e all'angioplastica e con anatomia favorevole più alla chirurgia, pazienti in cui la PTCA è fallita con persistenza di dolore e/o presenza di instabilità emodinamica, angina persistente o ricorrente refrattarietà alla terapia medica con controindicazioni alla PCI. Altra indicazione è lo *shock* cardiogeno con anatomia coronarica non suscettibile di PTCA ma favorevole al *bypass* entro 6 ore dall'insorgenza dell'infarto. Può essere indicato se presente una complicanza meccanica con instabilità emodinamica (rottura di un muscolo papillare, perforazione del setto interventricolare) [27].

Tutti i pazienti che superano un infarto miocardico vengono seguiti dalla medicina riabilitativa con percorsi prestabiliti e personalizzati [27].

2.4 Obesità e IMA

Il progressivo incremento della prevalenza dell'obesità in tutto il mondo, sia in età pediatrica sia negli adulti, ha indotto il mondo scientifico a considerarla una patologia epidemica, spesso indicata con il termine di "globesità". L'obesità si associa a una riduzione media dell'aspettativa di vita di circa 6-7

anni e tale fenomeno è in parte dovuto alla maggiore prevalenza delle malattie cardiovascolari [28]. In particolare, il *Framingham Heart Study* ha dimostrato che l'obesità insorta in giovane età induce una riduzione del numero degli anni vissuti in assenza di malattie cardiovascolari e un aumento di quelli vissuti in presenza di tali patologie. Numerosi studi, e in particolare quelli longitudinali di oltre 30 anni (come il *Framingham Heart Study*, il *Manitoba Study* e l'*Harvard School of Public Health Nurses Study*), hanno documentato un'associazione indipendente tra obesità e cardiopatia ischemica (angina e infarto del miocardio) [29]. Inoltre, è stato chiaramente dimostrato che l'obesità favorisce lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale, l'ictus e la morte improvvisa. Ancora, l'incremento ponderale per se induce un aumento del rischio di malattie cardiovascolari indipendentemente dai valori assoluti di BMI. Sebbene nei paesi sviluppati, in buona parte dei casi, lo scompenso cardiaco congestizio sia secondario a cardiopatia ischemica, nei soggetti obesi le due condizioni possono essere del tutto indipendenti [30].



Tradotte e adattate da Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002; 360: 473-482

Figura 2. Complicanze sistemiche obesità-correlate (*Lancet* 2002: 360).

Anche in assenza di ipertensione arteriosa e di diabete mellito tipo 2 si possono verificare alterazioni morfologiche e funzionali a carico del cuore. Nei soggetti obesi il volume ematico totale si espande creando una condizione di sovraccarico di volume e di elevata gittata cardiaca, condizioni che possono causare la comparsa di dilatazione delle camere cardiache e, come conseguenza dell'aumentato stress parietale, successiva ipertrofia delle pareti ventricolari. La situazione di ipertrofia concentrica che si viene in questo modo a creare produce disfunzione diastolica, che alla lunga può trasformarsi in disfunzione anche sistolica. Una disfunzione sistolica può anche comparire, nei casi in cui non si sviluppi una ipertrofia parietale adeguata all'incremento della dimensione ventricolare, per eccessivo stress parietale. Tale situazione è stata definita come “cardiomiopatia dell'obesità”. La frequente coesistenza di ipertensione arteriosa ed obesità agevola lo sviluppo della dilatazione ed ipertrofia eccentrica ventricolare. In tale situazione può prodursi uno scompenso cardiaco congestizio secondario a disfunzione sia diastolica che sisto-diastolica del ventricolo sinistro. Il rischio coronario sembra essere correlato più strettamente alla presenza di obesità centrale che all'incremento di indice di massa corporea [31]. L'insulinoresistenza e l'iperinsulinismo sembrano essere l'anello di congiunzione tra obesità e cardiopatia ischemica. In questa situazione infatti compare la cosiddetta “sindrome metabolica”, caratterizzata dalla coesistenza di obesità, ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL, tutti fattori di rischio che si potenziano vicendevolmente nell'incrementare il rischio coronarico. La riduzione del peso corporeo rappresenta nei pazienti obesi una misura terapeutica essenziale. È dimostrato che ad una riduzione del peso corporeo del 5-15% del peso iniziale si associano riduzioni dei valori pressori, dei livelli glicemici, della colesterolemia e della trigliceridemia; persino l'ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro può regredire. In altre parole il calo ponderale rappresenta una efficace terapia preventiva sia della cardiopatia ischemica che della cardiomiopatia dell'obesità [31].

2.5 TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO

Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha posto sempre più l'attenzione sulla correlazione eventualmente esistente tra i depositi di tessuto adiposo viscerale addominale e un particolare grasso viscerale nominato Tessuto Adiposo Epicardico (EAT). Il tessuto adiposo epicardico è un deposito di adipe che si estende tra il miocardio e lo strato viscerale del pericardio. Esso partecipa attivamente all'omeostasi del miocardio non solo collaborando al suo metabolismo, ma anche con una vivace secrezione paracrina (Adipochine, Citochine, e mediatori vasoattivi). Diversi studi epidemiologici hanno evidenziato una forte associazione tra EAT e le patologie metaboliche e cardiache [33].

Embriologicamente, il tessuto adiposo epicardico origina dal mesoderma splancopleurico ed è vascolarizzato da diramazioni delle arterie coronarie. È importante distinguere il tessuto adiposo epicardico da quello pericardico, dal momento che i due depositi di grasso sono embriologicamente, anatomicamente e funzionalmente distinti. Il deposito di grasso pericardico si localizza al di fuori del pericardio viscerale e sulla superficie esterna del pericardio parietale, proviene dal mesenchima toracico primitivo ed è vascolarizzato dalle arterie coronarie. Il grasso epicardico, invece, si trova all'interno del cuore, comunemente nelle scanalature atrioventricolare e interventricolare, ma può anche diffondersi dalla superficie epicardica nel miocardio. Sorprendentemente, nessuna fascia separa EAT dal miocardio sottostante. Inoltre, EAT può anche essere situato direttamente all'interno del miocardio o intorno all'avventizia coronarica. Questa contiguità con l'avventizia e l'assenza di fascia muscolare suggeriscono l'esistenza di *crosstalk* paracrino o vasocrino tra il grasso epicardico e il miocardio. Tuttavia, un'interconnessione microcircolatoria diretta tra i due tessuti non è stata ancora dimostrata. Ciononostante, è legittimo supporre che vi sia un collegamento microcircolatorio tra EAT e la parete coronarica attraverso i *vasa vasorum* [34].

Il tessuto adiposo epicardico è composto principalmente da adipociti, ma contiene anche cellule stromo-vascolari e immunitarie, così come gangli e nervi comunicanti. Se confrontato con cellule di altri depositi di grasso viscerale, gli adipociti epicardici sono generalmente più piccoli, probabilmente a causa della loro peculiare posizione anatomica, impedendo di accumulare grandi quantità di lipidi. Generalmente, EAT è considerato un tessuto adiposo bianco, sebbene numerosi studi abbiano dimostrato la sua positività per l'*Uncoupling Protein 1* (UCP1), tipicamente espressa nel tessuto adiposo bruno [34; 35]. Grazie alla sua contiguità con il miocardio, EAT possiede funzioni fisiologiche uniche e complesse, metaboliche, termogeniche e meccaniche [35].

Il grasso epicardico è ricco di acidi grassi saturi e proteine, nonché è in grado di rilasciare e assorbire gli acidi grassi liberi (FFA) con efficienza maggiore rispetto agli altri depositi di grasso viscerale. In condizioni fisiologiche, la produzione di energia nel cuore è generata principalmente dall'ossidazione di FFA. Il miocardio metabolizza FFA presenti nel sangue arterioso coronarico, che è condiviso con il grasso epicardico contiguo. FFA potrebbero diffondere in modo bidirezionale attraverso il liquido interstiziale mediante gradiente di concentrazione tra EAT e il miocardio. Questo meccanismo assicura che il miocardio riceva alte dosi di FFA da parte del grasso epicardico [36].

Le potenziali capacità termogeniche di EAT sono state descritte recentemente e stanno ricevendo crescente attenzione. Il grasso epicardico sembrerebbe funzionare in modo simile al tessuto adiposo bruno, al fine di fornire calore diretto al miocardio: ciò rende EAT capace di proteggere il cuore durante una riduzione della temperatura corporea o in presenza di condizioni emodinamiche sfavorevoli, come l'ischemia o l'ipossia. In effetti, EAT mostra elevati livelli di espressione di geni

specificatamente espressi nel tessuto adiposo bruno, come ad esempio UCP1, PRDM16 e PPARGC1A. In particolare, l'espressione di UCP1 è considerevolmente più alta in EAT che in altri depositi di grasso, ed è essenzialmente non rilevabile nel grasso sottocutaneo [37].

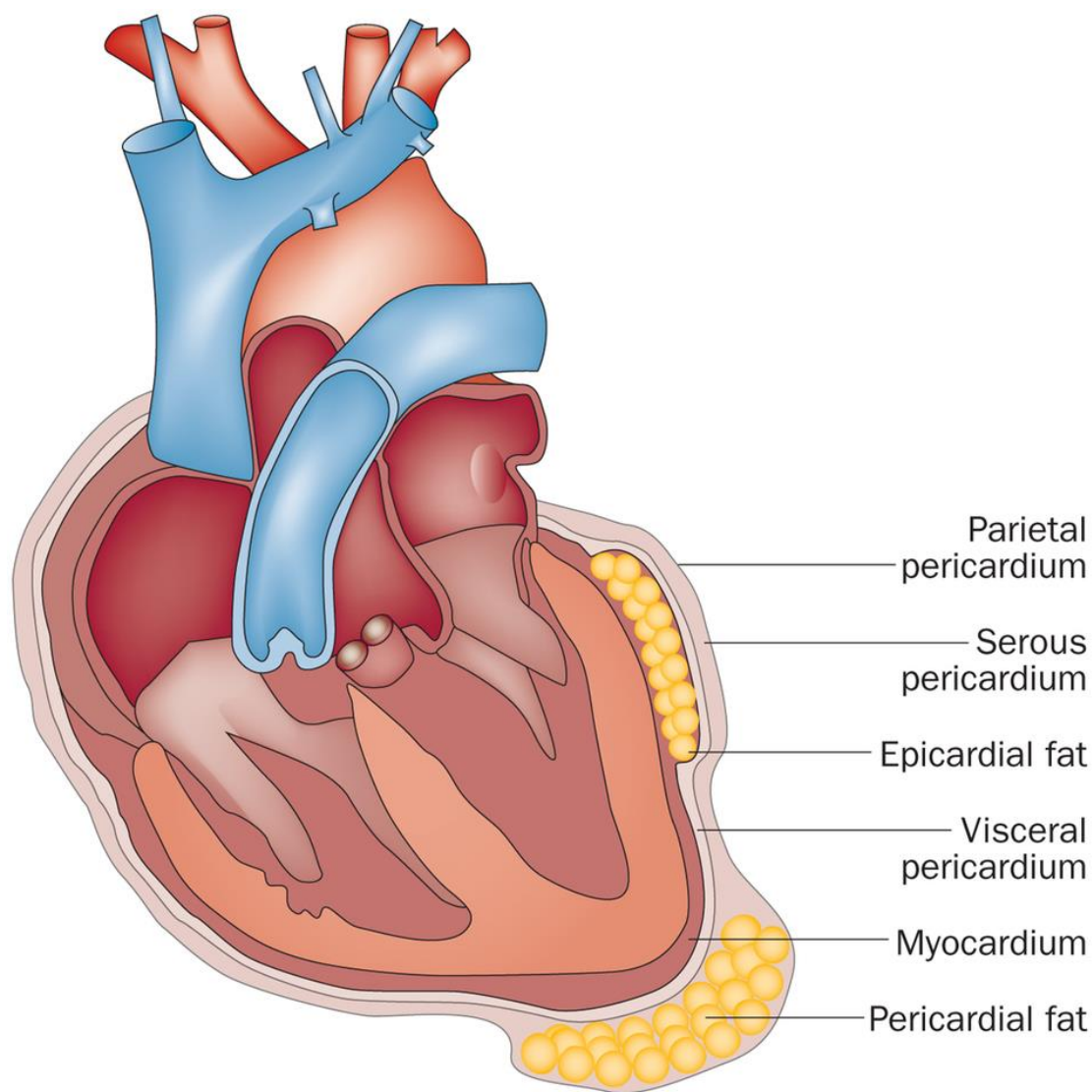
In aggiunta, da un punto di vista squisitamente meccanico, EAT è in grado di proteggere le arterie coronariche contro la torsione indotta dall'onda del polso arterioso e dalla contrazione cardiaca. In questo ruolo, la compressibilità intrinseca di EAT permette il rimodellamento positivo dei vasi coronarici [38].

Tuttavia, l'equilibrio tra proprietà fisiologiche e fisiopatologiche del grasso epicardico è delicato e suscettibile alle influenze di fattori intrinseci ed estrinseci. Oltre alla sua posizione anatomica unica, l'intensa attività metabolica del grasso epicardico può essa stessa rappresentare la principale causa di rottura di questo equilibrio. Infatti, EAT è in grado di secernere un certo numero di Citochine bioattive che possono proteggere o influenzare negativamente il miocardio e le arterie coronarie. In condizioni fisiologiche EAT può, quindi, esercitare azione cardioprotettiva attraverso secrezioni paracrine o vasocrine di Citochine anti-aterogeniche, come l'Adiponectina e l'Adrenomedullina. Il tessuto adiposo epicardico tuttavia è in grado di secernere Adipocitochine proinfiammatorie e aterogene, come MCP-1, IL-1 β , IL-6 e *Tumor Necrosis Factor* (TNF), che vengono secrete verso il miocardio adiacente e nel flusso sanguigno coronarico. Se questi cambiamenti funzionali siano causa o conseguenze delle patologie cardiovascolari ad oggi non è chiaro. Tuttavia, l'idea che questi processi possano essere reciproci e bidirezionali sembrerebbe essere la spiegazione più plausibile [39].

I meccanismi attraverso i quali il grasso epicardico possa causare aterosclerosi sono complessi e non completamente compresi. Lo stress ossidativo rappresenta uno dei meccanismi coinvolti; livelli più elevati di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e ridotta espressione di enzimi antiossidanti (come le catalasi), sono stati osservati nel grasso epicardico degli individui con patologie cardiovascolari rispetto al grasso sottocutaneo dal medesimo individuo [40]. Infatti, il grasso epicardico può influenzare l'endotelio inducendo l'espressione in superficie di molecole di adesione capaci di migliorare l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali. Inoltre, EAT potrebbe contribuire all'accumulo di lipidi all'interno delle placche aterosclerotiche a seguito di un aumento della secrezione del gruppo IID delle Fosfolipasi Secretorie A2 (noto anche come sPLA2-II). Gli effetti lipogenici di EAT sono anche stati attribuiti all'alto contenuto di acidi grassi coniugati presenti nel tessuto stesso [40].

Inoltre, le molecole di adesione che contribuiscono alle diverse fasi del processo aterosclerotico, per esempio, MCP-1, *Growth-Regulated α Pprotein* e *C-C Motif Chemokine* (nota anche come RANTES), sono altamente espresse in EAT. Pertanto, la risposta infiammatoria innata contribuisce alla aterogenicità del tessuto adiposo epicardico. Infatti, aumentati livelli di espressione di *Nuclear*

Factor-kB (NF-kB) e dei recettori *Toll-like* sono stati descritti nel grasso epicardico di pazienti con patologie cardiovascolari (CAD) [41]. L'attivazione dei recettori *Toll-like* induce di fatti la traslocazione di NF-kB all'interno del nucleo, con conseguente aumento del rilascio di Citochine pro-infiammatorie quali IL-1, IL-6, TNF e la Resistina, attivando il processo di formazione della placca aterosclerotica e della sua successiva instabilità [41].



Nature Reviews | Endocrinology

Figura 3. Localizzazione di EAT.

Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. Gianluca Iacobellis Nature Reviews Endocrinology 11, 363–371 (2015) doi:10.1038/nrendo.2015.58ne di EAT.

3. DIETOTERAPIA: STATO DELL'ARTE

L'obesità è una patologia cronica ad eziopatogenesi complessa, per la quale attualmente non esiste una strategia monodirezionale efficace, specie nel lungo termine. Un contributo sostanziale alla diffusione di sovrappeso ed obesità sia nei Paesi occidentali che in quelli in via di sviluppo è da imputare all'incremento nei consumi, già in età evolutiva, di alimenti ad alta densità energetica ma a basso valore nutrizionale, cui va aggiunta la forte riduzione dell'esercizio fisico regolare sia durante il lavoro che nel tempo libero. La terapia non farmacologica dell'obesità (e della condizione di sovrappeso) va pertanto indirizzata alla correzione di abitudini alimentari errate ed alla ripresa di un'attività fisica compatibile con le condizioni cliniche attuali del paziente, ovvero alla modificazione dello "stile di vita" [42]. Tale intervento integrato, se adeguato, non è solo correttivo ma potenzia l'efficacia delle singole componenti, essendo ben nota l'interazione tra tipo di alimentazione e tipo di esercizio muscolare praticato, ed ottimizza l'impiego dei farmaci necessari per le eventuali associazioni morbide. L'intervento di correzione dell'obesità, in assenza di altre specifiche indicazioni terapeutiche, deve mirare alla riduzione di circa il 10 % del peso iniziale, soprattutto nel caso di obesità di I o II grado, o di franco sovrappeso, in un tempo ragionevole. Solo in caso di obesità di III grado la necessità della riduzione di peso iniziale risulta essere superiore a questa quota convenzionale del 10%. In sostanza è stato possibile osservare che la stabile perdita del 10 % del peso corporeo iniziale, ottenuta con perdita prevalente di tessuto adiposo, è adeguata a correggere la componente morbigena dovuta alla eccessiva adiposità. Pertanto, ogni intervento dietetico, praticato sia nell'ambito delle Istituzioni pubbliche che private, non dovrebbe mai tralasciare una componente di semplice ma completa informazione ed educazione alimentare. Solo in caso di un evidente sospetto di disturbo della condotta alimentare correlabile ad un disturbo della personalità vi è l'indicazione ad un intervento clinico-diagnostico di tipo psicoterapico [20].

La progressiva diffusione di sovrappeso e obesità e l'assenza di una strategia di trattamento efficace costituiscono un terreno fertile per il proliferare di differenti modelli interventistici. Ad oggi, sia in ambito pubblico che privato il programma di intervento più diffuso rimane la "dietoterapia prescrittiva": lo specialista "prescrive dieta ed esercizio fisico" e spinge il paziente a seguire in modo rigoroso le sue indicazioni applicando la sola forza di volontà. Questo semplice approccio può essere efficace a breve termine, ma quasi sempre fallisce a lungo termine, perché l'individuo, non avendo acquisito abilità per controllare il peso corporeo, riprende i suoi comportamenti abituali e recupera il peso perduto. Alcuni studi infatti dimostrano come l'approccio psico-educazionale individuale risulti debole in termine di efficienza richiedendo risorse eccessive [42]. La terapia di gruppo (cognitivo-comportamentale finalizzata alla modifica degli stili di vita) sembrerebbe più efficace rispetto al

trattamento individuale, specie se associata ad attività fisica. Questo intervento ha origini storiche nei lavori di Ferster (1962), il primo che applicò principi di terapia cognitivo comportamentale nel campo alimentare, e di Stuart (1967) che descrisse otto pazienti trattati con successo mediante l'utilizzo di questo tipo di terapia [44; 45].

Nei programmi basati sulla modificazione dello stile di vita, quali la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), gli obiettivi sono aiutare gli individui a diventare esperti nel controllo del loro peso, ovvero “terapeuti del loro problema di obesità” e a modificare il loro stile di vita in modo persistente. Per tale motivo il trattamento prevede un coinvolgimento attivo del paziente che, oltre a ricevere informazioni dettagliate sull'obesità e sulle modificazioni dello stile di vita necessarie per perdere peso, è aiutato a sviluppare tecniche di automonitoraggio dell'alimentazione e dell'attività fisica, atte a modificare lo stile di vita in modo persistente. I programmi moderni di modificazione dello stile di vita includono tre procedure principali: (1) dieta; (2) attività fisica; (3) terapia cognitivo comportamentale [43; 45]. Gli *outcome* che sembrano favorire la terapia di gruppo sono relativi ai risultati finora ottenuti in termini di perdita di peso, di riduzione della massa grassa, del tasso di *dropout* (associato per lo più alla giovane età, in cui si osserva uno *swieth* motivazionale: il raggiungimento dello stato di salute passa in secondo piano rispetto alla motivazione estetica) e a un miglior controllo nell'assunzione di cibo nel lungo termine (a 12 mesi dall'inizio dell'intervento cognitivo-comportamentale) [46]. La terapia di gruppo dell'obesità sembrerebbe pertanto da privilegiare specie in ambito pubblico. L'efficacia del trattamento dell'obesità basato sulla modificazione dello stile di vita è stata ampiamente valutata dalla ricerca [47; 48]. I risultati che il trattamento riesce a ottenere a breve-medio termine sono soddisfacenti: in media l'80% circa degli individui ottiene una perdita di peso del 10% in circa sei mesi: una quantità di perdita di peso che soddisfa il criterio di successo (cioè, una riduzione del 5-10% del peso iniziale) proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Questa riduzione del peso è associata a una notevole riduzione di incidenza del diabete di tipo 2, delle comorbilità mediche peso-correlate (ad esempio, apnee del sonno, ipertensione, dislipidemia), delle problematiche psicosociali peso-correlate (ad esempio, depressione, immagine del corpo) e della qualità della vita. Il problema principale dei programmi *standard* (dietoterapia prescrittiva) di modificazione dello stile di vita è il mantenimento del peso perso. I pazienti di solito recuperano circa il 30- 35% del peso perso nell'anno successivo. Ad oggi, la CBT ha trovato applicazione nel trattamento dell'obesità, ma nulla è stato fatto in merito ad altre patologie croniche associate alla condizione di obesità, quali le patologie cardiovascolari e l'infarto del miocardio in particolare, per le quali una modificazione dello stile di vita diventa di fondamentale importanza [49].

4. BIOMARCATORI

4.1 CHEMERINA

La Chemerina, anche conosciuta come RARRES2 o TIG2, è un peptide che viene rilasciato come precursore inattivo a 143 amminoacidi (18 kDa) e successivamente attivato attraverso processi enzimatici [50]. La Chemerina attiva, costituita da 137 amminoacidi (16 kDa), è dosabile nel plasma e nel siero a concentrazioni rispettivamente di 3.0 e 4.4 nM negli uomini. Il principale recettore della Chemerina ad oggi individuato è il ChemR23 (CMKLR1 o DEZ), espresso sui macrofagi e su cellule dendritiche, e coinvolto nella risposta immunitaria innata e adattativa. Studi *in vivo* su topi e nell'uomo hanno messo in evidenza l'elevata espressione della Chemerina e del suo recettore da parte del tessuto adiposo inducendo Goralski e collaboratori [51] a classificare, nel 2007, la Chemerina come Adipochina.

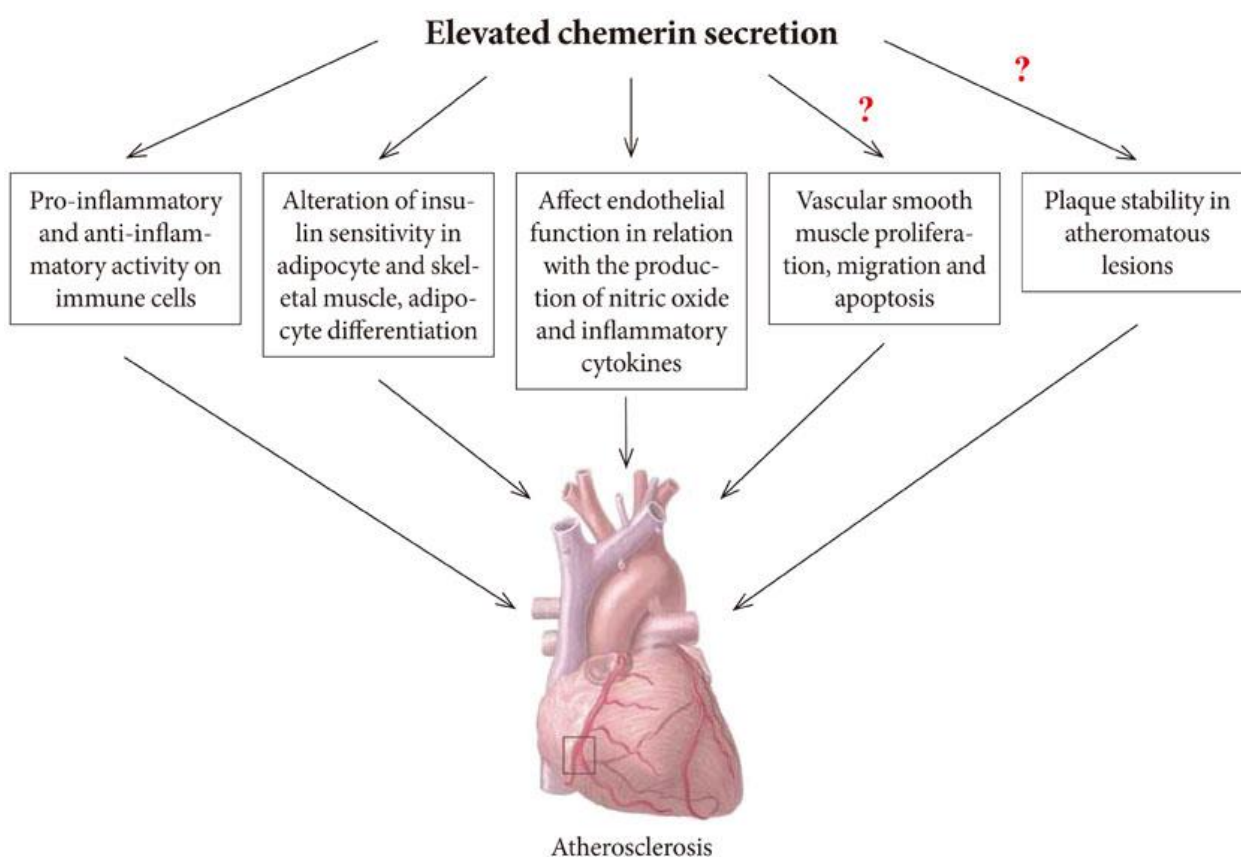


Figura 4. Chemerina: infiammazione ed aterosclerosi.

La Chemerina, attivamente coinvolta nei processi di differenziamento degli adipociti, gioca un ruolo chiave nell'adipogenesi, sia promuovendo la vascolarizzazione del tessuto adiposo, sia determinando il reclutamento di numerose cellule non adipocitarie come macrofagi e cellule dendritiche. È noto che il tessuto adiposo è un tessuto molto vascolarizzato, e l'inibizione di questa vascolarizzazione potrebbe prevenire l'insorgere dell'obesità [52]. Il reclutamento di altri tipi cellulari contribuirebbe ad aumentare l'instaurarsi dello stato infiammatorio di basso grado presente nella gran parte dei soggetti obesi. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che i livelli plasmatici di Chemerina sono positivamente correlati con il BMI, il rischio cardiovascolare, la sindrome metabolica, i livelli basali di glicemia ed insulina, trigliceridi e colesterolo totale e LDL ed inversamente correlati con le HDL [53]. Dal punto di vista della sua correlazione con il rischio cardiovascolare, è stato osservato che il recettore Chem23 della Chemerina è espresso nelle cellule endoteliali vascolari e la sua espressione è regolata da citochine pro-infiammatorie, come il $TNF\alpha$, le interleuchine IL-6, e IL-1 β [54]. Livelli elevati di Chemerina sono stati riscontrati in vari disordini cardiovascolari tanto che è stata ipotizzata come possibile segnale metabolico per l'aterosclerosi [55], suggerendo l'attività paracrina della Chemerina sull'aterosclerosi [55]. Yamawaki nel 2011 ha avanzato l'ipotesi che la Chemerina contribuirebbe allo sviluppo della placca accumulandosi in essa e attirando chemotatticamente cellule immunitarie o stimolando la produzione di ossido nitrico, nonché attraverso l'alterazione dell'omeostasi glucidica [56].

4.2 SERGLICINA

La Serglicina è stata inizialmente considerata quale proteoglicano di origini ematopoietiche presente nei compartimenti intracellulari di secrezione. Recenti studi hanno dimostrato che la Serglicina viene espressa da una varietà molteplice di tipi cellulari e media funzioni fondamentali sia in condizioni fisiologiche che patologiche [57; 58]. Nell'uomo, tale peptide è costituito da un *core* proteico (158 amminoacidi) contenente otto *motif* serina/glicina. Il gene umano per la Serglicina è collocato sul cromosoma 10q.22.1 ed è costituito da un circa 1,8 kb di 5'-*flanking* DNA, tre esoni separati da due introni di 8,8 kb (introne 1) e 6,7 kb (introne 2), rispettivamente. Diversi studi hanno dimostrato che la Serglicina è in grado di interagire con importanti molecole biologiche (quali le chemochine, le molecole di matrice, i proteoglicani e differenti neurotrasmettitori) [57]. Il legame è mediato sia attraverso catene di GAG sia a livello del *core* proteico: tuttavia, entrambe le porzioni sembrano necessarie per garantire un'alta affinità di legame. La Serglicina è sintetizzata dalle cellule

infiammatorie e stromali e viene secreta sia costitutivamente sia in un modo regolato. La sua secrezione può essere indotta in diversi tipi cellulari in seguito a una stimolazione infiammatoria esterna. La biosintesi della Serpentina è up-regolata dal liposaccaride (LPS) nei macrofagi, dal Fattore di Necrosi Tumorale α (TNF- α) nelle cellule endoteliali e negli adipociti e dall'Interleuchina 1 β (IL-1 β) nelle cellule muscolari lisce [57]. Recentemente è stato dimostrato che la Serpentina viene secreta dagli adipociti del tessuto adiposo epicardico in risposta a stimoli pro-infiammatori: in particolare la proteina risulta essere significativamente correlata alla concentrazione di TNF- α [57]. Inoltre, si ipotizza che le Adipochine secrete dal tessuto adiposo epicardico promuovano la formazione della placca aterosclerotica nello strato dell'intima, infiltrando successivamente il miocardio attraverso i *vasa vasorum*. Questa osservazione ha spinto Hiroko e collaboratori ad ipotizzare che la Serpentina e TNF- α in EAT possano contribuire allo sviluppo ed alla progressione del danno coronarico in seguito a *cross-talk* tra macrofagi ed adipociti [58]. Gli stessi autori [58] hanno ritrovato tale proteina specificatamente secreta dagli adipociti di EAT, ma mai presente in nessun altro tessuto adiposo, sia sottocutaneo sia viscerale [58].

4.3 LE GRELINE

La Grelina è un ormone peptidico costituito da 28 aminoacidi, sintetizzato prevalentemente a livello dello stomaco e del duodeno. Sebbene sia stata identificata originariamente come induttore della secrezione dell'ormone della crescita, essa rientra tra i fattori periferici implicati nella segnalazione al SNC delle variazioni a breve termine del bilancio energetico e svolge funzione oressigena. Sembra, infatti, che un aumento dei livelli circolanti di quest'ormone si realizzi nei periodi immediatamente precedenti i pasti e favorisca l'inizio del consumo di cibo. Al contrario, dopo l'ingestione di cibo, i livelli circolanti di Grelina si riducono drasticamente [59].

La Grelina è attivata dall'acilazione a livello del residuo di serina del gruppo octanoilico ed è stato ipotizzato che la Grelina acilata o acetilata (A-Ghr) sia l'unica forma attiva dell'ormone in grado di svolgere il proprio effetto oressizzante [59; 60]. La Grelina non acetilata o desacetilata è la forma circolante più abbondante e, sebbene manchi di una funzione neuroendocrina diretta, è in grado di legare alcuni sottotipi di recettori [59]. Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che la Grelina, ormone "della fame" noto nel regolare l'appetito, sia in grado di proteggere i muscoli scheletrici e il cuore dal danno ischemico. Le funzioni biologiche dell'isoforma non acetilata sono, tuttavia, sconosciute [61].

Recenti studi hanno dimostrato che la Grelina sembrerebbe agire sull'attività cardiovascolare in entrambi gli stati fisiologici e fisiopatologici ormone della crescita (GH)-indipendenti [62]. E' stato infatti dimostrato che la Grelina ha capacità vasodilatatorie con conseguente diminuzione della pressione arteriosa media, senza cambiamenti nella frequenza cardiaca in soggetti sani. La Grelina mostra anche altri effetti emodinamici benefici, quali l'aumento della gittata cardiaca e la riduzione del post-carico cardiaco [63]. Il meccanismo alla base degli effetti protettivi della Grelina nell'insufficienza cardiaca non è chiaro, anche se un meccanismo ipotizzabile potrebbe essere la sua capacità di inibire l'apoptosi dei cardiomiociti indotta dall'Angiotensina II, in seguito a *downregulation* del recettore dell'Angiotensina I come suggerito di recente [64]. La limitazione della perdita di muscolo cardiaco in seguito ad inibizione dell'apoptosi dei cardiomiociti potrebbe avere implicazioni per il trattamento dell'insufficienza cardiaca.

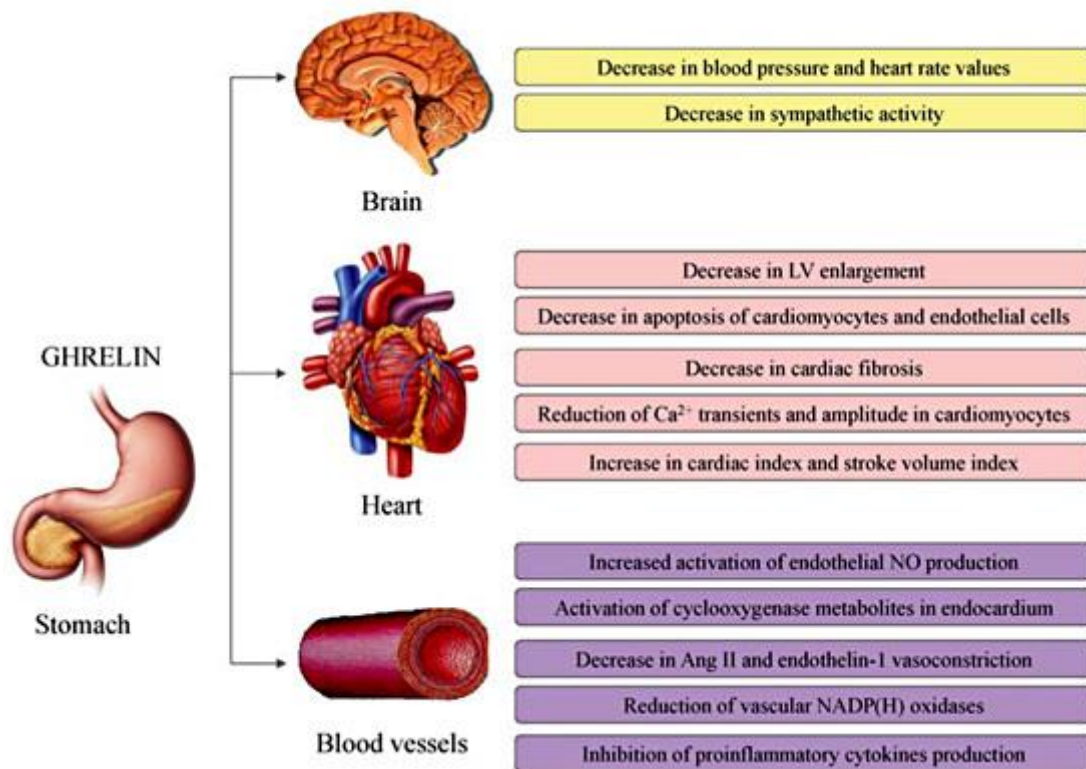


Figura 5. Grelina ed omeostasi cardiovascolare.

https://www.researchgate.net/figure/261254994_fig1_Figure-4-Central-and-peripheral-actions-of-ghrelin-on-the-control-of-cardiovascular.

La disfunzione endoteliale, infatti, è il primo evento del processo aterosclerotico. I pazienti con diabete e obesità sono caratterizzati da un endotelio disfunzionale e ridotta biodisponibilità di ossido nitrico. Alcuni ricercatori suggeriscono che la Grelina possa avere effetti benefici sull'endotelio [65].

E' stato inoltre dimostrato che la Grelina sia in grado di invertire la disfunzione endoteliale nei pazienti con sindrome metabolica, aumentando le produzioni di ossido nitrico. Pertanto, interventi di correzione dello stile di vita, come la perdita di peso ed esercizio fisico, possono mediare effetti vascolari vantaggiosi attraverso l'aumento dei livelli di Grelina plasmatica [66].

Infine, la Grelina sembra avere effetti protettivi diretti sui cardiomiociti contro l'ischemia. È' interessante notare che la Grelina non acetilata, per quanto apparentemente priva di attività endocrina, sia in grado di esercitare effetti cardiovascolari e antiproliferativi [67].

SCOPO DEL LAVORO

Lo studio vuole valutare l'efficacia di un intervento educativo di gruppo (trattamento B) in un campione di soggetti con diagnosi di sovrappeso e obesità ($BMI > 24,9 \text{ kg/m}^2$) che sono incorsi in un primo episodio di infarto miocardico acuto (sia STEMI sia NSTEMI), confrontato con l'approccio dietoterapico prescrittivo classico (trattamento A).

L'*outcome* primario dello studio è la riduzione del 5-10% del peso corporeo tra il sesto e il dodicesimo mese dall'inizio del trattamento.

Gli *outcome* secondari invece sono i seguenti:

- l'identificazione in prevenzione secondaria di nuovi biomarcatori periferici con significato prognostico-predittivo, da utilizzare in prevenzione primaria.
- l'identificazione in prevenzione secondaria di un marcatore periferico per il grasso epicardico che correli con lo spessore di EAT valutato ecocardiograficamente, da inserire eventualmente nella *routine* clinica quale marcatore prognostico-predittivo di rischio cardiovascolare obesità viscerale-correlato.

MATERIALE E METODI

5. POPOLAZIONE

Da Novembre 2013 a Settembre 2015 sono stati arruolati 90 pazienti. Il tasso di arruolamento è risultato più difficoltoso del previsto, pertanto si è optato per l'arruolamento nello studio anche dei soggetti che dovevano seguire un programma riabilitativo dopo la dimissione dal reparto di Cardiologia della Fondazione I.R.C.C.S Policlinico San Matteo di Pavia. Due volte alla settimana è stata prestata consulenza presso il suddetto reparto, dove venivano prontamente segnalati i nuovi ingressi per IMA che soddisfacevano i criteri di inclusione; veniva presentata al paziente l'opportunità di essere seguito per 12 mesi presso l'Ambulatorio di Dietologia della medesima clinica mediante uno dei due differenti trattamenti. Veniva inoltre consegnato un opuscolo informativo sull'obesità, e dopo aver ottenuto il consenso informato scritto, i pazienti venivano randomizzati ad uno dei trattamenti dietoterapici A o B. Di tutti i pazienti arruolati, è stata raccolta l'anamnesi alimentare, con l'aiuto delle illustrazioni di riferimento dell'Atlante Alimentare dell'Istituto Scotti-Bassani, revisione del 2010 [68].

Nei pazienti diabetici noti o di primo riscontro al momento del ricovero per IMA è stata somministrata terapia insulinica per infusione continua in fase acuta, in UTIC, per ottenere glicemie comprese fra 140-180 mg/dl. Alla dimissione, veniva assegnato il trattamento farmacologico adeguato per un buon controllo glicemico, evitando il più possibile le ipoglicemie, con obiettivo a più lungo termine di un valore di HbA1c < 7%; se necessario, la terapia veniva impostata dallo specialista Diabetologo, altrimenti il paziente era trattato con i dosaggi adeguati di metformina, o metformina + insulina basale o metformina + sitagliptin o solamente trattamento insulinico con schema *basal bolus*.

Tutti i soggetti, indipendentemente dal trattamento, sono stati poi rivisti a tre, sei e 12 mesi dall'inizio di entrambi i trattamenti.

5.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio clinico controllato randomizzato (RCT), aperto, a gruppi paralleli, longitudinale, prospettico. I dati analizzati e discussi nel presente progetto di Dottorato sono stati estrapolati dallo studio clinico "*Diet Therapy Versus Prescriptive Educational Group Intervention in Overweight/Obese Patients at First Episode of AMI: a Randomized Controlled Trial*" approvato dal Comitato Etico della Fondazione I.R.C.C.S Policlinico San Matteo di Pavia e registrato in *Clinical Trial.gov* (protocollo n. NCT02323802).

I soggetti arruolati sono stati randomizzati ad uno dei seguenti trattamenti:

- Trattamento standard di dietoterapia prescrittiva (A).
- Intervento educativo di gruppo (B).

5.2 CRITERI DI INCLUSIONE

Sono stati inclusi nello studio i soggetti di entrambi i sessi e di età ≥ 18 anni consecutivamente ricoverati presso il reparto di Cardiologia della Fondazione I.R.C.C.S Policlinico San Matteo di Pavia, al primo episodio di IMA STEMI o NSTEMI, con BMI superiore a 24,9 kg/m².

5.3 CRITERI DI ESCLUSIONE

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano all'arruolamento le seguenti caratteristiche:

- Soggetti che non potevano prestare il consenso informato (perché analfabeti o con importante barriera linguistica o con gravi deficit/decadimenti cognitivi).
- Soggetti con malattie e/o danni d'organo tali da risultare invalidanti.
- Soggetti portatori di neoplasie in fase attiva.
- Soggetti che avevano presentato in acuto complicanze aritmiche e/o scompenso cardiaco.
- Soggetti portatori di disturbi psichiatrici severi diagnosticati da DSM V-TR [69].

5.4 METODOLOGIA OPERATIVA

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti alle seguenti indagini cliniche a un mese dall'evento ischemico acuto, e a sei e 12 mesi dall'inizio del trattamento dietoterapico:

- **valutazioni antropometriche**: peso, altezza, BMI, circonferenza collo, circonferenza addome;
- **valutazioni bioimpedenziometriche**: valore percentuale e corrispettivo in kg di massa grassa (FAT) mediante bioimpedenziometro OMRON BF 302 e relativa massa magra (FFM) in kg;
- **valutazioni biochimiche sperimentali**: dosaggio plasmatico di *biomarkers* (Chemerina, Serghicina e Grelina) mediante kit ELISA;

- valutazione dello spessore di EAT secondo la tecnica di Iacobellis e collaboratori mediante ecocardiografo *SonoSite Titan machine, 2.5 MHz variable-frequency transducer*.

Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazioni ematochimiche e cliniche di *routine* (esami ematochimici classici, Pressione Arteriosa Sistolica (PAS) e Diastolica (PAD), frequenza cardiaca, ECG ed indagine ecocardiografica).

5.5 TRATTAMENTI

Per entrambi i trattamenti (dietoterapia prescrittiva e intervento educativo di gruppo), il calcolo del metabolismo basale è stato effettuato avvalendosi delle tabelle dei LARN [28, 29], con la correzione per il peso ideale per l'obesità grave (viene considerato ideale il peso che corrisponde ad un BMI di 22,5 kg/m²).

In entrambi i trattamenti gli obiettivi alimentari indicati al paziente prevedevano la riduzione calorica (pari a 500-600 calorie in difetto rispetto al fabbisogno giornaliero stimato sulla base dei LARN) e un ridotto apporto di lipidi, che non superava il 30% delle calorie totali introdotte, con un apporto di grassi saturi non superiore al 7-9% [70].

I pazienti che avevano dato il loro consenso scritto e che soddisfacevano le caratteristiche di inclusione sono stati randomizzati ad uno dei due trattamenti:

- Trattamento *standard* di dietoterapia prescrittiva (A): oltre alla consegna di materiale informativo sull'obesità, al paziente è stato restituito un piano dietetico prescrittivo personalizzato con controllo individuale ambulatoriale al terzo, al sesto mese e al dodicesimo mese dall'inizio dello stesso.
- Intervento educativo di gruppo (B), ispirato alla CBT: prevedeva la consegna del materiale informativo e l'inserimento in gruppi con cadenza settimanale per i primi tre incontri; successivamente, sono stati organizzati altri tre incontri, al terzo, al sesto e al dodicesimo mese dall'inizio del trattamento. Gli incontri sono stati articolati in modo tale da educare il paziente all'automonitoraggio dell'alimentazione, dell'attività fisica e all'apprendimento di tecniche per il controllo degli stimoli e la gestione delle situazioni ad alto rischio. Pertanto, il paziente aveva un ruolo attivo e partecipa nel processo di cambiamento dello stile di vita.

5.6 VALUTAZIONI BIOCHIMICHE SPERIMENTALI: TECNICA ELISA

I livelli di espressione plasmatica di Chemerina e Serglicina sono stati misurati mediante saggio ELISA (*Human Chemerin Elisa Kit, DBA; ELISA KIT for Serglycin, DBA*); le Greline invece sono state dosate mediante EIA Kit (*Acylated/Unacylated Ghrelin Express EIA Kit, Bertin Pharma*).

5.6.1 CHEMERINA

In breve, un volume opportunamente tarato di antigeni Chemerina, (approssimativamente dell'ordine di 100ng/mL) e aliquote dei campioni da testare (il cui volume è stato calcolato sulla base del contenuto proteico stimato) sono stati posti in una piastra *96-wells*, in presenza di 100 µL di "*Coating Buffer*" ed incubati per 2 ore e 30 minuti. Dopo aver lavato i pozzetti per 5 volte mediante *1X Wash Solution*, 100 µL di anticorpo biotinilato diretto contro il peptide Chemerina sono stati aggiunti ad una concentrazione approssimativa di 50 ng/mL in ciascun pozzetto ed incubati un'ora a temperatura ambiente per massimizzare l'efficacia del legame. Successivamente, dopo gli opportuni lavaggi, 100 µL di Streptavidina sono stati aggiunti in ciascun pozzetto ed incubati per 45 minuti a temperatura ambiente. La piastra è stata lavata, e 100 µL di "*TMB Substrate Solution*" sono stati aggiunti per iniziare la reazione colorimetrica; successivamente, i campioni sono stati incubati per 30 minuti a temperatura ambiente in camera oscura. Infine, sono stati aggiunti per ciascun pozzetto 50 µL di "*Stop Solution*": l'assorbanza è stata misurata immediatamente a 450 nm mediante spettrofotometria. I dati relativi ai livelli di produzione di Chemerina sono stati espressi in ng/mL.

5.6.2 SERGLICINA

In breve, un volume opportunamente tarato di antigeni Serglicina, (approssimativamente dell'ordine di 100ng/mL) e aliquote dei campioni da testare (il cui volume è stato calcolato sulla base del contenuto proteico stimato) sono stati posti in una piastra *96-wells*, in presenza di 100 µL di "*Coating Buffer*" ed incubati per un'ora ad una temperatura di 37° C. Dopo aver aspirato il contenuto di ciascun pozzetto, 100 µL di "*Detection Reagent A*" sono stati aggiunti in ciascun pozzetto ed incubati per un'ora a 37° C per massimizzare l'efficacia del legame. Successivamente, dopo aver aspirato la soluzione precedente, 100 µL di "*Detection Reagent B*" sono stati aggiunti in ciascun pozzetto ed incubati per 30 minuti a 37° C. La piastra è stata lavata, e 90 µL di "*Substrate Solution*" sono stati aggiunti per iniziare la reazione colorimetrica; successivamente, i campioni sono stati incubati per 15-25 minuti a 37° C. Infine, sono stati aggiunti per ciascun pozzetto 50 µL di "*Stop Solution*":

l'assorbanza è stata misurata immediatamente a 450 nm mediante spettrofotometria. I dati relativi ai livelli di produzione di Serglycina, sono stati espressi in ng/mL.

5.6.3 GRELINA ACETILATA/DESACETILATA

In breve, un volume opportunamente tarato di antigeni Grelina Acetilata/Desacetilata, (approssimativamente dell'ordine di 100ng/mL) e aliquote dei campioni da testare (il cui volume è stato calcolato sulla base del contenuto proteico stimato) sono stati posti in una piastra 96-wells precedentemente lavata per 5 volte con 300 µL/pozzetto di "Wash Buffer", in presenza di 100 µL di "Non Specific Binding" ed incubati per un'ora a temperatura ambiente. Dopo aver lavato per 5 volte la piastra mediante "Wash Buffer", 100 µL di "Ellman's Reagent" sono stati aggiunti in ciascun pozzetto ed incubati coperti ed in agitazione per massimizzare l'efficacia del legame. L'assorbanza è stata misurata dopo 30 minuti a 405-414 nm mediante spettrofotometria. I dati relativi ai livelli di produzione di Grelina Acetilata/Desacetilata, sono stati espressi in pg/mL.

5.7 VALUTAZIONE DELLO SPESSORE DI EAT

Lo spessore di EAT è stato valutato mediante indagine ecocardiografica, secondo la tecnica descritta da Iacobellis G. e collaboratori [34; 36]. La tecnica prevede la misurazione dello spessore dello spazio eco-privo tra la porzione esterna del miocardio e lo strato viscerale del pericardio, perpendicolarmente alla parete libera del ventricolo destro in telesistole, utilizzando una proiezione ecografica (mediante *SonoSite Titan machine, 2.5 MHz variable-frequency transducer*) transtoracica parasternale sinistra in asse lungo e in asse corto. Le misurazioni sono state eseguite sia in B-MODE che in M-MODE. Iacobellis G. e collaboratori hanno dimostrato una eccellente affidabilità della tecnica, se confrontata con altre metodologie per la valutazione di EAT, quali la Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica Nucleare. Tale metodica ha dimostrato inoltre numerosi vantaggi, *in primis* il suo basso costo e la sua facile accessibilità (eseguibile ambulatorialmente), nonché la sua rapida applicabilità e riproducibilità. La scelta del ventricolo destro in quanto sede preferita per il punto di repere è dettata dalle seguenti ragioni: qui si riscontra il valore più alto per lo spessore di EAT (che oscilla tra un minimo di 1 mm ad un massimo di circa 23 mm); in oltre, le finestre di misurazione parasternali in asse lungo e in asse corto consentono una più accurata misurazione dello spessore; infine, l'ipertrofia del ventricolo destro (se presente) non interferisce con la misurazione di EAT [34; 36].

5.8 METODI DI ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta in collaborazione con il Servizio di Biometria ed Epidemiologia Clinica della Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo di Pavia.

I dati quantitativi sono stati sintetizzati con media e deviazione standard in quanto normalmente distribuiti (Saphiro-Wilk test). Le variabili qualitative sono state invece descritte come conteggi e percentuali.

Per le variabili quantitative le differenze tra due gruppi indipendenti sono state valutate con test *t di student* per dati indipendenti, mentre la differenza tra dati ripetuti in due tempi differenti su stessi soggetti è stata valutata mediante il *test t di student* per dati appaiati; nel caso di variabili qualitative sono stati utilizzati, rispettivamente, il *test chi quadrato* (o il test esatto di *Fisher*, nel caso di frequenze inferiori a 5) o il *test di McNamara*.

Le differenze nel tempo tra ed entro i bracci di trattamento, sono state esplorate con metodi di regressione multipla per dati ripetuti nel tempo.

Tutti i test sono a due code e il limite di significatività scelto è stato quello usuale del 5% ($p < 0,05$).

Le analisi sono state effettuate con il *software* STATA (versione 14; *Stata Corporation, College Station, 2015, Texas, USA*).

RISULTATI

Nella Tabella 1 sono riportate le caratteristiche generali della popolazione arruolata. Durante le consulenze prestate presso la Cardiologia-Degenze della Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo di Pavia, sono stati reclutati nello studio 90 pazienti affetti da un primo episodio di IMA: di questi, 40 soggetti (44,4%) presentavano sopraslivellamento del tratto ST e 50 (55,6%) invece avevano diagnosi di NSTEMI. Il 50% (n = 45) dei pazienti risultava in sovrappeso, il restante 50% era affetto da obesità, con un rapporto maschi/femmine pari a 5:1. Al trattamento dietoterapico prescrittivo (A) sono stati randomizzati 48 pazienti, mentre 42 soggetti sono stati arruolati al trattamento educativo di gruppo (B): di questi, rispettivamente 44 pazienti del trattamento A e 40 del trattamento B si sono presentati alla prima visita dietologica. In generale, il 48,8% dei pazienti arruolati, a prescindere dall'intervento, è risultato iperteso, il 44,4% mostrava un quadro di dislipidemia e il 23,3% era affetto da Diabete Mellito tipo 2.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche della popolazione generale.

VARIABILE n (%)	
Tipo di IMA:	
-STEMI	40 (44,4%)
-NSTEMI	50 (55,6%)
BMI o Body Mass Index (kg/m²):	
-Sovrappeso (25≤BMI≤29,9)	45 (50,00%)
-Obesità (BMI≥30)	45 (50,00%)
Sesso:	
-M	75 (67,5%)
-F	15 (13,5%)
Tipo di trattamento:	
-A (trattamento standard) di cui:	
Sovrappeso	23 (47,9%)
Obesi	21 (44,7%)
-B (intervento di gruppo) di cui:	
Sovrappeso	22 (52,38%)
Obesi	18 (42,85%)
Comorbidità:	
-Dislipidemie	40 (44,4%)
-Diabete Mellito	21 (23,3%)
-Ipertensione	44 (48,8%)
-Vasculopatie	7 (7,7%)
-Neoplasie	4 (4,4%)
-Pneumopatie	3 (3,3%)
-Patologie tiroidee	3 (3,3%)
-Epatopatie	3 (3,3%)
-Patologie autoimmuni	1 (1,1%)
-Insufficienza renale	5 (5,5%)
-Patologie neurologiche	1 (1,1%)

Nella Tabella 2 sono invece riportate le principali caratteristiche antropometriche, bioimpedenziometriche e cliniche della popolazione generale e di entrambi i sottogruppi di randomizzazione A e B al momento dell'arruolamento. Come appare chiaramente dall'analisi dei dati riportati in tabella, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i pazienti arruolati al trattamento A e quelli randomizzati al trattamento B, ad eccezione dell'età e della Pressione Diastolica (PAD). Infatti, i soggetti del sottogruppo B sono risultati significativamente più giovani rispetto ai pazienti del gruppo A (età media di B vs età media di A: $58,95 \pm 9,94$ anni vs $61,29 \pm 10,33$ anni rispettivamente, $p \text{ value} = 0,04$), con valori pressori diastolici inferiori per i soggetti del gruppo B rispetto ad A (PAD di A vs PAD di B: $75,15 \pm 12,35$ mmHg in A vs $71,95 \pm 11,64$ mmHg in B, $p \text{ value} = 0,03$).

Tabella 2. Caratteristiche antropometriche, bioimpedenziometriche e cliniche della popolazione generale e di entrambi i sottogruppi di randomizzazione A e B al momento dell'arruolamento.

VARIABILE media (sd)	TOT (n = 90)	A (n = 48)	B (n = 42)	p value
Età in anni	61,29 (10,33)	63,34 (10,34)	58,95 (9,94)	0,04 *
Altezza in m	1,68 (0,1)	1,67 (0,1)	1,68 (0,09)	0,81
Peso in kg	86,65 (13,69)	86,16 (13,42)	87,18 (14,13)	0,73
BMI in kg/m ²	30,78 (4,05)	30,7 (3,95)	30,87 (4,20)	0,84
Ø collo in cm	41,16 (2,86)	40,91 (2,54)	41,44 (3,20)	0,46
Ø addome in cm	108,12 (11,21)	107,6 (9,78)	108,69 (12,73)	0,69
FAT in %	32,35 (6,42)	32,45 (6,92)	32,24 (5,94)	0,89
FAT in kg	28,06 (7,57)	27,48 (7,32)	28,69 (7,91)	0,52
FFM in kg	58,58 (10,75)	57,37 (11,06)	59,90 (10,41)	0,34
PAS in mmHg	127,14 (18,48)	130,31 (20,07)	123,54 (16,00)	0,10
PAD in mmHg	75,15 (12,35)	77,98 (12,40)	71,95 (11,64)	0,03 *
Glicemia in mg/dl	129,56 (49,02)	121,73 (41,10)	138,50 (55,91)	0,10
Col. Tot in mg/dl	190,83 (45,02)	194,73 (42,21)	186,38 (48,15)	0,38
HDL in mg/dl	38,61 (9,53)	39,92 (10,31)	37,12 (8,43)	0,16
LDL in mg/dl	121,17 (36,28)	121,69 (38,97)	120,58 (33,41)	0,87
Trigliceridi in mg/dl	143,1 (93,66)	142,27 (83,85)	144,10 (104,78)	0,93
EAT-TS in cm	0,63 (0,14)	0,60 (0,14)	0,69 (0,13)	0,11

Nelle Tabelle 3 e 4 sono riportate le principali caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati ai trattamenti A e B, rispettivamente: le valutazioni sono state eseguite per entrambi i sottogruppi ad un mese (T1) dall'evento ischemico, a sei (T6) e a 12 mesi (T12) dall'inizio dell'intervento nutrizionale. Come emerge dall'analisi statistica, sia la dietoterapia prescrittiva (A) sia l'intervento educativo di gruppo (B) sono risultati efficaci in termini di perdita di peso a sei mesi cioè nel breve termine,

sebbene l'entità di dimagrimento sia risultata statisticamente significativa solo per il trattamento B (in A, peso in kg a T1 vs T6: $86,16 \pm 13,42$ vs $83,72 \pm 11,49$ con p value = 0,137; in B: peso in kg a T1 vs T6: $87,18 \pm 14,13$ vs $82,92 \pm 12,88$ con p value = 0,026). Tuttavia, solo i pazienti randomizzati al trattamento B hanno continuato a perdere peso e a mantenere il peso perso a lungo termine, ovvero a un anno dall'inizio dell'intervento nutrizionale (in A, peso in kg a T1 vs T12: $86,16 \pm 13,42$ vs $86,65 \pm 14,35$ con p value = 0,857; in B: peso in kg a T1 vs T12: $87,18 \pm 14,13$ vs $81,54 \pm 8,81$ con p value = 0,022). Di conseguenza, solo per i soggetti arruolati all'intervento educativo di gruppo si osserva un miglioramento nel tempo della composizione corporea, soprattutto in termine di FAT e circonferenza addominale. Per quanto riguarda EAT invece, sebbene diminuisca nel tempo in entrambi i trattamenti nutrizionali, tale riduzione risulta essere statisticamente significativa sia nel breve che nel lungo termine solo per i soggetti randomizzati al trattamento B (in A, EAT-TS in cm a T1 vs T6: $0,60 \pm 0,14$ vs $0,57 \pm 0,12$ con p value = 0,341; in B: EAT-TS in cm a T1 vs T6: $0,69 \pm 0,13$ vs $0,56 \pm 0,11$ con p value = 0,026; in A, EAT-TS in cm a T1 vs T12: $0,60 \pm 0,14$ vs $0,53 \pm 0,09$ con p value = 0,128; in B: EAT-TS in cm a T1 vs T12: $0,69 \pm 0,13$ vs $0,48 \pm 0,13$ con p value = 0,015).

Tabella 3. Caratteristiche cliniche dei pazienti randomizzati al trattamento A a un mese dall'IMA, a sei e a 12 mesi dall'inizio dell'intervento di dietoterapia prescrittiva.

VARIABILE media (sd)	TRATTAMENTO A			p value (T1 vs T6)	p value (T6 vs T12)
	T1 (n = 48)	T6 (n = 30)	T12 (n = 18)		
Peso in kg	86,16 (13,42)	83,72 (11,49)	86,65 (14,35)	0,137	0,857
BMI in kg/m ²	30,70 (3,95)	29,43 (2,99)	30,52 (4,00)	0,026*	0,834
Ø collo in cm	40,91 (2,54)	40,47 (2,24)	40,81 (2,55)	0,167	0,811
Ø addome in cm	107,60 (9,78)	104,80 (7,37)	106,83 (9,46)	0,027*	0,701
FAT in %	32,45 (6,92)	31,05 (6,27)	32,61 (7,57)	0,083	0,896
FAT in kg	27,48 (7,32)	26,02 (5,65)	28,22 (7,62)	0,116	0,603
FFM in kg	57,37 (11,06)	58,09 (10,02)	57,28 (10,61)	0,540	0,691
EAT-TS in cm	0,60 (0,14)	0,57 (0,12)	0,53 (0,09)	0,341	0,128

Tabella 4. Caratteristiche cliniche dei pazienti randomizzati al trattamento B a un mese dall'IMA, a sei e a 12 mesi dall'inizio dell'intervento educativo di gruppo.

VARIABILE media (sd)	TRATTAMENTO B			p value (T1 vs T6)	p value (T6 vs T12)
	T1 (n = 42)	T6 (n = 26)	T12 (n = 17)		
Peso in kg	87,18 (14,13)	82,92 (12,88)	81,54 (8,81)	0,026*	0,022*
BMI in kg/m ²	30,87 (4,20)	29,96 (3,80)	29,32 (3,47)	0,117	0,060
Ø collo in cm	41,44 (3,20)	40,44 (2,35)	41,20 (1,97)	0,048*	0,750
Ø addome in cm	108,69 (12,73)	102,44 (10,63)	100,47 (8,44)	0,002**	0,001**
FAT in %	32,24 (5,94)	31,42 (7,25)	28,84 (6,94)	0,307	0,008**
FAT in kg	28,69 (7,91)	26,17 (7,65)	23,71 (7,00)	0,018*	0,002**
FFM in kg	59,90 (10,41)	56,94 (9,90)	58,08 (6,90)	0,022*	0,302
EAT-TS in cm	0,69 (0,13)	0,56 (0,11)	0,48 (0,13)	0,026*	0,015*

Nelle Tabelle 5 e 6 sono riportate le variazioni temporali (esprese in medie e percentuali) dei parametri clinici valutati tra T1 e T6 e tra T1 e T12 per i pazienti arruolati ai trattamenti A e B, rispettivamente. Come già evidente nelle Tabelle 3 e 4, sia la dietoterapia prescrittiva (A) sia l'intervento educativo di gruppo (B) si sono dimostrati mediamente efficaci in termini di perdita di peso a sei mesi dall'inizio dell'intervento nutrizionale (in A, Δ peso T1-T6: -2,83%; in B, Δ peso T1-T6: -4,89%). Tuttavia, nel lungo termine i pazienti arruolati al trattamento A hanno ripreso tutto il peso perso, mentre i soggetti randomizzati al trattamento B hanno continuato a dimagrire (in A, Δ peso T1-T12: +3,50%; in B, Δ peso T1-T12: -6,45%). Anche la composizione corporea risulta notevolmente diversa a T12 nei pazienti randomizzati in A rispetto a quelli in B, con una riduzione della massa grassa (FAT) a T12 solo per i soggetti che hanno ricevuto l'intervento educativo di gruppo (in A, Δ % FAT T1-T12: +0,49%; in B, Δ % FAT T1-T12: -10,54%). Per quanto riguarda lo spessore di EAT, entrambi i trattamenti si sono dimostrati efficaci sia nel breve sia nel lungo termine, nonostante i risultati ottenuti nei pazienti randomizzati al trattamento B siano evidentemente più marcati (in A, Δ EAT-TS T1-T6: -5,00%; in B, Δ EAT-TS T1-T6: -18,84%; in A, Δ EAT-TS T1-T12: -11,67%; in B, Δ EAT-TS T1-T6: -30,43%).

Tabella 5. Variazioni temporali (esprese in medie e percentuali) dei parametri clinici valutati tra T1 e T6 e tra T1 e T12 per i pazienti arruolati al trattamento A.

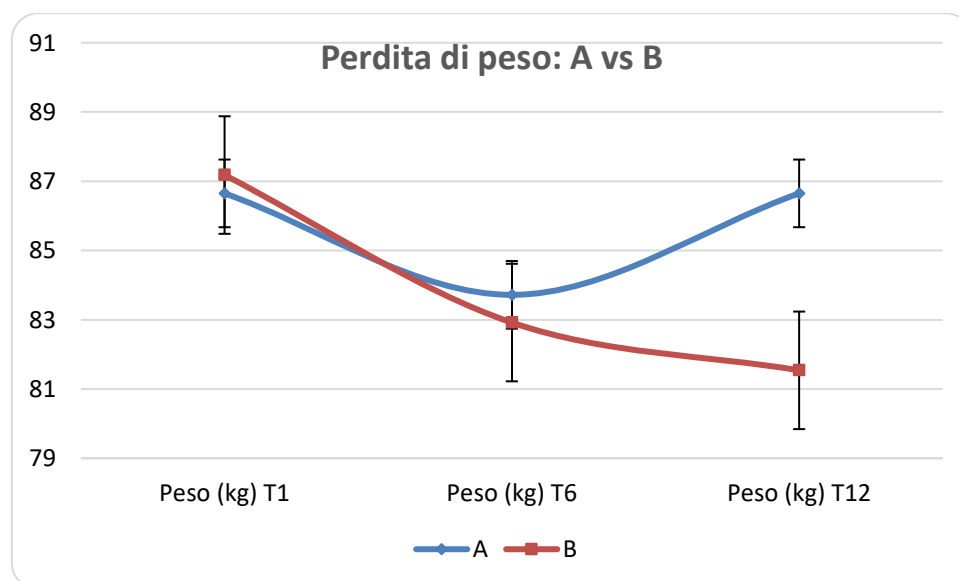
TRATTAMENTO A		
PARAMETRI	Delta T1-T6	Delta T1-T12
Peso in kg	-2,44 (-2,83%)	+0,49 (+3,50%)
BMI in kg/m ²	-1,27 (-4,14%)	-0,18 (-0,57%)
Ø collo in cm	-0,44 (-1,07%)	-0,10 (-0,24%)
Ø addome in cm	-2,80 (-2,60%)	-0,77 (-0,71%)
FAT in %	-1,40 (-4,31%)	+0,16 (+0,49%)
FAT in kg	-1,46 (-5,31%)	+0,74 (+2,69%)
FFM in kg	+0,72 (+1,25%)	-0,09 (-0,16%)
EAT-TS in cm	-0,03 (-5,00%)	-0,07 (-11,67%)

Tabella 6. Variazioni temporali (esprese in medie e percentuali) dei parametri clinici valutati tra T1 e T6 e tra T1 e T12 per i pazienti arruolati al trattamento B.

TRATTAMENTO B		
PARAMETRI	Delta T1-T6	Delta T1-T12
Peso in kg	-4,26 (-4,89%)	-5,64 (-6,45%)
BMI in kg/m ²	-0,91 (-2,95%)	-1,55 (-5,02%)
Ø collo in cm	-1,00 (-2,41%)	-0,24 (-0,56%)
Ø addome in cm	-6,25 (-5,75%)	-8,22 (-7,56%)
FAT in %	-0,82 (-2,54%)	-3,40 (-10,54%)
FAT in kg	-2,52 (-8,78%)	-4,98 (-17,36%)
FFM in kg	-2,96 (-4,94%)	-1,82 (-3,04%)
EAT-TS in cm	-0,13 (-18,84%)	-0,21 (-30,43%)

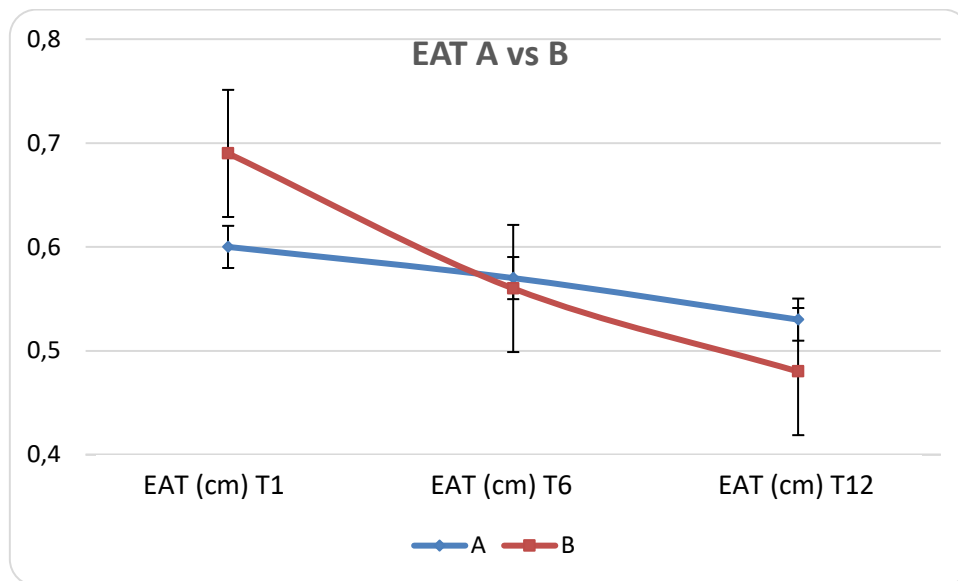
Nel Grafico 1 è ben evidente l'andamento temporale del peso per i pazienti arruolati ai due trattamenti nutrizionali. Come già precedentemente descritto e riportato in tabella, entrambi i trattamenti si sono dimostrati efficaci nella perdita di peso a breve termine: ciò è evidente nel grafico sottostante, dove è ben visibile un andamento pressoché sovrapponibile del peso tra T1 e T6 sia per i pazienti arruolati al sottogruppo A sia per i soggetti randomizzati in B. Tuttavia, al sesto mese si osserva una inversione di tendenza in termini di variazione del peso corporeo: mentre i pazienti del sottogruppo B continuano a dimagrire, i soggetti arruolati in A recuperano tra T6 e T12 tutto il peso che avevano perso nei primi sei mesi di intervento nutrizionale.

Grafico 1. Andamento temporale del peso corporeo nel trattamento A vs B.



Nel Grafico 2 invece è stato rappresentato l'andamento temporale dello spessore di EAT per entrambi i trattamenti. Come già evidenziato dalle medie riportate nelle tabelle precedenti, è chiaro che entrambi gli interventi nutrizionali si siano dimostrati efficaci in termini di riduzione dello spessore di grasso epicardico: tuttavia, i pazienti randomizzati all'intervento educativo di gruppo (B) mostrano una diminuzione marcatamente più rilevante rispetto ai soggetti randomizzati alla dietoterapia prescrittiva (A).

Grafico 2. Andamento temporale dello spessore di EAT in A vs B.



Nella Tabella 7 invece sono riportati i valori medi (e le rispettive deviazioni standard) dei biomarcatori sperimentali Chemerina, Serglicina, Greline Acetilata e Desacetilata dosati a livello plasmatico mediante saggio ELISA, rispettivamente a un mese (T1) dall'IMA, a sei (T6) e a 12 mesi (T12) dall'inizio degli interventi dietoterapici, a prescindere dal trattamento nutrizionale. Come emerge dall'analisi statistica, non si osservano differenze statisticamente significative tra i livelli di espressione di Chemerina tra T1 e T6 ($p\ value = 0,097$); tuttavia i livelli plasmatici di Chemerina diminuiscono significativamente a T12 ($p\ value = 0,001$). Per quanto riguarda la Serglicina invece, i livelli plasmatici si riducono significativamente nel tempo ($p\ value\ a\ T6 = 0,036$; $p\ value\ a\ T12 < 0,0001$). Per le Greline l'andamento è molto simile a quanto osservato per l'adipocitochina Chemerina: sia la Greline Acetilata che l'isoforma Desacetilata mostrano concentrazioni plasmatiche pressoché invariate tra T1 e T6 (Greline Acetilata: $p\ value = 0,227$; Greline Desacetilata: $p\ value = 0,958$). Tuttavia, in entrambe le isoforme si osserva una diminuzione statisticamente significativa dei livelli plasmatici a T12 (Greline Acetilata: $p\ value = 0,012$; Greline Desacetilata: $p\ value < 0,0001$).

Tabella 7. Livelli plasmatici di Chemerina, Serglicina e Greline Acetilata e Desacetilata a 1 mese (T1) dall'IMA, a sei (T6) e a 12 mesi (T12) dall'inizio dell'intervento nutrizionale.

VARIABILE media (sd)	VARIABILI BIOCHIMICHE SPERIMENTALI				
	T1	T6	T12	p value (T1 vs T6)	p value (T6 vs T12)
Chemerina in ng/ml	350,97 (118,00)	375,81 (144,49)	266,03 (31,80)	0,097	0,001 **
Serglicina in ng/ml	364,69 (183,71)	321,00 (158,15)	197,16 (56,47)	0,036 *	< 0,0001 ***
Greline Acetilata in pg/ml	63,30 (30,90)	56,20 (28,20)	39,96 (25,46)	0,227	0,012 *
Greline Desacetilata in pg/ml	317,77 (382,19)	350,74 (445,71)	96,81 (73,44)	0,958	< 0,0001 ***

Nella Tabella 8 sono riportate le medie (e le rispettive deviazioni standard) dei livelli plasmatici di Serglicina e dello spessore di EAT misurati a un mese (T1) dall'IMA, a sei (T6) e a 12 (T12) mesi dall'inizio dell'intervento nutrizionale. Per ogni *endpoint* temporale sono stati riportati i coefficienti di correlazione e le rispettive significatività statistiche tra le concentrazioni ematiche periferiche di Serglicina e lo spessore di grasso epicardico. Come emerge dall'analisi statistica, esiste una correlazione temporale tra i livelli plasmatici di Serglicina e l'estensione di EAT (*p value* T6 = 0,023; *p value* T12 = 0,002; *p value* andamento temporale = 0,003).

Tabella 8. Livelli plasmatici di Serglicina e spessore di EAT misurati a un mese (T1) dall'IMA, a sei (T6) e a 12 (T12) mesi dall'inizio dell'intervento nutrizionale.

VARIABILE media (sd)	CORRELAZIONE TRA SERGLICINA E EAT-TS			p value (T1 vs T6)	p value (T1 vs T12)	p value tot
	T1	T6	T12			
Serglicina in ng/ml	364,69 (183,71)	321,00 (158,15)	197,16 (56,47)			
EAT-TS in cm	0,63 (0,14)	0,56 (0,11)	0,51 (0,11)			
Coeff. correlazione	0,51	0,20	0,40	0,023 *	0,002 **	0,003 **

DISCUSSIONE

La prevalenza dell'obesità sta crescendo in modo sostanziale sia nei Paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo. L'eccesso ponderale ha acquisito caratteristiche epidemiche e globali (*pandemia della obesità*): di fatti, l'impatto dell'aumento di peso corporeo su morbilità e mortalità è così elevato che l'obesità è oggi considerata una dei maggiori problemi per la salute pubblica generale [1]. Mentre la soluzione terapeutica dell'obesità sembra essere ancora lontana, negli ultimi anni si è sviluppato un vasto consenso sul fatto che una perdita di peso corporeo del 10% sia in grado di ridurre significativamente le complicanze mediche e i fattori di rischio associati all'eccesso ponderale [20]. Infatti, già nel 1998 il *National Institute of Health* (NIH) degli Stati Uniti d'America aveva definito come successo terapeutico una perdita di peso corporeo del 10%, raggiunta in un periodo di sei mesi, e un recupero ponderale inferiore a 3 kg in due anni [71].

Per quanto si affermi sempre più l'evidenza che l'obesità debba essere trattata mediante un approccio multidimensionale per la molteplicità di cause eziopatogenetiche, è altrettanto certo che la dietoterapia prescrittiva mantenga un ruolo preminente nel trattamento dell'obesità e delle sue complicanze, soprattutto metaboliche [42].

Sono ancora molti gli aspetti poco noti che riguardano tale patologia, con particolare riferimento alle cause che la determinano. Sicuramente all'origine esiste una predisposizione genetica, la cui responsabilità è valutabile intorno al 35%, ma si ritiene che siano almeno un centinaio i geni localizzati su una dozzina di cromosomi diversi, ad avere un ruolo nell'estrinsecazione fenotipica. Le forme più comuni di obesità sarebbero di natura poligenica e derivanti dall'interazione di numerosi geni, implicati nella regolazione del bilancio energetico, nella distribuzione dei nutrienti e nel metabolismo lipidico ed insulinico, interagenti con diversi fattori comportamentali ed ambientali [72].

La progressiva diffusione di sovrappeso e obesità e l'assenza di una strategia di trattamento efficace costituiscono un terreno fertile per il proliferare di differenti modelli interventistici [42]. Ad oggi, sia in ambito pubblico che privato il programma di intervento più diffuso rimane la "dietoterapia prescrittiva": ai soggetti con eccesso ponderale, in assenza di complicanze metaboliche, vengono restituiti schemi dietetici (non sempre personalizzati, ma più frequentemente stampati predefiniti) orientati ad un intervento di "rieducazione" alimentare. Questo semplice approccio si è dimostrato essere efficace nel breve termine, ma quasi sempre fallisce a lungo termine, perché l'individuo, non avendo acquisito abilità per il controllo del peso corporeo ma essendosi limitato ad eseguire le indicazioni riportate dallo specialista nello schema nutrizionale (al quale il paziente delega completamente e passivamente l'organizzazione della propria "giornata alimentare"), riprende i suoi comportamenti abituali e recupera il peso perduto [42]. La terapia di gruppo (cognitivo-comportamentale finalizzata alla modifica degli stili di vita) si è dimostrata negli ultimi anni più

efficace nel trattamento dell'obesità rispetto all'intervento dietoterapico prescrittivo, specie se associata ad attività fisica [43; 44; 45]. Tuttavia, ad oggi in letteratura non si trovano rilevanzze dell'impiego di tale approccio in una popolazione di pazienti in eccesso ponderale, affetti da infarto del miocardio acuto. Di fatto, è ormai assodato che l'obesità sia uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di differenti patologie croniche quali le malattie cardiache e respiratorie, il diabete mellito non-insulino dipendente, l'ipertensione e alcune forme di neoplasia, come anche il rischio di morte precoce [1; 2]. Per quanto riguarda le patologie cardiovascolari, è noto che nei soggetti obesi il rischio di morte improvvisa è aumentato di 3,8 volte, di *ictus* di 2,0, di insufficienza cardiaca di 1,9 e di coronaropatie di 1,5 volte [1; 3]. Il meccanismo con cui l'obesità aumenta il rischio di malattia vascolare e di aterosclerosi non è chiaro. Tuttavia, è chiaramente dimostrato che l'infiammazione sia il principale meccanismo responsabile dell'aterosclerosi, ed il tessuto adiposo costituisce una importante fonte di mediatori della flogosi, come il TNF- α e l'Interleuchina-6 [39]. *In vivo*, circa il 30% dell'Interleuchina-6 circolante deriva dal tessuto adiposo, modulando la produzione epatica di Proteina-C-Reattiva ormai riconosciuto *marker* di rischio cardiovascolare. Tuttavia, la terapia dell'obesità è ben lontana dall'essere sempre e sicuramente efficace, soprattutto per quanto riguarda il risultato a lungo termine [39; 40]. I soggetti obesi, specie quelli con gradi maggiori di obesità, sperimentano anche più volte nella propria vita la "Sindrome dello yo-yo" (o *Weight Cycling Syndrome*, WCS), che consiste nell'alternanza di periodi di calo e recupero di peso che li porta a raggiungere un peso corporeo uguale o superiore a quello iniziale. Questa vera e propria patologia nella patologia aggrava le complicanze cardiovascolari e metaboliche preesistenti. I meccanismi patogenetici alla base di questa diffusissima tendenza sono intuibili, ma di non facile dimostrazione [73]. Inoltre, ancora oggi l'obesità generalmente non è considerata da parte di molti operatori sanitari uno stato di malattia: di conseguenza non sono infrequenti errori nell'approccio terapeutico all'obesità. Solitamente il trattamento viene avviato quando ad essa si associano ormai comorbilità e raramente prima che queste insorgano. L'ATP-III identifica il sovrappeso e l'obesità come un obiettivo di per se specifico di intervento [74]. Il calo ponderale dell'ordine del 10% del peso iniziale, come già detto precedentemente, può consentire di ottenere una riduzione del rischio cardiovascolare molto superiore a quella raggiungibile con la sola diminuzione del colesterolo LDL, con conseguente riduzione degli eventi cardiovascolari, della mortalità per malattie cardiovascolari e della mortalità per ogni causa in pazienti con precedenti infarti del miocardio [74]. Pertanto, l'obesità e la cardiopatia ischemica sono condizioni croniche il cui trattamento si deve prefiggere nel lungo termine di aumentare la durata della vita, migliorandone la qualità. A tale proposito, sia le Linee Guida per l'obesità che quelle per la riabilitazione cardiologica propongono interventi multidisciplinari di tipo terapeutico-riabilitativo finalizzati alla riduzione ulteriore dei livelli di rischio (prevenzione

secondaria), al recupero della disabilità patologia-correlata e al miglioramento della qualità di vita promosso da programmi educazionali strutturati [20; 27].

Ad oggi, gli interventi sullo stile di vita nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica hanno dato luogo a risultati non sempre coerenti, e non sempre le misure multidisciplinari indicate dalle Linee Guida sono facilmente realizzabili [75; 76].

Pertanto, l'obiettivo primario di questo studio è stato l'identificazione di un approccio interventistico di prevenzione secondaria efficace e di realistica attuabilità, in un campo di multifattorialità di rischi. Da una attenta osservazione dei dati raccolti, è evidente che entrambi i trattamenti dietoterapici nell'insieme si sono dimostrati efficaci nel breve termine (T6). Per quanto riguarda il peso corporeo, il trattamento B educazionale di gruppo (ispirato all'approccio cognitivo-comportamentale), sebbene in fase sperimentale su tale popolazione, è risultato essere più efficace sia nel breve (sei mesi) sia nel lungo termine (12 mesi) rispetto al trattamento A di dietoterapia prescrittiva, la cui efficacia non si è protratta oltre il sesto mese di intervento, dimostrandosi altresì fallimentare al dodicesimo mese (in A, Δ peso T1-T6: -2,83%; in B, Δ peso T1-T6: -4,89%; in A, Δ peso T1-T12: +3,50%; in B, Δ peso T1-T12: -6,45%). Sebbene il trattamento B si sia dimostrato essere più efficace in termini di calo ponderale rispetto alla dietoterapia prescrittiva, tuttavia i pazienti hanno sperimentato una riduzione del peso inferiore all'atteso (ovvero, la perdita del 10% del peso iniziale come da Linee Guida per l'Obesità). Ciò potrebbe essere giustificato dal fatto che la popolazione arruolata a T1 mostrava mediamente una diagnosi di obesità iniziale (BMI medio pari a $30,78 \pm 4,05 \text{ kg/m}^2$), tale da non necessitare di un calo ponderale medio del 10%. Come riportato nella Tabella 1, il 50% dei pazienti arruolati presentava una condizione di sovrappeso; il restante 50% dei soggetti aveva ricevuto diagnosi di obesità, ma di grado variabile e compreso tra un BMI di circa 30 kg/m^2 (ampiamente rappresentato) ed un BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (n. = 4 pazienti). Inoltre, al sesto ed al dodicesimo mese i pazienti mostrano una riduzione della percentuale di massa grassa, con conseguente variazione della composizione corporea che, ancor più del solo calo ponderale in sé, riflette un miglioramento dello stato di salute dei pazienti. Ciò è particolarmente evidente per i soggetti sottoposti all'intervento educazionale di gruppo, per i quali la massa grassa cala del 10,54% al dodicesimo mese; per i pazienti randomizzati al trattamento A, al contrario non si osserva alcuna riduzione della massa grassa a T12 bensì un incremento della stessa di circa lo 0,49%, confermando l'efficacia a lungo termine del trattamento educazionale di gruppo per i pazienti cardiopatici sovrappeso/obesi. Anche la circonferenza addominale, che riflette la prevalenza di grasso addominale non solo sottocutaneo ma anche viscerale, risulta essere marcatamente inferiore nei pazienti randomizzati al trattamento B, sebbene entrambi gli interventi nutrizionali si siano dimostrati efficaci sia nel breve che nel lungo

termine (in A, $\Delta\emptyset$ addome T1-T6: -2,60%; in B, $\Delta\emptyset$ addome T1-T6: -5,75%; in A, $\Delta\emptyset$ addome T1-T12: -0,71%; in B, $\Delta\emptyset$ addome T1-T12: -7,56%).

Infine, i risultati relativi allo spessore di EAT mostrano una riduzione dello stesso sia a sei che a 12 mesi per entrambi i trattamenti, con una percentuale di efficacia pressoché raddoppiata per i pazienti sottoposti ad intervento educativo di gruppo (in A, Δ EAT-TS T1-T6: -5,00%; in B, Δ EAT-TS T1-T6: -18,84%; in A, Δ EAT-TS T1-T12: -11,67%; in B, Δ EAT-TS T1-T6: -30,43%), suggerendo la necessità di approfondire il ruolo del grasso epicardico nell'insorgenza della cardiomiopatia ischemica e del suo potenziale diagnostico e prognostico-predittivo utile in prevenzione primaria. Infatti, è stato dimostrato che EAT sia in grado di secernere un certo numero di citochine bioattive che possono proteggere o influenzare negativamente il miocardio e le arterie coronarie. In condizioni fisiologiche EAT può, quindi, esercitare azione cardioprotettiva attraverso secrezioni paracrine o vasocrine di citochine anti-aterogene, come l'Adiponectina e l'Adrenomedullina [39]. Tuttavia, in condizioni patologiche (quali la cardiomiopatia ischemica) il tessuto adiposo epicardico è in grado di secernere Adipocitochine proinfiammatorie e aterogene, come MCP-1, IL-1 β , IL-6 e *Tumor Necrosis Factor* (TNF), che vengono secrete verso il miocardio adiacente e nel flusso sanguigno coronarico [40; 41]. Se questi cambiamenti funzionali siano causa o conseguenze delle patologie cardiovascolari ad oggi non è chiaro. Tuttavia, l'idea che questi processi possano essere reciproci e bidirezionali sembrerebbe essere la spiegazione più plausibile [39]. A tale proposito, un recente studio di Hiroko e collaboratori [58] ha identificato una nuova adipochina tessuto-specifica altamente espressa in EAT: la Serglicina. Essa viene secreta dagli adipociti in risposta a stimoli pro-infiammatori: in particolare la proteina risulta essere significativamente correlata alla concentrazione di TNF- α . Gli autori [58] ritengono che le adipochine secrete da EAT promuovano la formazione della placca aterosclerotica nello strato dell'intima, infiltrando successivamente il miocardio attraverso i *vasa vasorum*. Questa osservazione ha spinto Hiroko e collaboratori [58] ad ipotizzare che la Serglicina e TNF- α in EAT possano contribuire allo sviluppo ed alla progressione del danno coronarico in seguito a *cross-talk* tra macrofagi ed adipociti [58]. Poiché gli stessi autori [58] hanno ipotizzato che tale proteina specificatamente secreta dagli adipociti di EAT potesse essere ritrovata a livello plasmatico, abbiamo ritenuto interessante approfondire tale aspetto, al fine di valutare una eventuale correlazione diretta tra lo spessore di EAT ed i livelli periferici di Serglicina. Come emerge dall'analisi statistica dei nostri dati, esiste una correlazione temporale tra i livelli plasmatici di Serglicina e l'estensione di EAT (p value T6 = 0,023; p value T12 = 0,002; p value andamento temporale = 0,003) in pazienti che assumono una doppia patologia cronica: sovrappeso/obesità e IMA. Alla luce di quanto emerso dall'analisi di correlazione tra i livelli plasmatici di Serglicina e lo spessore di EAT, si potrebbe ipotizzare di inserire nella routine clinica la valutazione dell'evoluzione del grasso epicardico nei

pazienti al primo episodio di IMA e/o affetti da obesità viscerale, avvalendosi di un marcatore biochimico plasmatico, che potrebbe consentire di bypassare, qualora non fosse sempre attuabile, l'indagine ecocardiografica, di certo più dispendiosa di un prelievo di sangue periferico. Il dosaggio plasmatico di Serpina potrebbe, inoltre, dimostrarsi un efficace marcatore prognostico/predittivo di rischio cardiovascolare in tutti i pazienti sospettati di obesità viscerale e cardiaca.

In effetti, le malattie cardiovascolari costituiscono ancora oggi in Italia uno dei più importanti problemi di salute pubblica: esse sono tra le principali cause di morbosità, invalidità e mortalità; rientrano in questo gruppo le più frequenti patologie di origine arteriosclerotica, in particolare le malattie ischemiche del cuore (infarto acuto del miocardio e *angina pectoris*), e le malattie cerebrovascolari (ictus ischemico ed emorragico) [21; 24].

Il ruolo della Chemerina nello sviluppo delle malattie cardiovascolari, e in particolare dell'aterosclerosi, è oggetto di studio negli ultimi anni. In studi autoptici nell'uomo è stata osservata una correlazione positiva tra la secrezione di Chemerina a livello del tessuto perivascolare e l'aterosclerosi aortica e coronarica [77]. In studi trasversali inoltre, la Chemerina sembrerebbe essere associata al grado di rigidità arteriosa periferica [78] ed al numero di placche non calcificate in pazienti con dolore toracico stabile [78]. Una correlazione positiva è stata anche osservata nei pazienti con CAD in studi caso-controllo, suggerendo un ruolo della Chemerina nel determinare la gravità delle lesioni coronariche [79]. Questa rassegna suggerisce che la Chemerina possa essere proposta sia come marcatore sia come predittore indipendente di eventi cardiovascolari [78; 79]. Alla luce di quanto ad oggi noto in letteratura, essendo la Chemerina una Adipocitochina il cui ruolo pro-infiammatorio e chemotattico nei confronti delle cellule immunitarie a livello dell'endotelio vasale è stato ampiamente descritto, abbiamo deciso di dosare questo peptide in tre momenti temporali diversi rispetto all'evento ischemico acuto. Come emerge dall'analisi statistica, non si osservano differenze statisticamente significative tra i livelli di espressione di Chemerina tra T1 e T6 (p value = 0,097); tuttavia i livelli plasmatici di Chemerina diminuiscono significativamente a T12 (p value = 0,001). Questo andamento pare confermare quanto ad oggi osservato in letteratura in merito all'azione pro-infiammatoria della Chemerina a livello del tessuto adiposo pericardico ed epicardico.

Sebbene i meccanismi di interazione tra Chemerina e il sistema cardiovascolare siano articolati ed ancora oggi non completamente chiariti, i suoi effetti secondari sono invece stati descritti: come chemochina a secrezione paracrina/endocrina, la Chemerina consente chemio-attrazione attraverso il sistema vascolare [51] ed è in grado di modulare i livelli di adesione endoteliali [51; 53]; come adipocitochina, la Chemerina è capace di influenzare il metabolismo lipidico [54] e glucidico (innescando la condizione di "intolleranza glucidica"), forse alterando il passaggio di questi metaboliti attraverso l'endotelio; come fattore di crescita, la Chemerina promuove lo sviluppo e la

neo-formazione di micro-vasi per sostenere gli adipociti [54; 55]. La chemo-attrazione è uno dei ruoli più importanti della Chemerina, in quanto i macrofagi richiamati interagiscono con le cellule dendritiche e le cellule *Natural Killer* e vengono pertanto attirati verso le aree di danno tissutale, sostenendo i processi infiammatori a carico delle zone lesionate [55]. Questo ultimo aspetto giustificherebbe quanto osservato nei nostri dati: i livelli plasmatici di Chemerina sono alti a un mese circa dall'evento ischemico acuto ed incrementano (seppur senza raggiungere la significatività statistica) a sei mesi dall'IMA, per poi diminuire in maniera statisticamente significativa a T12, raggiungendo livelli di espressione plasmatica tipica dei soggetti sani. In effetti, durante i sei mesi successivi all'evento ischemico, sono attivi i meccanismi infiammatori reattivi al danno tissutale, giustificando pertanto l'aumentata concentrazione di Chemerina dosabile a livello periferico. Successivamente, i livelli di espressione diminuiscono per raggiungere valori di normalità ad un anno dall'IMA, quando il processo infiammatorio a carico del tessuto coronarico e cardiaco danneggiati dall'evento ischemico acuto si è ormai risolto. Il dosaggio periferico della Chemerina potrebbe, pertanto, essere proposto quale marcatore prognostico/predittivo di rischio cardiovascolare nei soggetti sospettati di obesità viscerale e cardiaca.

La controparte cardioprotettiva nei confronti del danno ischemico potrebbe essere svolta dalla Grelina, in particolare dall'isoforma Desacetilata, le cui funzioni biologiche restano in parte ancora da chiarire, sebbene sia la variante più espressa a livello periferico [61].

Recenti studi hanno dimostrato che la Grelina sembrerebbe agire con funzione cardioprotettiva sull'attività cardiovascolare in condizioni fisiopatologiche. [63]. La disfunzione endoteliale è il primo evento del processo aterosclerotico. I pazienti con diabete e obesità sono caratterizzati da un endotelio disfunzionale e ridotta biodisponibilità di ossido nitrico. Alcuni ricercatori suggeriscono che la Grelina possa avere effetti benefici sull'endotelio [65]. Infatti, è stato dimostrato che la Grelina è in grado di invertire la disfunzione endoteliale nei pazienti con sindrome metabolica, aumentando le produzioni di ossido nitrico. Pertanto, interventi di correzione dello stile di vita, come la perdita di peso ed esercizio fisico, possono mediare effetti vascolari vantaggiosi attraverso l'aumento dei livelli di Grelina plasmatica [66]. Inoltre, alcuni autori hanno osservato che la Grelina sembra avere effetti protettivi diretti sui cardiomiociti contro l'ischemia. È' interessante notare che la Grelina non acetilata, per quanto apparentemente priva di attività endocrina, sia in grado di esercitare effetti cardiovascolari e antiproliferativi [67]. Alla luce di quanto ad oggi noto in letteratura, abbiamo deciso di dosare i livelli plasmatici di Grelina Desacetilata (ma anche dell'isoforma Acetilata) in tre momenti temporali diversi rispetto all'evento ischemico acuto. Come emerge dall'analisi statistica, sia la Grelina Acetilata che l'isoforma Desacetilata mostrano concentrazioni plasmatiche pressoché invariate tra T1 e T6 (Grelina Acetilata: p value = 0,227; Grelina Desacetilata: p value = 0,958). Tuttavia, in entrambe

le isoforme si osserva una diminuzione statisticamente significativa dei livelli plasmatici a T12 (Grelina Acetilata: p value = 0,012; Grelina Desacetilata: p value < 0,0001). Questo andamento sembrerebbe confermare quanto ad oggi osservato in letteratura in merito all'azione cardioprotettiva delle Greline a livello del miocardio. I livelli plasmatici di Grelina Acetilata e Desacetilata sono alti a un mese circa dall'evento ischemico acuto e permangono tali a sei mesi dall'IMA, per poi diminuire in maniera statisticamente significativa a T12, raggiungendo livelli di espressione plasmatica tipica dei soggetti sani. In effetti, durante i sei mesi successivi all'evento ischemico, sono attivi i meccanismi infiammatori reattivi al danno tissutale, giustificando pertanto l'aumentata concentrazione di un peptide ad azione cardioprotettiva. Le Greline infatti sono in grado di inibire l'apoptosi sia delle cellule dell'endotelio sia dei cardiomiociti, migliorando altresì la funzione ventricolare sinistra e scongiurando i danni da ripercussione post-ischemia [67]. Successivamente, i livelli di espressione diminuiscono per raggiungere valori di normalità ad un anno dall'IMA, quando le Greline hanno ormai espletato la loro azione rigenerativa tissutale sia a livello dell'endotelio vasale sia in termini di biodisponibilità di ossido nitrico, essendosi ormai risolto il processo infiammatorio a carico del tessuto coronarico e cardiaco danneggiati dall'evento ischemico. Resta ancora da chiarire se entrambe le isoforme abbiano un ruolo attivo nel processo cardiorigenerativo, come appare dall'analisi dei nostri dati [66; 67]. Se così fosse, il dosaggio periferico delle Greline potrebbe essere proposto quale marcatore prognostico/predittivo di rischio cardiovascolare nei soggetti sospettati di obesità viscerale e cardiaca.

CONCLUSIONI

In conclusione, il trattamento educativo di gruppo si è dimostrato essere più efficace della dietoterapia prescrittiva classica in termini di perdita di peso e miglioramento della composizione corporea sia nel breve che nel lungo termine, in pazienti affetti da una doppia patologia cronica (sovrappeso/obesità ed IMA), in cui risulta di fondamentale importanza un cambiamento attivo e consapevole dello stile di vita. Tale intervento nutrizionale necessita tuttavia di essere perfezionato ulteriormente sulla base del costrutto della CBT, da adeguare alla condizione di cardiopatia ischemica.

In merito al tasso di *dropout* osservato nel presente studio (35,5% al sesto mese e 61,1% al dodicesimo mese), è opportuno sottolineare che il protocollo presentato e approvato dal Comitato Etico della Fondazione prevedeva che i pazienti arruolati fossero seguiti presso l'Ambulatorio di Dietologia per sei mesi, mediante uno dei due trattamenti nutrizionali. Il tasso di abbandono osservato al sesto mese è superiore (seppur di poco) rispetto a quanto descritto in letteratura [80; 81] in merito agli interventi nutrizionali rivolti a soggetti con diagnosi di sovrappeso/obesità, ma si mantiene in linea con quanto osservato presso il nostro ambulatorio nel corso degli anni [82]. Va sottolineato però che i pazienti arruolati in questo progetto assommavano una doppia patologia: sovrappeso/obesità ed infarto del miocardio acuto. In effetti, l'eccesso ponderale non è ancora stato recepito come patologia realistica nemmeno dagli operatori sanitari (e tantomeno dai pazienti stessi), ma viene ancora oggi considerato una "condizione clinica": pertanto, il percorso di intervento nutrizionale passa spesso in secondo piano, non essendo percepito come procedura salva-vita. Nello specifico dei pazienti arruolati nel presente studio, la patologia medica percepita come tale (e di conseguenza soggetta inevitabilmente a trattamento cronico) risultava essere l'infarto del miocardio, che ha impegnato notevolmente i soggetti in termini di visite di controllo (presso il Dipartimento di Cardiologia della Fondazione) e terapia farmacologica. Tuttavia, poiché alcuni pazienti avevano mostrato il desiderio di non interrompere bruscamente il percorso di modificazione personale dello stile di vita (che di fatto non può che esplicarsi in tempi lunghi), abbiamo deciso di continuare a seguire ambulatorialmente tutti i soggetti che ne avessero manifestato la volontà. Pertanto, il tasso di *dropout* osservato a T12 non riflette un abbandono volontario allo studio sottoscritto: semplicemente, sottolinea che gli interventi atti alla modificazione dello stile di vita devono essere programmati su tempi lunghi, soprattutto laddove coesistano più patologie croniche compromettenti lo stato di salute.

Inoltre, dal punto di vista biochimico, la Serglycina si è dimostrata essere un buon marcatore di correlazione con lo spessore del grasso epicardico, da proporre eventualmente nella *routine* diagnostica con significato prognostico/predittivo di rischio cardiovascolare obesità viscerale-correlato. I dati ottenuti in merito ai livelli di espressione plasmatica di Chemerina e Greline suggeriscono altresì un ruolo attivo di queste molecole nei processi pro-infiammatori e

cardiorigenerativi, rispettivamente. Sarebbe pertanto interessante approfondire il grado di correlazione esistente tra Chmerina e danno tissutale, nonché tra le Greline e il loro potere cardiorigenerativo, al fine di inserire i loro dosaggi nella pratica clinica con significato prognostico/predittivo di rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Lifshitz F, Lifshitz JZ. Globesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep; **12**(1):17-34.
- [2] Péneau S, González-Carrascosa R, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Fezeu L, Hercberg S, Rolland-Cachera MF. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *Int J Obes (Lond).* 2016 Jul; **40**(7):1150-6. doi: 10.1038/ijo.2016.39. Epub 2016 Mar 22.
- [3] Castelnuovo G, Pietrabissa G, Manzoni GM, Corti S, Ceccarini M, Borrello M, Giusti EM, Novelli M, Cattivelli R, Middleton NA, Simpson SG, Molinari E. Chronic care management of globesity: promoting healthier lifestyles in traditional and mHealth based settings. *Front Psychol.* 2015 Oct 15; **6**:1557. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01557. eCollection 2015.
- [4] Garn SM, Clark DC. Trends in fatness and the origins of obesity: ad hoc committee to review the ten-state nutrition survey. *Pediatrics* 1976 Apr; **57**(4): 443-456.
- [5] Zobel EH, Hansen TW, Rossing P, von Scholten BJ. Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep.* 2016 Sep 30. Review.
- [6] Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Oct 10. doi: 10.1111/nyas.13230.
- [7] www.istat.it/it/archivio/189498
- [8] http://www.ibsa.it/fileadmin/documents/Ibsa_Italia/pdf/Ossevasalute_nazionale.pdf
- [9] Bosello O, Donataccio MP, Cuzzolaro M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat Weight Disord.* 2016 Jun; **21** (2):165-74. doi: 10.1007/s40519-016-0278-4. Review.
- [10] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; **316**:129-39.
- [11] Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; **360**:1509-17.

[12] www.sio-triveneto.it - SOCIETA' ITALIANA DELL'OBESITA' Sezione Regionale Veneto – Friuli Venezia Giulia – Trentino Alto Adige L'ORGANO ADIPOSO di Saverio Cinti - Istituto di Morfologia Umana Normale, Università di Ancona

[13] Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 Oct; **22**(5):353-9. doi: 10.1097/MED.0000000000000184. Review.

[14] Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism.* 2015 Jan; **64**(1):131-45. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.016. Epub 2014 Oct 23. Review.

[15] Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World J Diabetes.* 2014 Jun 15; **5**(3):357-63. doi: 10.4239/wjd.v5.i3.357. Review.

[16] Migliaccio S, Greco EA, Wannenes F, Donini LM, Lenzi A. Adipose, bone and muscle tissues as new endocrine organs: role of reciprocal regulation for osteoporosis and obesity development. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014 Jan; **17**(1):39-51. doi: 10.1515/hmbci-2013-0070. Review.

[17] Bargut TC, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Brown adipose tissue: Updates in cellular and molecular biology. *Tissue Cell.* 2016 Oct; **48**(5):452-60. doi: 10.1016/j.tice.2016.08.001. Epub 2016 Aug 8. Review.

[18] Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Rep.* 2015; **116**(2):87-111. doi: 10.14712/23362936.2015.49. Review.

[19] Debnath M, Agrawal S, Agrawal A, Dubey GP. Metaflammatory responses during obesity: Pathomechanism and treatment. *Obes Res Clin Pract.* 2016 Mar-Apr; **10**(2):103-13. doi: 10.1016/j.orcp.2015.10.012. Epub 2015 Nov 21. Review.

[20] Yumuk V, Tsigos, Fried, Schindler, Busetto, Micic, Toplak. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015 Dec 5; **8**(6):402-424.

[21] <http://www.cuore.iss.it/prevenzione/prevenzione.asp>

[22] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2016 Aug 5. pii: **S0140-6736**(16)30677-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30677-8. [Epub ahead of print]Review.

[23] Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016 May; **4**(10):194. doi: 10.21037/atm.2016.05.19. Review.

[24] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016 Jul; **4**(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33. Review.

[25] Enrica Perugini¹, Aldo P. Maggioni², Alessandro Boccanelli³, Giuseppe Di Pasquale⁴. Epidemiologia delle sindromi coronariche acute in Italia 1U.O. di Cardiologia, Ospedale di Bentivoglio (BO), 2Centro Studi ANMCO, Firenze, 3Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma, 4U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna.

[26]http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1473_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf

[27] ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol*. Published online December 17, 2012. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.

[28] Zhu J, Su X, Li G, Chen J, Tang B, Yang Y. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2014 Oct 27; **10**(5):855-62. doi: 10.5114/aoms.2014.46206. Epub 2014 Oct 23. Review.

[29] Long MT, Fox CS. The Framingham Heart Study--67 years of discovery in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Mar; **12**(3):177-83. doi: 10.1038/nrendo.2015.226. Epub 2016 Jan 18. Review.

[30] Wang L, Liu W, He X, Chen Y, Lu J, Liu K, Cao K, Yin P. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Feb; **40**(2):220-8. doi: 10.1038/ijo.2015.176. Epub 2015 Sep 4. Review.

[31] Bhatheja S, Panchal HB, Ventura H, Paul TK. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiologic Factors and Nosologic Reevaluation. *Am J Med Sci*. 2016 Aug; **352**(2):219-22. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.014. Epub 2016 May 24. Review.

[32] Kim D, Yoon SJ, Lim DS, Gong YH, Ko S, Lee YH, Lee HS, Park MS, Kim KH, Kim YA. The preventive effects of lifestyle intervention on the occurrence of diabetes mellitus and acute myocardial infarction in metabolic syndrome. *Public Health*. 2016 Oct; **139**:178-182. doi: 10.1016/j.puhe.2016.06.012.

[33] Salvia R, Vacca M. Epicardial adipose tissue. Epiphenomenon of metabolic syndrome or player in coronary artery disease? *CARDIOLOGIA AMBULATORIALE* | 2016, **1**: 67-72 DOI: 10.17473/1971-6818-ARCA16-1_9

[34] Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat. Rev. Endocrinol*. **11**, 363–371 (2015); published online 7 April 2015.

[35] Sacks, H. S. et al. Human epicardial fat exhibits beige features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, E1448–E1455 (2013).

[36] Iacobellis, G. & Bianco, A. C. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol. Metab.* 22, 450–457 (2011).

[37] Chechi, K., Blanchard, P. G., Mathieu, P., Deshaies, Y. & Richard D. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 167, 2264–2270 (2013).

[38] Prati, F. et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur. Heart J.* 24, 329–336 (2003).

[39] Sawicka M, Janowska J, Chudek J. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:581-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.054. Epub 2016 Jul 7. Review.

[40] Gonçalves N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Adipokines and their receptors: potential new targets in cardiovascular diseases. *Future Med Chem.* 2015; 7(2):139-57. doi: 10.4155/fmc.14.147. Review.

[41] Poulain L, Richard V, Lévy P, Dematteis M, Arnaud C. Toll-like receptor-4 mediated inflammation is involved in the cardiometabolic alterations induced by intermittent hypoxia. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:620258. doi: 10.1155/2015/620258. Epub 2015 Mar 19. Review.

[42] <http://www.sio-obesita.org/Standard.pdf>

[43] Minniti A, Bissoli L, Di Francesco V, Fantin F, Mandragona M, Olivieri M, Fontana G, Rinaldi C, Bosello O, Zamboni M. Individual versus group therapy for obesity: comparison of drop-out rate and treatment out come. *Eat Weight Disord* 2007;12(4):161-7.

[44] Stuart RR, *Behavioural control of overeating*. Behaviour Research Therapy, 1967, 5, 357-365.

[45] Dalle Grave R, Calugi S, El Ghoch M. Lifestyle modification in the management of obesity: achievements and challenges. *Eat Weight Disord*. 2013 Dec; **18**(4):339-49. doi: 10.1007/s40519-013-0049-4. Epub 2013 Jul 27. Review.

[46] Dalle Grave R. *Terapia Cognitivo Comportamentale dell'Obesità Positive Press: Verona*

[47] Stice E, Yokum S, Burger K, Rohde P, Shaw H, Gau JM. A pilot randomized trial of a cognitive reappraisal obesity prevention program. *Physiol Behav*. 2015 Jan; **138**:124-32. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.022. Epub 2014 Oct 30.

[48] Dalle Grave, R., Calugi, S., & El Ghoch, M. (2015). Increasing Adherence to Diet and Exercise Through Cognitive Behavioural Strategies. In A. Lenzi, S. Migliaccio & L. M. Donini (Eds.), *Multidisciplinary Approach to Obesity* (pp. 327-335): Springer International Publishing, doi:10.1007/978-3-319-09045-0_27

[49] Wing RR (2010) Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 170:1566-1575.

[50] İnci S, Aksan G, Doğan P. Chemerin as an independent predictor of cardiovascular event risk. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016 Apr; **7**(2):57-68. doi: 10.1177/2042018816629894. Epub 2016 Feb 8. Review.

[51] Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem*. 2007 Sep 21; **282** (38):28175-88.

[52] Fu YY, Chen KL, Li HX, Zhou GH. The adipokine Chemerin induces lipolysis and adipogenesis in bovine intramuscular adipocytes. *Mol Cell Biochem.* 2016 Jul; **418**(1-2):39-48. doi: 10.1007/s11010-016-2731-0. Epub 2016 Jun 3.

[53] Kadoglou NP¹, Tahmatzidis DK, Giannakoulas C, Kapelouzou A, Gkontopoulos A, Parissis J, Lampropoulos S, Kottas G Serum levels of novel adipokines, omentin-1 and chemerin, in patients with acute myocardial infarction: KOZANI STUDY. *Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015 May; **16**(5):341-6. doi: 10.2459/JCM.0000000000000053.

[54] İnci S, Aksan G, Doğan P. Chemerin as an independent predictor of cardiovascular event risk. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016 Apr; **7**(2):57-68. doi: 10.1177/2042018816629894. Epub 2016 Feb 8. Review.

[55] Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflamm Res.* 2015 Feb; **64**(2):85-95. doi: 10.1007/s00011-014-0792-7. Epub 2014 Dec 30. Review.

[56] Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biol Pharm Bull.* 2011; **34**(3):307-10. Review.

[57] Angeliki Korpetinou¹, Spyros S. Skandalis¹, Vassiliki T. Labropoulou², Gianna Smirlaki¹, Argyrios Noulas et all. Serglycin: at the crossroad of inflammation and malignancy. *Front. Oncol.*, **13** January 2014 | <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2013.00327>

[58] Hiroko Imoto-Tsubakimoto, Tomosaburo Takahashi, Tomomi Ueyama, Takehiro Ogata, Atsuo Adachi, Naohiko Nakanishi, Katsura Mizushima, Yuji Naito, Hiroaki Matsubara. Serglycin is a novel adipocytokine highly expressed in epicardial adipose tissue. *Biochem Biophys Res Com* 2013; **432** (1): 105–110.

[59] Mihalache L, Gherasim A, Niță O, Ungureanu MC, Pădureanu SS, Gavril RS, Arhire LI. Effects of ghrelin in energy balance and body weight homeostasis. *Hormones (Athens).* 2016 Feb; **15**(2):186-96. doi: 10.14310/horm.2002.1672. Review.

[60] Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 2005; **54**:18-24.

[61] Khatib MN, Simkhada P, Gode D. Cardioprotective effects of ghrelin in heart failure: from gut to heart. *Heart Views*. 2014 Jul; **15**(3):74-6. doi: 10.4103/1995-705X.144792. Review.

[62] Yuan MJ, Kong B, Wang T, Wang X, Huang H, Maghsoudi T. Ghrelin protects infarcted myocardium by induction of autophagy and AMP-activated protein kinase pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Aug 5; **476**(4):365-70. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.128. Epub 2016 May 26.

[63] Viridis A, Lerman LO, Regoli F, Ghiadoni L, Lerman A, Taddei S. Human Ghrelin: A Gastric Hormone with Cardiovascular Properties. *Curr Pharm Des*. 2016; **22**(1):52-8. Review.

[64] Fujimura K, Wakino S, Minakuchi H, Hasegawa K, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Shinozuka K, Washida N, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H. Ghrelin protects against renal damages induced by angiotensin-II via an antioxidative stress mechanism in mice. *PLoS One*. 2014 Apr 18; **9**(4):e94373. doi: 10.1371/journal.pone.0094373. eCollection 2014.

[65] Ukkola O. Ghrelin and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2015 Aug; **26**(4):288-91. doi: 10.1097/MOL.0000000000000183. Review.

[66] Grossini E, Raina G, Farruggio S, Camillo L, Molinari C, Mary D, Walker GE, Bona G, Vacca G, Moia S, Prodam F, Surico D. Intracoronary Des-Acyl Ghrelin Acutely Increases Cardiac Perfusion Through a Nitric Oxide-Related Mechanism in Female Anesthetized Pigs. *Endocrinology*. 2016 Jun; **157**(6):2403-15. doi: 10.1210/en.2015-1922. Epub 2016 Apr 21.

[67] Taati M, Moghadasi M, Dezfoulian O, Asadian P. Effects of Ghrelin on Testicular Ischemia/Reperfusion-Induced Injury. *Acta Med Iran*. 2016 Jan; **54**(1):32-8.

[68] Atlante Alimentare SCOTTI BASSANI Edizione 2010.

[69] American Psychiatric Association. DSM V. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: Authors, 2013.

[70] Istituto Nazionale Ricerca per gli Alimenti: Linee guida per una sana alimentazione –Revisione 2012 www.inran.it

[71] Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998 Jan 1;**338**(1):1-7.

[72] Srivastava A, Srivastava N, Mittal B. Genetics of Obesity. *Indian J Clin Biochem*. 2016 Oct; **31**(4):361-71. doi: 10.1007/s12291-015-0541-x. Epub 2015 Dec 21.

[73] Bony-Westphal A, Kahlhöfer J, Lagerpusch M, Skurk T, Müller MJ. Deep body composition phenotyping during weight cycling: relevance to metabolic efficiency and metabolic risk. *Obes Rev*. 2015 Feb;**16** Suppl 1:36-44. doi: 10.1111/obr.12254.

[74] Eftekharzadeh A, Khamseh ME, Farshchi A, Malek M. The Association Between Subclinical Hypothyroidism and Metabolic Syndrome as Defined by the ATP III Criteria. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016 Apr;**14**(3):137-44. doi: 10.1089/met.2015.0065. Epub 2016 Jan 29.

[75] Coventry PA, Small N. A nurse-facilitated cognitive behavioural self-management programme for heart failure is no more cost effective than usual CBT care. *Evid Based Nurs*. 2015 Oct;**18**(4):125. doi: 10.1136/eb-2014-102009. Epub 2015 Apr 8.

[76] Lundgren J, Andersson G, Johansson P. Can cognitive behaviour therapy be beneficial for heart failure patients? *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Apr;**12**(2):166-72. doi: 10.1007/s11897-014-0244-2. Review.

[77] Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Feb 26;**17**(2):115-30. Epub 2010 Feb 10.

[78] Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Kim WJ, Yoo SH, Bae JC, Choi ES, Park CY, Oh KW, Park SW, Kim SW. The role of serum adipocyte fatty acid-binding protein on the development of metabolic syndrome is independent of pro-inflammatory cytokines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Jun;**22**(6):525-32. doi: 10.1016/j.numecd.2010.09.008. Epub 2010 Dec 24.

[79] Neves KB1, Nguyen Dinh Cat A1, Lopes RA1, Rios FJ1, Anagnostopoulou A1, Lobato NS1, de Oliveira AM1, Tostes RC1, Montezano AC1, Touyz RM2. Chemerin Regulates Crosstalk Between Adipocytes and Vascular Cells Through Nox. *Hypertension*. 2015 Sep;**66**(3):657-66. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05616.

[80] Mutsaerts MA1, Kuchenbecker WK, Mol BW, Land JA, Hoek A. Dropout is a problem in lifestyle intervention programs for overweight and obese infertile women: a systematic review. *Hum Reprod*. 2013 Apr;**28** (4): 979-86. doi: 10.1093/humrep/det026. Epub 2013 Feb 20.

[81] Sawamoto R1, Nozaki T, Furukawa T, Tanahashi T, Morita C, Hata T, Komaki G, Sudo N. Predictors of Dropout by Female Obese Patients Treated with a Group Cognitive Behavioral Therapy to Promote Weight Loss. *Obes Facts*. 2016;**9** (1): 29-38. doi: 10.1159/000442761. Epub 2016 Jan 9.

[82] Michelini I, Falchi AG, Muggia C, Grecchi I, Montagna E, De Silvestri A, Tinelli C. Early dropout predictive factors in obesity treatment. *Nutr Res Pract*. 2014 Feb;**8** (1): 94-102. doi: 10.4162/nrp.2014.8.1.94.