

Linee Guida per una sana alimentazione

DOSSIER SCIENTIFICO

Edizione 2017



Centro di ricerca Alimenti e Nutrizione

Presidenti

Andrea Ghiselli, Marcello Ticca

Coordinatore generale

Laura Rossi

Comitato di coordinamento

Sibilla Berni Canani, Laura Censi, Eugenio Cialfa, Amleto D'Amicis,
Laura Gennaro, Andrea Ghiselli, Catherine Leclercq, Giovanni Battista Quaglia,
Laura Rossi, Umberto Scognamiglio, Stefania Sette, Marcello Ticca

Coordinatore della Revisione Editoriale

Umberto Scognamiglio

Progettazione grafica

Fabio La Piana

Impaginazione

Pierluigi Cesarini, Fabio La Piana, Sofia Mannozi

Roma, 2017

ISBN 978-88-96597-01-9



capitolo 1

IL PESO

Coordinatore:
Angela Polito

Gruppo di lavoro:
Lorenzo Barnaba, Giulia Cairella,
Michele Carruba, Laura Censi,
Donatella Ciarapica, Massimo Cuzzolaro,
Erminia Ebner, Giuseppe Fatati, Rosalba Giacco,
Michelangelo Giampietro, Federica Intorre,
Caterina Lombardo, Marcello Marcelli,
Pier Luigi Pecoraro, Raffaella Piccinelli, Marianna Roselli,
Stefania Salmaso, Angela Spinelli

SOMMARIO

PREMESSA	26
1. IL BILANCIO ENERGETICO	28
1.1. Apporto energetico	28
1.1.1 Metodologie di rilevazione dell'apporto energetico	29
1.1.2 Fattori che influenzano l'apporto di energia	29
1.2 La densità energetica	30
1.2.1 Strategie per diminuire la densità energetica della dieta	32
1.3 Apporto di energia nella popolazione italiana	35
1.4 Dispendio energetico	37
1.2.1 Fattori che influenzano il metabolismo basale	40
1.2.2 Attività fisica e ruolo nella regolazione del peso corporeo	45
1.5 Sedentarietà ed attività fisica nella popolazione italiana	48
1.5.1 I danni della sedentarietà	48
1.5.2 I benefici dell'attività fisica	50
1.5.3 Consigli e raccomandazioni per l'attività fisica	54
1.5.4 Effetti dell'attività fisica sul controllo del peso corporeo	57
SINTESI	58
2. LA COMPOSIZIONE CORPOREA	62
2.1 Valutazione della composizione corporea	66
2.2 Antropometria	66
2.3 Indice di Massa Corporea (IMC)	67
2.4 Definizione di sovrappeso e obesità in età evolutiva	69
2.4.1 Dati di riferimento internazionali della IOTF	70
2.4.2 Dati di riferimento internazionali dell'OMS	71
2.4.3 Dati di riferimento per la popolazione Italiana della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)	72
2.5 Circonferenza vita (Waist Circumference)	74

2.5.1 Rapporto circonferenza Vita-Fianchi (WHR, waist-hip ratio)	76
2.6 Plicometria	77
2.7 Idrodensitometria	79
2.8 Pletismografia	80
2.9 Dual- Energy X-ray Adsorptiometry (DEXA)	80
2.10 Bioimpedenziometria (BIA)	81
SINTESI	82
3. OBESITÀ E DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE	85
3.1 Prevalenza di obesità nella popolazione italiana	85
3.1.1 Metodi	85
3.1.2 Dati estratti dalla letteratura scientifica	86
3.1.3 Dati estratti da indagini nazionali	93
SINTESI	96
3.2 Prevalenza dei disturbi del comportamento alimentare	97
SINTESI	102
3.3 Sovrappeso, obesità, eccessiva magrezza: quali i rischi per la salute?	103
SINTESI	109
4. DETERMINANTI NEL CONTROLLO DEL PESO CORPOREO	112
4.1 Determinanti psicologiche	112
4.1.1 Abitudini e comportamenti alimentari condivise dal gruppo sociale di riferimento	112
4.1.2 Ruolo della restrizione alimentare	114
4.1.3 Ruolo delle emozioni e delle variazioni transitorie del tono dell'umore	115
4.2 Sonno ed obesità	117
SINTESI	120
4.3 Determinanti genetici	121
SINTESI	123
4.4 Determinanti socio-economici-ambientali (ambiente obesogeno)	123
SINTESI	127
4.5 Recettori del gusto	128
SINTESI	130
4.6 Ruolo dell'organo adiposo e del sistema nervoso sul bilancio energetico	130
4.7 Ruolo dei macronutrienti nel bilancio di energia	136
4.7.1 Deposito di carboidrati	137
4.7.2 Deposito di Grassi	137
4.7.3 Conversione dei carboidrati in grassi	138

4.7.4 Ossidazione dei carboidrati e regolazione dell'omeostasi glicidica	138
4.7.5 Ossidazione dei grassi e regolazione del bilancio lipidico	138
4.7.6 Insulino-resistenza e Flessibilità metabolica	139
SINTESI	141
4.8 Microbiota ed obesità	142
SINTESI	144
PAROLE CHIAVE E METODOLOGIA DI REVISIONE DELLA LETTERATURA PER CAPITOLI	146
BIBLIOGRAFIA	149
SITOGRAFIA	177

PREMESSA

Il peso corporeo rappresenta l'espressione del bilancio energetico tra entrate ed uscite caloriche. Il principio fondamentale del bilancio energetico è racchiuso nell'equazione:

$$\text{Variazioni delle riserve di energia} = \text{apporto di energia} - \text{dispendio energetico}$$

In uno stato di equilibrio, l'energia introdotta con gli alimenti compensa quella spesa sotto forma di lavoro e di perdite con il calore: il bilancio complessivo dell'energia è nullo e il peso corporeo si mantiene costante. Un aumento di peso può verificarsi a causa di un bilancio energetico a lungo positivo sia per un aumentato apporto di energia senza un contemporaneo aumento del dispendio energetico, sia per una riduzione del dispendio energetico non associata ad un concomitante adeguamento della dieta. Questo determina a lungo termine un eccesso ponderale ed obesità che rappresentano un rischio per la salute, soprattutto per l'insorgenza di alcune malattie, quali la cardiopatia coronaria, il diabete, l'ipertensione alcuni tipi di cancro ed altre malattie croniche. Tanto maggiore è l'eccesso di peso dovuto al grasso, tanto maggiore è il rischio. Alcuni tipi di distribuzione del grasso corporeo sono poi associati ad un rischio più elevato. Vari studi evidenziano, infatti, che il tessuto adiposo localizzato nella regione addominale, in particolare quello viscerale, è associato ad un più elevato rischio per la salute di quello localizzato in regioni periferiche, come ad esempio l'area gluteo-femorale. La presenza di elevate quantità di grasso addominale sembra rappresentare un fattore di rischio indipendente anche a valori normali di peso corporeo.

Al contrario, una riduzione del peso corporeo si verifica a causa di un bilancio a lungo negativo sfociando nella malnutrizione energetica cronica e quando le riserve di grasso sono eccessivamente ridotte, l'organismo, per far fronte alle necessità energetiche è obbligato ad intaccare i propri muscoli ed organi interni con la conseguente riduzione del peso corporeo e della massa magra, fino alla comparsa della malnutrizione per difetto (Saunders e Smith, 2010). Disturbi del comportamento alimentare come l'anoressia nervosa si riflettono in una riduzione del peso corporeo a valori così bassi da non essere compatibili con un buon stato di salute. Molte funzioni metaboliche ed endocrine vengono compromesse, aumenta il rischio di irregolarità mestrua-

li, di infertilità, dell'osteoporosi, diminuisce la resistenza alle malattie infettive, ecc. (Mehler e Brown, 2015).

Variazioni acute del peso possono essere attribuite ad alterazioni nel bilancio idrico, come ad esempio la disidratazione durante l'esercizio fisico prolungato senza un adeguato reintegro, tuttavia i meccanismi coinvolti nel bilancio idrico permettono la regolazione dei fluidi in poche ore. Mentre nelle variazioni a lungo termine nell'adulto, la regolazione del peso riguarda principalmente il tessuto adiposo (Jéquier e Tappy, 1999; Muller et al 2016).

La regolazione del peso corporeo è un insieme complesso di variabili fisiologiche, metaboliche, ambientali, comportamentali e genetiche che controllano l'assunzione e la spesa di energia, nonché il tasso e la posizione delle riserve energetiche (Hall *et al.*, 2012).

In tale capitolo saranno illustrate le basi e le problematiche associate alla valutazione del peso corporeo e del livello di rischio per la salute e saranno discussi alcuni aspetti del dispendio energetico che possono contribuire al raggiungimento di un peso corporeo corretto.

1. IL BILANCIO ENERGETICO

- Il **bilancio energetico** è la differenza tra l'**energia introdotta** nell'organismo (sotto forma di macronutrienti) e l'energia spesa dall'organismo (per le reazioni metaboliche e per l'attività fisica).
- In accordo alla **prima legge della termodinamica** "l'energia non si crea né si distrugge, ma si trasforma"; quindi, l'energia che noi introduciamo nell'organismo sotto forma di alimenti sarà trasformata in energia utile per il metabolismo corporeo e l'attività fisica.
- Se l'energia in ingresso è superiore alla spesa energetica, l'energia introdotta in eccesso sarà depositata a livello del tessuto adiposo causando un aumento di peso corporeo.

L'energia viene misurata in termini di calorie (cal): 1 caloria è la quantità di energia necessaria per innalzare la temperatura di 1 grammo di acqua distillata da 14.5° a 15.5° Celsius (1,8 gradi Fahrenheit). Di solito viene considerata una unità di misura superiore, che è 1000 volte più grande di una caloria, la chilocaloria (kcal).

Un'altra unità per esprimere l'energia è il joule (J). Un joule è la quantità di energia consumata da una forza di 1 newton per spostare di 1 metro un oggetto lungo la direzione della forza. Analogamente alle calorie, un kilojoule (kJ) è l'equivalente di 1000 joule.

La relazione tra kilocalorie e kilojoules è: 1 kcal = 4,184 kJ.

1.1. APPORTO ENERGETICO

L'apporto energetico, denominato anche introito energetico (energy intake), è la quantità di energia assunta attraverso gli alimenti consumati (website EUFIC). È costituito dalle calorie introdotte attraverso gli alimenti, o meglio tramite i nutrienti che hanno funzione energetica. I nutrienti sono la fonte energetica e sono sostanze necessarie per la crescita, il metabolismo e le varie funzioni dell'organismo. Ciascun alimento contiene una quantità di energia che dipende dalla sua composizione in nutrienti.

Ogni macronutriente fornisce calorie, la cui quantità varia a seconda del tipo di macronutriente (SINU, 2014):
1 g di PROTEINE fornisce circa 4 kcal (16,7 kJ); le proteine rappresentano un substrato energetico soprattutto in caso di digiuno;
1 g di LIPIDI fornisce circa 9 kcal (37,7 kJ); i lipidi possono essere immagazzinati in grandi quantità nella massa grassa;
1 g di CARBOIDRATI disponibili fornisce circa 4 kcal (16,7 kJ); i carboidrati possono essere accumulati solo in piccole quantità sotto forma di glicogeno.
1 g di ALCOL fornisce 7 kcal/grammo (29,3 kJ) e 1 g di fibra circa 1,5 kcal/g (WCRF, 2007; Pérez-Escamilla et al., 2012);
Acqua 0 kcal (0 kJ).

1.1.1 Metodologie di rilevazione dell'apporto energetico

L'apporto energetico può essere valutato tramite la rilevazione dei consumi alimentari a livello di individuo o di popolazione attraverso varie metodologie (longitudinali o retrospettive), la cui scelta dipende dall'obiettivo e dalla tipologia di studio. Il "metodo longitudinale" di riferimento ("gold standard") è il "diario alimentare" (Food Record) che fornisce informazioni quantitative accurate (diario per pesata) o con un margine di errore ridotto (diario con misure casalinghe o atlante fotografico delle porzioni), in quanto la registrazione avviene simultaneamente all'assunzione degli alimenti. I consumi alimentari vengono registrati su "diari alimentari", per un numero prestabilito di giorni, al fine di ottenere una valutazione dei consumi sia quantitativa che qualitativa, attraverso la scomposizione degli alimenti nei nutrienti costitutivi. Il metodo di registrazione su diario con quantificazione mediante atlante fotografico delle porzioni è stato utilizzato anche nell'ultima indagine alimentare nazionale (INRAN-SCAI 2005-06), per studiare i consumi alimentari, l'assunzione di micro e macro nutrienti e l'apporto energetico della popolazione italiana (Leclerc et al., 2009).

I metodi retrospettivi maggiormente utilizzati sono i "recall" (recall delle 24 o 48 ore) o i "questionari di frequenza" di assunzione degli alimenti (FFQ: food-frequency questionnaires). Essi sono più semplici da attuare dei metodi longitudinali, ma risentono dei problemi di memoria e non consentono un'analisi bromatologica accurata come i metodi longitudinali. Il loro uso più appropriato è quello epidemiologico (Gibson, 2005; Willet, 1998; Birò et al., 2002).

1.1.2 Fattori che influenzano l'apporto di energia

Tra i vari fattori che possono influenzare l'apporto energetico sono state individuate le porzioni di alimenti e di bevande consumate e la densità energetica (Kral & Rolls, 2004; Rolls et al., 2009; Ello-Martin et al., 2005).

- La "**porzione consumata**" ("portion size") è la quantità di uno specifico alimento o bevanda servito o consumato in una determinata occasione di consumo (in un pasto o spuntino), non è una quantità standardizzata, ma è soggettiva e variabile (USDA, 2010) (questa tematica è trattata nel paragrafo "porzioni standard e frequenze di consumo" del capitolo "Varia la tua dieta come e perché").

- b) La “**densità energetica**” (DE) di un alimento o di una bevanda è definita come la quantità di energia disponibile per unità di peso e viene misurata in kilocalorie (kcal/g) o i kilojoules (kJ/g) (WCRF, 2009; USDA 2012):

Densità di energia = numero di calorie (kcal o kJ)/peso (grammi)

1.2 LA DENSITÀ ENERGETICA

Tutti gli alimenti/bevande apportano calorie, ma a parità di peso la quantità di calorie varia in base alla proporzione dei macronutrienti, dell'alcol, delle fibre e dell'acqua presenti nell'alimento/bevanda: i grassi hanno il più alto contenuto di energia, seguiti dall'alcol, mentre le proteine e i carboidrati hanno una densità di energia inferiore (WHO, 2000). I valori della DE variano da 0 kcal/g a 9 kcal/g (Rolls, 2009). Per questo gli alimenti/bevande con un alto contenuto di grassi, che apportano la quantità di energia più elevata per grammo, hanno in genere una maggiore densità di energia, rispetto a quelli che contengono più acqua o fibre (Ledikwe et al., 2007; Pérez-Escamilla et al., 2012). In particolare, l'acqua è responsabile della maggior parte della variabilità nella DE degli alimenti, in quanto contribuisce in maniera significativa al loro peso, ma non al loro contenuto di energia. Tuttavia, alcuni alimenti contenenti molta acqua possono avere DE diversa: ad esempio, le zuppe a base di brodo di verdure di solito hanno una bassa densità di energia, mentre alcune bibite o gli alcolici possono avere una densità energetica più alta (WCRF, 2009). Anche la fibra influenza il peso dei cibi, ma apporta poche calorie. Pertanto una dieta con bassa DE tende ad includere alimenti più ricchi di acqua, come frutta e verdure, e ha più fibre e meno grassi rispetto ad altri tipi di diete (Ledikwe et al., 2006 a; Vernarelli et al., 2013); in altri termini, si può dire che nelle diete a bassa DE i macronutrienti che forniscono energia sono più “diluati” (WCRF, 2007). Alimenti a bassa DE hanno spesso un alto contenuto di vitamine, minerali e di altri componenti bioattivi; al contrario, alimenti trasformati ad alta DE hanno spesso un basso contenuto di micronutrienti (WCRF, 2007). Non ci sono prove che bere molta acqua in associazione al consumo di alimenti ad alta DE limiti l'assunzione di alimenti a bassa DE (WCRF, 2007).

La DE può essere valutata per un singolo alimento, per un pasto o per la dieta nel suo insieme; dal momento che comunemente i vari alimenti sono consumati come piatti misti assunti ai pasti, è importante valutare la DE della dieta nel suo insieme per poterne valutare l'associazione con lo stato di salute. Non esiste però ancora un metodo standard per calcolare la DE della dieta, che può essere determinata utilizzando diversi approcci, ad esempio: a) considerando soltanto gli alimenti ed escludendo tutte le bevande; b) escludendo soltanto l'acqua (bevanda che non apporta energia); c) considerando tutti gli alimenti e tutte le bevande (Perez-Escamilla, 2012; Ledikwe, 2005; Vernarelli et al., 2013).

La grande varietà di prodotti consumati da una popolazione può comprendere anche cibi che potrebbero essere considerati sia come alimento, che come bevanda: quindi per valutare la DE, è cruciale la classificazione dei prodotti alimentari come alimenti o bevande. Queste ultime infatti, poiché tendono, in genere, ad avere una DE inferiore rispetto alla maggior parte

degli alimenti solidi, possono influenzare in maniera determinante i valori della DE della dieta (Ledikwe, 2005; Vernarelli et al., 2013). Inoltre, i vari tipi di bevande possono avere una diversa influenza sull'assunzione di cibo, sulla sazietà e sulla sete (Ledikwe, 2005). È stato evidenziato che le bevande hanno uno scarso potere saziante rispetto agli alimenti solidi ed è stato ipotizzato che le calorie assunte tramite le bevande siano percepite in maniera diversa dal corpo, rispetto a quelle degli alimenti (Mattes, 2006; Mattes and Campbell 2009). Per questo motivo, le bevande caloriche possono svolgere un ruolo speciale nel contribuire ad un bilancio energetico positivo (WCRF, 2007). In ogni caso, sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire meglio l'associazione tra bevande e diete basate su alimenti a minore DE, se e come i meccanismi di sazietà differiscono tra alimenti solidi e bevande in funzione della loro DE e come affrontare meglio l'assunzione di bevande quando si considera la relazione tra la DE e il peso corporeo (Perez-Escamilla, 2012).

Vari studi hanno riportato i valori della DE in gruppi di popolazione; tuttavia questi dati sono stati spesso difficili da confrontare e interpretare, in parte a causa delle differenti metodologie utilizzate (Cox e Mela; 2000; Perez-Escamilla, 2012).

La DE è un concetto relativamente nuovo, identificato come uno dei fattori importanti nel controllo del peso corporeo negli adulti, nei bambini e negli adolescenti (Pérez-Escamilla et al., 2012; Ello-Martin et al., 2005) e il consumo di alimenti ad alta DE come uno dei fattori che concorrono all'obesità (WHO, 2003; WHO, 2006; Ledikwe et al., 2006). In particolare, studi di intervento e studi di coorte prospettici hanno fornito prove forti e coerenti che negli adulti il consumo di una dieta a più alta DE è associato con un aumento del peso corporeo, mentre una dieta a bassa DE migliora la perdita di peso e il mantenimento del peso corporeo (Pérez-Escamilla et al., 2012; Rolls, 2009). Gli effetti combinati dovuti ad una dieta ad alta DE, associata al consumo di porzioni di grandi dimensioni, possono aumentare l'assunzione di energia e quindi il peso corporeo (Rolls et al., 2002). Nei bambini e negli adolescenti, studi longitudinali hanno mostrato un'evidenza moderatamente forte di un'associazione positiva tra DE della dieta e una maggiore adiposità. Sebbene i "meccanismi" del rapporto tra DE e peso corporeo non siano stati ancora ampiamente studiati, è stato ipotizzato che l'abbassamento della DE dei cibi possa aumentare la sazietà e contribuire a ridurre l'apporto energetico. Studi eseguiti in condizioni controllate in laboratorio, hanno dimostrato che le persone tendono a mangiare una quantità costante di cibo; di conseguenza, abbassare la DE del cibo può portare ad assumere meno energia (Bell et al., 1998; Kral et al., 2002; Stubbs et al., 1998). Tra gli adulti, studi a breve termine hanno, infatti, verificato che consumare alimenti con bassa DE comporta una riduzione dell'apporto energetico e una maggiore sazietà (Bell et al., 1998; Rolls et al., 2006; Blatt, 2011). Per chi consuma una quantità consistente di cibo, infatti, variazioni anche modeste nella DE possono avere un impatto significativo sull'apporto energetico giornaliero. Ad esempio, se in una giornata tipica un adulto consuma 1200 g di cibo con una DE complessiva di 1,8 kcal/g, pari ad un apporto energetico di 2160 kcal/die, per una diminuzione della DE di soli 0,1 kcal/g, mantenendo la stessa quantità di cibo, le calorie ingerite scendono a 2040 kcal/die, con una riduzione giornaliera di 120 kcal/giorno (Rolls, 2009). Nei bambini e negli adolescenti, malgrado siano stati condotti ancora pochi studi, l'evidenza suggerisce che l'assunzione di alimenti ad alta DE possa determinare un sovra consumo passivo di energia (Leahy et al., 2008; Leahy et al., 2008; Leahy et al., 2008; Fisher et al., 2007).

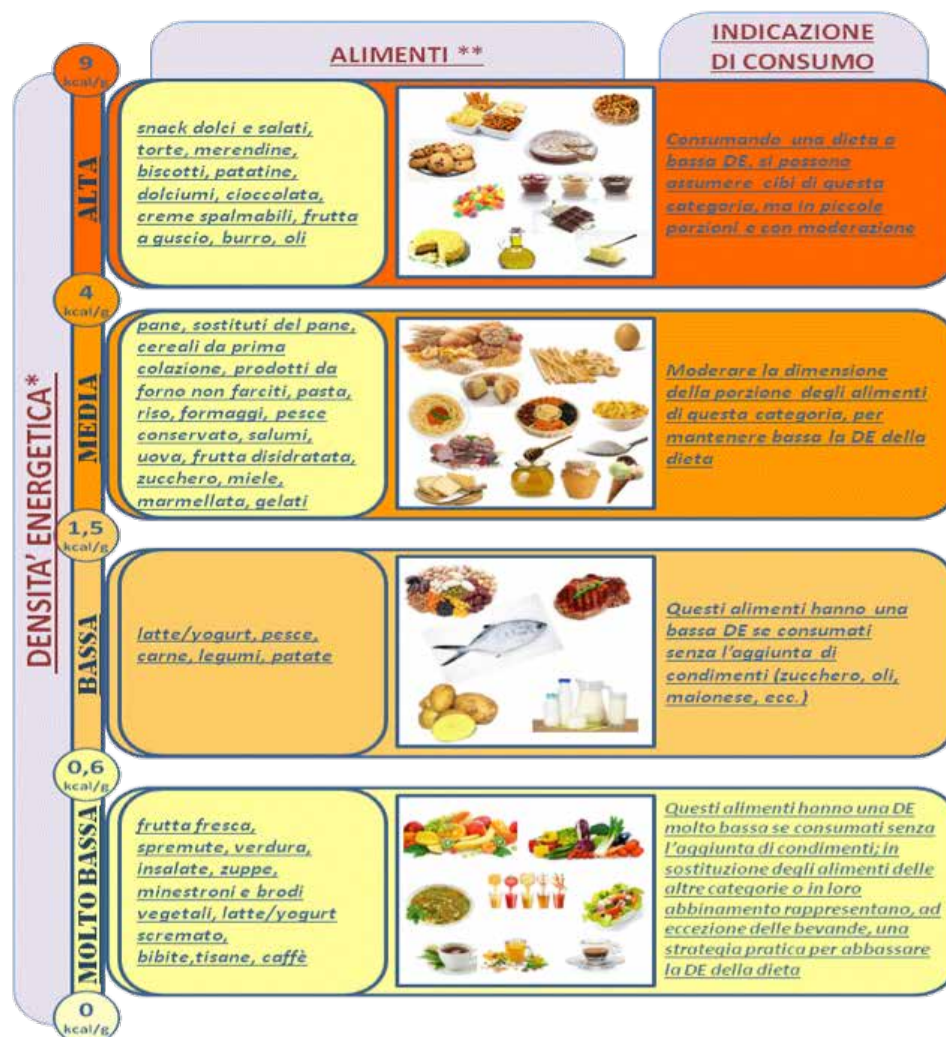
Questi risultati hanno implicazioni importanti sia per la prevenzione che per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità. Recenti ricerche hanno indicato che la riduzione nella DE degli alimenti può rappresentare una strategia per moderare l'assunzione di energia, senza peraltro compromettere la qualità nutrizionale della dieta (Ledikwe et al., 2006); è stato sperimentato, infatti, che le diete a bassa DE negli adulti sono associate con un'elevata qualità della dieta (Ledikwe et al., 2006). Cuco e colleghi (2001) hanno osservato in una popolazione di adulti mediterranei, che i soggetti con diete a bassa DE consumavano un volume di cibo simile a quelli con alta DE, ma assumevano una più alta percentuale di energia da verdure, frutta e prodotti lattiero-caseari, un ridotto contenuto di grassi e zuccheri e una percentuale inferiore di carni rosse e cereali zuccherati. Anche studi su bambini e adolescenti hanno evidenziato che una bassa DE è stata associata ad una migliore qualità nutrizionale della dieta, che comprendeva introiti più elevati di fibre e micronutrienti e un migliore equilibrio di macronutrienti (O'Connor et al., 2013; Patterson et al., 2010).

In conclusione, diete a DE più bassa sono caratterizzate da livelli relativamente elevati di frutta, verdura, cereali integrali e fonti di proteine animali magre, un minore contenuto di grassi totali, grassi saturi e zuccheri aggiunti (Pérez-Escamilla et al., 2012). Pertanto, è possibile che la DE possa essere utilizzata come marcatore della qualità nutrizionale del modello alimentare degli individui e l'utilizzo della DE per guidare le scelte alimentari può portare a modelli alimentari coerenti con una dieta sana (Ledikwe et al., 2006; O'Connor et al., 2013; Patterson et al., 2010; Pérez-Escamilla et al., 2012).

La riduzione della DE della dieta è stata riconosciuta come strategia per il mantenimento del peso anche da Organizzazioni internazionali: l'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'Accademia Americana di Pediatria, che raccomandano che i bambini e gli adolescenti limitino il consumo di alimenti ad alta DE, come strategia per la prevenzione dell'obesità (WHO, 2006; Barlow 2007). Le attuali linee guida americane e il World Cancer Research Fund raccomandano il consumo di una dieta a bassa DE come approccio dietetico per la prevenzione delle malattie, in particolare per la prevenzione dell'obesità (USDA 2010; WCRF, 2007), il Centers for Disease Control (CDC) consiglia di limitare le porzioni di alimenti ad alta DE e consiglia il consumo di alimenti a bassa DE per il controllo dell'appetito e del peso corporeo (website CDC: Low-Energy-Dense Foods and Weight Management).

1.2.1 Strategie per diminuire la densità energetica della dieta

In base alla DE gli alimenti possono essere classificati, come riportato in **figura 1**, in quattro categorie: molto bassa, bassa, media ed alta DE.

FIGURA 1. Classificazione degli alimenti in base alla Densità Energetica (DE) e indicazioni di consumo.

* British Nutrition Foundation, 2009 (<http://www.nutrition.org.uk/healthyliving/fuller/what-is-energy-density>)

** Le varie tipologie di alimenti sono state suddivise nelle quattro categorie in base ai valori della loro DE, calcolata a partire dalla banca dati di composizione degli alimenti consumati dalla popolazione italiana durante l'ultima indagine nazionale INRAN-SCAI 2005-06 (Leclercq et al, 2009; Carnovale e Marletta, 2000); sono stati eliminati gli alimenti consumati da meno di 30 soggetti. I rimanenti alimenti sono stati raggruppati secondo le tipologie di alimento per le quali nei LARN (SINU, 2014) è stata attribuita una porzione standard. Per ciascuna tipologia è stata calcolata la media dell'energia e da questa la Densità Energetica.

È importante ricordare che gli alimenti spesso fanno parte di ricette, quindi in base agli ingredienti utilizzati varia la DE dei piatti consumati. La DE dei piatti o dei pasti può essere "abbassata" in vari modi, ad esempio aumentando la quantità di frutta e verdura, diminuendo il contenuto di alimenti ricchi in grassi e/o zuccheri e facendo attenzione alla quantità dei condimenti (olio, burro, maionese, ecc.) e di zuccheri aggiunti nelle bevande, quali ad esempio tè, caffè e tisane (website British Nutrition Foundation).

Infine, prima di acquistare un alimento è importante poter conoscere la sua DE. La DE di un alimento confezionato può essere facilmente calcolata usando alcune delle informazioni nutrizionali riportate sull'etichetta del prodotto. È sufficiente conoscere le kcal per 100 g oppure le kcal per porzione e il peso della porzione. Sicuramente il calcolo della DE su 100 g di prodotto è più semplice e immediato, ma si ottiene lo stesso risultato utilizzando i dati relativi alla porzione (**figura 2**). Confrontando il valore di DE ottenuto con la tabella 1 è possibile conoscere la DE del prodotto.

FIGURA 2. Esempio di come la Densità Energetica di un prodotto possa essere calcolata per porzione o per 100 grammi di prodotto, a partire dalle informazioni nutrizionali riportate sulle etichette.

INFORMAZIONI NUTRIZIONALI DI UNA MERENDINA TIPO.		
	per porzione (28 g)	per 100 g
Valore energetico	117 Kcal / 480 KJ	418 Kcal / 1750 KJ
Proteine	2,9 g	10,5 g
Carboidrati	12,6 g	45,2 g
Grassi	6,4 g	21,7 g
Vitamina B12	0,21 mcg (21% RDA*)	0,78 mcg (78% RDA*)
Calcio	33,6 mg (4,2% RDA*)	120 mg (15% RDA*)
Fosforo	38,6 mg (4,8 RDA*)	138 mg (17,2% RDA*)
*RDA: razione giornaliera raccomandata.		
$DE = 117 \text{ kcal} / 28\text{g} = 4,2 \text{ kcal/g}$ $=$ $DE = 418 \text{ kcal} / 100\text{g} = 4,2 \text{ kcal/g}$		
DE = 4,2 kcal/g = ALTA		

Per creare una dieta a bassa DE non c'è bisogno, quindi di eliminare nessun alimento, l'importante è consumare piccole porzioni di alimenti ad alta DE combinate nel pasto con maggiori quantità di cibi a più bassa DE. Quindi, come già detto in precedenza, seguendo questo tipo di dieta è possibile assumere quantità soddisfacenti di cibo, pur limitando l'apporto energetico; per cui educare a questo tipo di alimentazione può essere una strategia efficace per la perdita o il mantenimento del peso corporeo e per ottenere un modello alimentare con un'elevata qualità nutrizionale.

Per abbassare la DE della dieta è quindi importante:

- acquistare gli alimenti considerando la loro DE
- cambiare il modo di prepararli
- mantenere/aumentare il volume del cibo senza aumentare le calorie.

Alcuni suggerimenti pratici sono riportati nel **Box 1**.

Tuttavia, data l'attuale struttura dei prezzi dei prodotti alimentari, l'abbassamento della DE della dieta, sostituendo i grassi e dolci con frutta e verdura può comportare costi più elevati (Darmon et al. 2004). Infatti, cereali raffinati, zuccheri e grassi aggiunti possono rappresentare un'opzione alimentare più economica per il consumatore (Drewnowski et al., 2004). Esistono, però diverse strategie per preparare pasti economici a bassa DE (Rolls et al., 2005). Deve essere incoraggiato l'uso di prodotti freschi, di stagione; tuttavia, prodotti surgelati o in scatola, che non sono deperibili, possono essere utilizzati per sostituire i prodotti freschi fuori stagione. Un'altra strategia è quella di effettuare sostituzioni nelle ricette, utilizzando alimenti economici, ma nutrienti, come ad esempio i legumi, può essere un'altra raccomandazione per ridurre il costo del cibo, mantenendo una dieta a bassa DE.

Box 1 Suggerimenti pratici per abbassare la DE della dieta

- **Scegliere alimenti con un elevato contenuto di acqua, questo include piatti dove è aggiunta acqua durante la cottura (ad esempio zuppe e minestroni)**
- **Aumentare il volume del cibo senza aggiungere calorie extra:**
 - consumare le verdure come antipasti o piatti principali
 - aggiungere la frutta nell'insalata
 - aggiungere frutta ai cereali per la colazione,
 - inserire negli spuntini verdure e frutta
- **Limitare l'uso di grassi:**
 - cuocere in forno invece di friggere
 - scegliere carni magre e togliere la pelle e il grasso dalla carne prima della cottura
 - utilizzare condimenti a bassa DE, come il succo di limone o aceto, per condire piuttosto che salse, maionese o altri condimenti ricchi in grassi; comunque utilizzare grassi e oli con parsimonia (utilizzare uno spray per olio piuttosto che versarlo)
 - durante la preparazione dei cibi limitare l'uso di grassi
- **Limitare il zucchero semplici:**
 - fare attenzione allo zucchero, miele, ecc. che si aggiunge nelle bevande, come tè, caffè, latte, tisane, ecc.
 - limitare il consumo di bibite e succhi
- **Scegliere alimenti ricchi in fibra, che sono più sazianti e mantengono a lungo il senso di sazietà:**
 - irrobustire i pasti con l'aggiunta di legumi che sono ricchi di fibre e proteine e saziano, ma con un basso contenuto di calorie (per esempio aggiungere i fagioli alle insalate)
 - Utilizzare anche alimenti integrali, come pane, cereali per la colazione, riso e pasta.

1.3 APPORTO DI ENERGIA NELLA POPOLAZIONE ITALIANA

In molti paesi industrializzati, così come nella popolazione italiana, i consumi alimentari sono in rapida trasformazione. La disponibilità sul mercato di una grande varietà di nuovi prodotti alimentari largamente pubblicizzati, i cambiamenti dello stile di vita ed il progressivo invecchiamento della popolazione possono essere identificati tra i principali fattori alla base di

questo cambiamento. Tutto ciò si riflette sull'apporto energetico che deve essere adeguato al reale dispendio per mantenere un buon stato di salute e prevenire patologie. Per monitorare lo stato nutrizionale di una popolazione le indagini alimentari a livello di popolazione sono fondamentali al fine di valutare se la popolazione o parte di essa ha un'insufficiente o un'eccessiva assunzione di energia o di specifici nutrienti. In Italia, per poter caratterizzare i modelli di consumo alimentare e valutare l'adeguatezza degli apporti alimentari e nutrizionali della popolazione, sono state condotte da parte dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN), attuale CREA AN, 3 indagini alimentari a livello nazionale: nel 1980-84 (Saba et al., 1990), nel 1994-96 (denominata "INN-CA Study 1994-96") (Turrini et al., 2001) e l'ultima nel 2005 (denominata "INRAN-SCAI 2005-06"; Leclercq et al., 2009; Sette et al., 2011). Come emerge dalla tabella 2, confrontando le tre indagini nazionali l'apporto energetico medio presenta una decisa riduzione dagli anni '80 ai '90 (2709 kcal/die e 2150 kcal/die rispettivamente), mentre rimane costante nell'ultima decade (2109 kcal/die). In particolare, dai dati di consumo della popolazione italiana, rilevati nell'ultima indagine (INRAN_SCAI 2005-06) per le varie fasce d'età esaminate è stata calcolata la DE media attraverso il rapporto tra la media giornaliera dell'energia assunta e i grammi medi giornalieri degli alimenti consumati nel periodo di indagine. Nel calcolo della DE non è stato preso in considerazione il consumo di acqua minerale e di rubinetto; inoltre, poiché la banca dati di composizione degli alimenti italiana fornisce dati nutrizionali solo per alimenti a crudo, nel calcolo della DE di tutti quegli alimenti che variano in modo evidente la concentrazione d'acqua durante la cottura come cereali (pasta, riso, orzo ecc.), legumi secchi e alimenti disidratati, non è stata considerata l'acqua assorbita. Per questo motivo i risultati riportati sono più alti rispetto ad una stima reale della DE che prende in considerazione i cibi a cotto.

Mettendo, quindi, a confronto la DE media della dieta delle tre indagini emerge un costante diminuzione dagli anni '80 al 2000 (1,66 kcal/g, 1,54 kcal/g e 1,46 kcal/g rispettivamente) (**Tabella 1**).

TABELLA 1. Media giornaliera del consumo di alimenti, dell'apporto energetico e della densità Energetica della popolazione italiana nelle indagini 1980/84 – 1994/96 – 2005/06

	1980 -84	1994 -96	2005-06
Grammi (g/die)	1636	1407	1469
Energia (kcal/die)	2709	2162	2109
Densità Energetica* (kcal/g/die)	1,66	1,54	1,46

(*) il calcolo non include le bevande e poiché la banca dati di composizione degli alimenti italiana fornisce dati nutrizionali solo per alimenti a crudo, nel calcolo della Densità Energetica di tutti gli alimenti che variano in modo evidente la concentrazione d'acqua durante la cottura, non è stata considerata l'acqua. Per questo motivo i risultati riportati sono più alti rispetto ad una stima reale della DE che prende in considerazione i cibi a cotto.

La tabella 2 presenta la Densità Energetica media della popolazione italiana nel 2005-06, per il campione totale, per sesso e per classi di età. Dal dato sui bambini italiani dell'indagine INRAN SCAI 2005-2006, riportato in tabella 3, emerge che i bambini dai 3 ai 10 anni hanno una dieta con una DE di 1,61 kcal/g/die. Uno studio effettuato su bambini dai 2 ai 10 anni di

otto paesi europei, evidenza che i bambini del campione italiano sono quelli con una dieta a più alta DE (1,68 kcal/g/die) rispetto a quella dei bambini degli altri 7 paesi, per i quali varia da 1,10 kcal/g/die (Estonia) a 1,49 kcal/g/die (Cipro) (Hebenstreit 2014). Per le altre fasce di età i confronti della DE con altri Paesi sono al momento complicati a causa della scarsità dei dati rappresentativi e della diversità delle metodologie utilizzate, come già descritto in precedenza.

TABELLA 2. La densità energetica media giornaliera della popolazione italiana per sesso e età

		Densità Energetica* (kcal/g/die)			
	Classi di età	N	Media	SD	Intervallo di confidenza 95%
Femmine	<3 anni	23	1,38	0,44	1,19 - 1,57
	3 - <10 anni	99	1,62	0,29	1,56 - 1,68
	10 - <18 anni	139	1,60	0,26	1,56 - 1,65
	18 - <65 anni	1245	1,41	0,25	1,40 - 1,43
	≥65 anni	316	1,34	0,24	1,31 - 1,36
	totale	1822	1,21	0,33	1,08 - 1,33
Maschi	<3 anni	29	1,60	0,23	1,55 - 1,65
	3 - <10 anni	94	1,66	0,29	1,61 - 1,72
	10 - <18 anni	108	1,49	0,25	1,48 - 1,51
	18 - <65 anni	1068	1,42	0,21	1,39 - 1,45
	≥65 anni	202	1,42	0,27	1,41 - 1,44
	totale	1501	1,50	0,26	1,48 - 1,51
Totale	<3 anni	52	1,28	0,39	1,18 - 1,39
	3 - <10 anni	193	1,61	0,26	1,57 - 1,65
	10 - <18 anni	247	1,63	0,28	1,60 - 1,66
	18 - <65 anni	2313	1,45	0,25	1,44 - 1,46
	≥65 anni	518	1,37	0,23	1,35 - 1,39
	totale	3323	1,46	0,27	1,45 - 1,47

(*) il calcolo non include le bevande e poiché la banca dati di composizione degli alimenti italiana fornisce dati nutrizionali solo per alimenti a crudo, nel calcolo della Densità Energetica di tutti gli alimenti che variano in modo evidente la concentrazione d'acqua durante la cottura) non è stata considerata l'acqua. Per questo motivo i risultati riportati sono più alti rispetto ad una stima reale della DE che prende in considerazione i cibi a cotto.

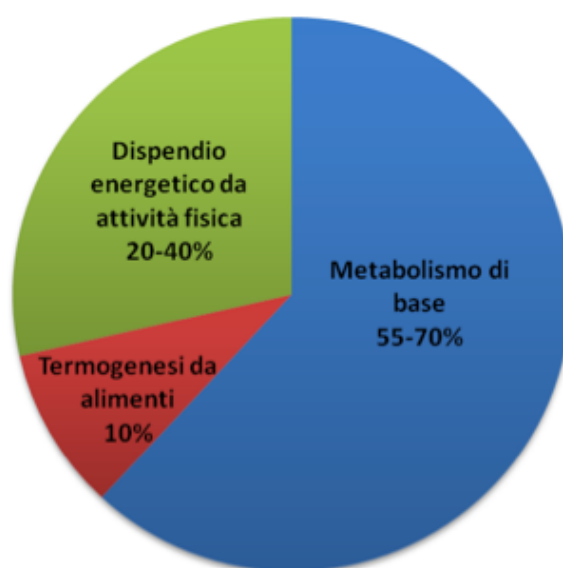
1.4 DISPENDIO ENERGETICO

Il dispendio energetico consiste nel trasferimento di energia da un organismo all'ambiente esterno. L'energia è necessaria per ogni attività dell'organismo, sia a riposo che durante lo svolgimento di lavoro che comporta sforzi muscolari. L'unica forma di energia che le cellule dell'organismo umano sono in grado di utilizzare è quella chimica contenuta in alcune sostanze alimentari (*vedi* apporto energetico).

L'energia chimica introdotta nell'organismo con gli alimenti viene in parte trasferita su molecole di trasporto che ne permettono l'utilizzazione da parte delle cellule per compiere lavoro

chimico (biosintesi), osmotico (trasporto attivo) e meccanico (contrazione muscolare); il resto viene degradato in calore che, a causa dell'isotermia dell'organismo, non può essere utilizzato per compiere alcun tipo di lavoro e serve esclusivamente per il mantenimento della temperatura corporea. Si calcola che l'organismo umano possa convertire in lavoro solo il 25% dell'energia potenziale contenuta negli alimenti. Il dispendio energetico è composto da diverse componenti: metabolismo di base, termogenesi da alimenti, dispendio energetico da attività fisica (**figura 3**).

FIGURA 3. Componenti del dispendio energetico



Il **metabolismo di base** (MB) rappresenta la componente principale del dispendio energetico ed è definito come la quantità di energia utilizzata da un individuo a riposo, in uno stato termico neutrale, a digiuno da 12-14 ore, in condizioni di totale rilassamento psicologico e fisico (SACN, 2013). In tali condizioni il MB rappresenta l'energia necessaria a preservare l'integrità anatomica e funzionale di cellule, tessuti, organi e apparati come la contrazione cardiaca, respirazione, filtrazione renale, funzionamento del sistema nervoso ecc; in termini biochimici coincide con le attività metaboliche come il turnover proteico, mantenimento del gradiente elettrochimico, neoglucogenesi, ecc. In un individuo adulto sano e sedentario il MB incide per circa il 55-70% alla spesa energetica totale (SINU, 2014). Si esprime come quantità di energia (o lavoro) per unità di tempo: kcal/min, kcal/die (kJ/min, kJ/die). Il metabolismo di base può essere *misurato* con buona precisione ed in condizioni accuratamente standardizzate utilizzando varie tecniche o *predetto* sulla base di variabili come sesso, età, statura e peso corporeo. Se durante la misurazione non si rispettano le condizioni standardizzate il risultato che si ottiene è approssimativamente il 10% più alto rispetto al MB misurato correttamente. Riguardo alla predizione, numerose equazioni sono presenti in letteratura, ma solo alcune di esse hanno trovato un reale utilizzo. Per l'adulto si possono ricordare le formule Schofield (1985) diversificate per sesso e fascia d'età, includendo come predittore solo il peso corporeo (**tabella 3**) (SINU, 2014;

SACN, 2011). Tuttavia non è possibile identificare con sicurezza un'equazione predittiva di maggiore affidabilità (EFSA, 2103).

TABELLA 3. Equazioni di predizione del Metabolismo di base a partire dal peso corporeo (Peso, kg).
Modificato da: Schofield et al., 1985

Età (anni)	METABOLISMO BASALE (stima in kcal/die)	
	Uomini	Donne
<3	$59,51 \times \text{peso} - 30,4$	$58,31 \times \text{peso} - 31,1$
3-9	$22,71 \times \text{peso} + 504,3$	$20,32 \times \text{peso} + 485,9$
10-17	$17,69 \times \text{peso} + 658,2$	$13,38 \times \text{peso} + 692,6$
18-29	$15,06 \times \text{peso} + 692,2$	$14,82 \times \text{peso} + 486,6$
30-59	$11,47 \times \text{peso} + 873,1$	$8,13 \times \text{peso} + 845,6$
>60	$11,71 \times \text{peso} + 587,7$	$9,08 \times \text{peso} + 658,8$

È ragionevole dire che a livello di gruppi d'individui lo scarto rispetto ai valori reali è in moltissimi casi inferiore al 5%, mentre le differenze predetto-misurato possono essere molto maggiori a livello del singolo individuo (SINU, 2014). L'accuratezza delle equazioni dipende inoltre da una serie di fattori quali sesso, età, indice di massa corporea ed etnicità. Sono anche disponibile un certo numero di equazioni predittive del MB specifiche per l'età evolutiva.

La **termogenesi da alimento** (TE-AL) rappresenta l'incremento del dispendio energetico in risposta all'assunzione di alimenti a seguito dei processi di digestione, assorbimento e metabolismo di proteine, carboidrati, lipidi ed alcool (SINU, 2014). Varia in funzione della qualità e tipo degli alimenti ingeriti. Lo stimolo termogenico attribuibile ai carboidrati corrisponde al 5-10% dell'energia ingerita, mentre le proteine hanno la più alta termogenesi (20-30% dell'energia ingerita) legata ai costi dei processi metabolici (rimozione di azoto, sintesi di urea, gluconeogenesi ecc.) ed i grassi la più bassa (2-5% dell'energia ingerita), richiedendo minor idrolisi e vie di deposito abbastanza dirette. Tali valori sono indicativi e variano in relazione ai processi metabolici: per esempio il costo per convertire il glucosio a glicogeno corrisponde a circa il 5% del contenuto energetico di glucosio, mentre sale al 24% se è convertito in lipidi. Mediamente può essere valutata in circa il 7-13% del dispendio energetico totale ma in genere la TE-AL si considera corrispondere a circa il 10% dell'apporto energetico totale di una dieta a composizione mista (SINU, 2014). Esiste, infine, una termogenesi dovuta a sostanze ad azione nervina presenti in prodotti di uso comune (caffè, tè, tabacco ecc.) che può assumere, in base all'entità dei consumi, un significato rilevante.

Il **dispendio energetico da attività fisica** (DE-AF) rappresenta la spesa in termini di energia sostenuta nel corso dell'attività fisico-sportiva, includendo quindi tutte le attività di movimento inerenti impegni lavorativi e/o sociali, le cosiddette attività fisiche "obbligatorie", e le attività fisiche discrezionali e opzionali, (ad es. giustificate da motivazioni di gioco, salutistiche, pratiche sportive ecc.) Questa componente della spesa energetica è a livello quantitativo la più variabile (15-30% del dispendio energetico totale) e, in linea generale, corrisponde al 25- 50% del fabbisogno energetico e, in situazioni estreme e non sostenibili per lunghi periodi di tempo, arriva

fino al 75% (SACN, 2011).

1.4.1 Fattori che influenzano il metabolismo basale

La variabilità intra-individuale del metabolismo di base è bassa con un coefficiente di variazione che raramente eccede il 5% e frequentemente è sotto il 3%. Al contrario è ben noto che in individui sani esiste una notevole variabilità interindividuale che in condizioni di apporti energetici ed attività fisica controllati può variare tra circa il 7% ed il 18% (Shetty, 2005). Esistono molteplici fattori che possono influenzare il MB determinando cambiamenti più o meno importanti. Tra i principali fattori la composizione corporea, il sesso e l'età determinano circa l'80% della variabilità inter-individuale.

- **Composizione corporea:** Il dispendio energetico basale è direttamente proporzionale alle dimensioni corporee. La componente del peso che determina la variabilità inter-individuale è la massa magra alipidica (o FFM, *free fat mass* che comprende il plasma, tendini, collagene, muscoli, fluidi, ossa, pelle e organi). Nella **tabella 4** è riportato il contributo percentuale dei vari organi e tessuti al dispendio energetico. Nell'adulto fegato, cervello, cuore e reni, pur rappresentando solo il 5,5% del peso corporeo, contribuiscono per circa il 60% al dispendio energetico, mentre la massa muscolare, che rappresenta circa il 40% del peso corporeo, incide solo per il 22%; il tessuto adiposo, che rappresenta il 21% del peso corporeo, incide soltanto per il 4% (SINU, 2014; SACN, 2011; Elia *et al.*, 1992)

TABELLA 4. - Contributo di differenti organi e tessuti al dispendio energetico basale *

Organi e tessuti	Peso (%)	Consumo energetico espresso in kcal (kg d) ⁻¹	Metabolismo basale (%)
Visceri:	5,5	1320	58
Fegato	2,6	200	21
Cervello	2,0	240	20
Cuore	0,5	440	9
Reni	0,4	440	8
Muscoli	40	13	22
Tessuto adiposo	21,4	4,5	4
Residuo (ossa, ghiandole, ecc.)	33,1	12	16
totale	100		100

*uomo di riferimento: 70 kg MB 1680 kcal/die; Da: Elia M. *et al.*, 1992

La componente grassa del corpo è chiamata massa grassa (FM, *fat mass*), varia notevolmente tra gli individui e influenza minimamente il metabolismo basale nei normopeso (Muller *et al.*, 2004), mentre diviene significativa negli obesi (Johnstone *et al.*, 2005). Ogni Kg di massa magra alipidica esercita un consumo energetico 5 volte maggiore o più sul MB rispetto alla FM (Johnstone *et al.*, 2005).

- **Sesso:** Gli uomini hanno generalmente una massa magra maggiore di quella delle donne, sia in valori percentuali che assoluti. Di conseguenza, il MB per kg di peso corporeo è più basso nelle donne rispetto agli uomini: un uomo adulto ha un MB più alto di circa il 15% rispetto ad una donna dello stesso peso (Buchholz *et al.*, 2001). Inoltre l'incremento ponderale negli uomini porta anche ad un maggiore aumento percentuale di massa magra rispetto alle donne, così che l'incremento del MB con l'aumentare dell'IMC è maggiore negli uomini rispetto alle donne. Inoltre nelle donne si è osservato un incremento nel MB durante la fase luteale del ciclo mestruale (SACN, 2011), mentre nella menopausa si è osservata una diminuzione del MB per le donne che non ricevono la terapia ormonale sostitutiva (IoM, 2005).
- **Età:** Nei lattanti (6-12 mesi) il MB è proporzionale alla massa magra alipidica ed è espressione soprattutto del metabolismo del cervello (70% alla nascita), del cuore, del fegato e dei reni. Il suo progressivo aumento deriva dalla necessità legate alla sintesi di nuovi tessuti e al loro mantenimento così che il fabbisogno energetico dovuto alla crescita risulta intorno al 30% e all'8% rispettivamente per il primo e il secondo trimestre di vita, e in media di circa il 2,5% per l'intervallo 6-12 mesi d'età (SINU, 2014). Nei bambini e adolescenti (1-17 anni) il MB aumenta in parallelo con il peso corporeo e la massa magra e si riduce il rapporto tra gli organi metabolicamente più attivi (cervello, fegato, cuore e rene) e il peso corporeo (SINU, 2014). Nell'adulto, invece, si verifica una progressiva perdita di massa magra ed un aumento del grasso corporeo, che determina nell'anziano un declino del MB (Bosy-Westphal *et al.*, 2003), pari all'1-2% ogni 10 anni dal terzo decennio in poi di vita per aumentare del 3-5% negli ultrasessantenni (Lührmann *et al.*, 2009). Non è chiaro se i cambiamenti del MB con l'età siano dovuti esclusivamente a cambiamenti nella composizione corporea o se questo è legato ad altri fattori come l'attività metabolica intrinseca per grammo di tessuto degli organi che hanno necessità energetiche più elevate (SINU, 2014). In particolare, il MB si presenta molto variabile negli anziani fragili (Weiss *et al.*, 2012), mentre risulterebbe più basso nelle persone in età avanzata che presentano una riduzione dell'efficienza fisica e delle capacità cognitive (Schrack *et al.*, 2014). Una difficoltà incontrata in studi sugli effetti dell'invecchiamento e sul declino associato del MB è la differenziazione tra il processo di invecchiamento di per sé e l'influenza delle malattie comuni associate all'età e gli effetti conseguenti che queste hanno sui costi metabolici degli organi (Bosy-Westphal *et al.*, 2003). Nei documenti internazionali sono riportate varie equazioni per la stima del MB nell'anziano a seconda della fascia d'età considerata (**tabella 5**).
- **Gravidanza:** Il MB durante la gestazione aumenta secondariamente sia alla sintesi dei nuovi tessuti e al loro metabolismo sia all'accresciuto lavoro di alcuni organi della madre (es. cuore e polmoni); in media tale incremento è circa del 5%, del 10% e del 25% per il primo, secondo e terzo trimestre di gestazione (SINU, 2014).
- **Allattamento:** Il MB non si modifica o si modifica poco durante l'allattamento (SINU, 2014).

TABELLA 5. Equazioni predittive del metabolismo di base (kcal/die) per la popolazione anziana

	Età	Metabolismo di base	
	anni	maschi	femmine
Schofield (1985)	≥60	11,7 x peso + 587,7	9,1 x peso + 658,8
Henry (2005)	≥60	13,5 x peso + 514	10,1 x peso + 569
Henry (2005)	60-70	13,0 x peso + 567	10,2 x peso + 572
	>70	13,7 x peso + 481	10 x peso + 577
LARN (1996)	60-74	11,9 x peso + 700	9,2 x peso + 688
	≥75	8,4 x peso + 819	9,8 x peso + 624

Da: SINU, 2014; peso kg

Altri fattori, quali lo stato ormonale, gli stati di tensione nervosa, gli agenti farmacologici, l'innalzamento della temperatura corporea, la temperatura ambientale, ecc., possono concorrere a modificare il MB, anche se generalmente in minima parte

- **Etnicità:** Il MB, corretto per le differenze in massa magra e massa grassa, è inferiore nei soggetti di colore rispetto a quelli bianchi. Questa differenza può essere dovuto a differenze razziali nella composizione della massa magra alipidica, piuttosto che a specifiche differenze etniche nel metabolismo; le medesime differenze sono state ritrovate anche tra soggetti asiatici e bianchi (SACN, 2011).
- **Fattori endocrini:** I disordini endocrini come iper- ed ipo- tiroidismo determinano rispettivamente un aumento o una diminuzione del MB. L'ipertiroidismo determina un incremento dell'effetto termogenico fino al 15% (Enrique Silva *et al.*, 2003) mentre in casi di ipotiroidismo severo la spesa energetica può ridursi fino al 50% (McAninch e Bianco, 2014). Non è del tutto chiaro, invece, se la variazione nel normale range fisiologico della triiodotironina (T3), è associata a variazioni del MB, indipendentemente dalla massa magra alipidica (Johnstone *et al.*, 2005). Una volta rimossi gli effetti della massa magra, massa grassa ed età sul MB si è osservato che non esiste nessuna associazione significativa tra variazioni del MB e variazioni di T3 circolante. Negli uomini, tuttavia, un cambiamento significativo nel MB è stato associato ad una variazione nella concentrazione di T4 (Johnstone *et al.*, 2005). Mentre, riguardo la leptina, è stato osservato una concentrazione maggiore nelle donne rispetto agli uomini, in quanto associata positivamente alla massa grassa. Tuttavia non è stata trovata nessuna relazione tra l'ormone e variazioni nel MB, mentre se somministrata a determinate concentrazioni può favorire la perdita di peso rispetto alla sola restrizione calorica oltre ad una riduzione significativa dell'appetito (Hukshorn CJ *et al.*, 2000; Hukshorn CJ *et al.*, 2003).
- **Fattori farmacologici:** La somministrazione di glucocorticoidi tra cui adrenalina (Diepvens *et al.*, 2007), anfetamine e alcuni farmaci anti-obesità, aumentano il dispendio energetico basale; mentre, l'effetto opposto si osserva con l'uso di oppiacei e barbiturici. La somministrazione di GH (*growth hormone*) può aumentare il MB, ma questo può essere in parte spiegata da un aumento della massa magra (Hansen *et al.*, 2005). Tuttavia

l'impatto energetico in soggetti sani è generalmente considerato minimo (EFSA, 2013).

- **Fumo di sigaretta:** Il fumo di sigaretta aumenta in piccola parte il dispendio energetico a riposo (circa il 3%) attraverso un effetto termico mediato dall'attivazione del sistema simpato-adrenergico da parte della nicotina (SACN, 2011). Un effetto analogo lo si osserva anche con la caffeina, che in sinergia alla nicotina produce un più marcato effetto termico sul dispendio energetico (Jessen *et al.*, 2003).
- **Malattia:** Il metabolismo di base durante la malattia presenta un'alta variabilità. Oltre ad essere influenzato dal tipo, severità e fase della malattia, il MB cambia in relazione allo stato nutrizionale del paziente e ad una vasta gamma di trattamenti, che può variare da interventi chirurgici, immobilizzazione e ventilazione artificiale, a trasfusioni di sangue e terapia farmacologiche. Nella maggior parte delle patologie croniche il MB, è di solito normale o leggermente aumentato (circa il 10% in HIV/AIDS), mentre in condizioni patologiche acute può aumentare fino al 40%. Ad esempio la febbre comporta un incremento medio del 13% sul dispendio energetico basale per ciascun grado di temperatura corporea al di sopra dei 37°C. Nei neonati affetti da patologie che comportano disturbi nella crescita, c'è una diminuzione del MB, nonostante l'attività metabolica per chilogrammo di peso corporeo aumenti a causa della conservazione preferenziale del cervello, che ha un alto tasso metabolico (SACN, 2011). L'effetto ipermetabolico della malattia e l'effetto ipometabolico della perdita di peso alterano il MB in misura maggiore rispetto ai soggetti sani, anche quando l'età, peso e statura sono presi in considerazione.
- **Temperatura ambientale:** L'organismo ha la capacità di modulare il dispendio energetico per adattarsi agli stress ambientali (SINU, 2104). Tale capacità è spesso indicata come "**Termogenesi adattativa**". Con l'esposizione al freddo, aumenta il dispendio energetico basale che può verificarsi a causa di una risposta termogenica collegata al brivido e/o all'aumento dell'attività muscolare, anche se questo è improbabile che possa contribuire significativamente sulla spesa energetica per coloro che vivono a temperature ambientali relativamente costanti (SACN, 2011). Studi su soggetti adulti che hanno seguito un protocollo di attività giornaliera a diverse temperature (da 16 a 28°C), hanno trovato un'associazione inversa tra la temperatura ambientale e il dispendio energetico basale (SACN, 2011).
- **Dieta:** Anche nel corso di persistenti variazioni degli apporti energetici, quali quelli che si possono osservare in condizioni di ipo- o iper-alimentazione, si possono instaurare processi di "**Termogenesi adattativa**" che implicano un insieme di meccanismi sotto il controllo genetico e ormonale (es. insulina, leptina, ormoni tiroidei) e dell'attività del sistema nervoso simpatico (SNS) atti a conservare l'equilibrio del bilancio energetico (Müller *et al.*, 2016). La **Termogenesi adattativa** ha un grande impatto nella riduzione del peso corporeo, soprattutto in individui obesi che seguono una dieta ipocalorica per un tempo prolungato (Tremblay *et al.*, 2007; Major *et al.*, 2007). Il "Minnesota Starvation Experiment" (Keys *et al.*, 1950) è stato il primo studio ad evidenziare le conseguenze di squilibri dell'apporto energetico. Condizioni di bilancio energetico negativo a lungo termine determinano un adattamento metabolico indirizzato verso il risparmio energetico

che grava su tutte le componenti del dispendio energetico (MB, DIT, spese energetiche correlate all'attività fisica), innescando un meccanismo di difesa per proteggere i depositi di energia da un consumo accelerato dovuto a improvvise carenze nell'apporto energetico. (Müller & Bosy-Westphal, 2013; Browning et al, 2016). Nella fase iniziale della perdita di peso si osserva una rapida diminuzione (entro 1 settimana dall'inizio) seguita poi da un periodo di perdita di peso più moderato determinata da un consumo dei depositi di glicogeno epatico associati con la diminuzione della secrezione di insulina, con un bilancio negativo dei fluidi corporei e perdita nella FFM che scatenano l'adattamento metabolico, dal momento che l'organismo deve intervenire per salvaguardare le esigenze energetiche del cervello (il metabolismo del cervello richiede da 80 to 100 g glucosio/die). Con il prolungamento della restrizione calorica si ha perdita di massa grassa (fase2), la perdita di peso corporeo è inferiore rispetto alla prima fase, fino al raggiungimento di uno "steady state" (fase 3) rappresentato dal periodo di mantenimento del peso corporeo post dieta e dove devono essere mantenuti bassi i livelli di leptina, bassi livelli dell'ormone di T3, bassa attività del SNS e basso dispendio energetico per evitare che i depositi di trigliceridi si abbassino troppo e che possano creare un rischio per le funzioni biologiche fondamentali per l'organismo (ad es. la riproduzione). Questo modello endocrino induce il rischio di riacquistare il peso perso. Nella prima fase si osserva un abbassamento del metabolismo basale che è maggiore rispetto a quanto atteso per le contemporanee variazioni della composizione corporea, mentre dopo la perdita di peso l'adattamento metabolico grava sulle altre componenti del dispendio energetico ma non sul MB. La diminuzione del metabolismo basale rende più difficoltosa la perdita di peso nel corso della dieta e intervengono anche meccanismi che impediscono il raggiungimento della sazietà durante la dieta di mantenimento. Questo stato "adattativo" perdura per un periodo di tempo ulteriore anche dopo la fine del periodo di dieta vero e proprio, causando la predisposizione al recupero del peso corporeo e della massa grassa (Tremblay et al, 2013; Müller et al, 2016)

- **Sonno:** Si ritiene che il dispendio energetico basale si riduca ulteriormente durante il sonno (circa il 10%), ma i dati al riguardo restano contraddittori (Schoffelen e Westerterp, 2008). Uno studio condotto su soggetti obesi ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) e non ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) ha rilevato che il dispendio energetico durante il sonno è inversamente proporzionale all'IMC (Zhang K. et al., 2002).

Riassumendo, ad oggi il 63% della variabilità inter-individuale del MB è spiegata da differenze di massa magra alipidica (FFM), il 6,7% dalla massa grassa (FM), l'1,7% dall'età, lo 0,5% è attribuito all'errore analitico e infine il 2,0% è dovuta alla variabilità intra-individuale (Johnstone et al., 2005). Il restante (26,7%) è ancora oggetto di discussione e in parte può riflettere l'inadeguatezza nel rappresentare la composizione corporea in soli 3 comparti (FFM, FM, e il contenuto minerale osseo). Chiaramente, la massa magra alipidica non è un tessuto omogeneo (Heymsfield et al., 2002) e, di conseguenza, variazioni nelle dimensioni degli organi che contribuiscono maggiormente alla FFM potrebbero comportare variazioni nel MB che i nostri strumenti non permettono ancora di misurare.

1.4.2 Attività fisica e ruolo nella regolazione del peso corporeo

Il **dispendio energetico da attività fisica** (DE-AF) è definito come l'aumento del dispendio energetico secondario a una qualsiasi forma di contrazione muscolare (cioè a movimenti del corpo o di suoi segmenti) non presente in condizioni basali. Rappresenta la componente quantitativamente più variabile (15-30%) del dispendio energetico totale (DET), generalmente pari al 25-50% del fabbisogno energetico e che raggiunge quote del 75% in situazioni estreme, assai rare e difficilmente sostenibili (SACN, 2011). Include attività fisiche obbligatorie, imposte da impegni lavorativi e/o sociali, e attività fisiche discrezionali e opzionali, giustificate da motivazioni ricreative, salutistiche ecc. I termini “attività fisica”, “esercizio fisico” e “forma fisica” si riferiscono a concetti differenti. Le definizioni di tali concetti e di altri termini usati per descrivere l'attività fisica sono elencati in **tabella 6**.

TABELLA 6. Definizioni

Attività Fisica (SACN, 2011; WHO, 2010)	Qualsiasi movimento del corpo, prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici, in grado di determinare un dispendio energetico superiore a quello di base.
Esercizio Fisico (SACN, 2011; WHO, 2010)	Sequenza pianificata e strutturata di movimenti volti a migliorare o mantenere una determinata capacità fisica. L'esercizio fisico è una sottocategoria dell'attività fisica caratterizzata dalla scelta predeterminata di finalizzare specifici movimenti alla produzione di effetti positivi sul benessere fisico, psicologico e/o sociale. L'acronimo EAT, dall'inglese Exercise-associated thermogenesis è un altro termine per descrivere la spesa energetica attribuibile all'esercizio fisico.
Allenamento Fisico	Sequenza di esercizi organizzata in un certo periodo di tempo per migliorare le prestazioni fisiche. Processo di progressiva evoluzione del carico di lavoro e di alternanza tra carichi e fasi di recupero.
Attività fisica spontanea (SACN, 2011)	L'attività fisica spontanea (SPA) è un termine utilizzato per indicare tutti quei movimenti del corpo connessi alle attività del vivere quotidiano, (ad es. lavoro, camminare, salire/scendere le scale, cambi di postura ecc.). Fanno sempre parte di questa quota anche i piccoli e inconsapevoli spostamenti dei segmenti corporei identificati come dispendio energetico da attività fisica minimale o fidgeting (ad es. muovere il piede quando si sta seduti, giocherellare nervosamente). Il dispendio energetico connesso alla SPA può variare da soggetto a soggetto del $\pm 15\%$. La SPA è inversamente correlata con l'aumento di peso nel futuro ed è intesa anche come “un metodo ampiamente utilizzato per quantificare la propensione individuale al movimento secondo parametri standard”. L'acronimo “NEAT” dall'inglese non-exercise activity thermogenesis è un altro termine per descrivere la spesa energetica addizionale attribuibile all'attività fisica spontanea, che non è da considerarsi esercizio fisico.

Il DE-AF può essere espresso come multiplo del metabolismo basale e viene definito “Livello di Attività Fisica” (LAF). Più semplicemente, il LAF può essere considerato un indice del DE Totale corretto per il Metabolismo Basale (MB). Si può quindi predire il dispendio energetico di un individuo (o di gruppi di popolazione) e i rispettivi valori di riferimento, moltiplicando il LAF per il MB (SACN, 2011). Questo modo di quantificare il livello di attività fisica si basa sull'assunto che la variazione della spesa energetica dipenda dall'attività fisica svolta e dalla dimensione corporea (NNR, 2012). Il LAF rappresenta la media giornaliera dei costi energetici delle singole attività ponderata rispetto al tempo impiegato per svolgere le singole attività. Il costo energetico medio attribuito a ciascuna attività fisica presenta una notevole variabilità interindividuale, che dipende da fattori quali età, abilità specifica, allenamento ecc. Generalmente è espresso come l'incremento del dispendio energetico legato ad una determinata attività fisica

rispetto al metabolismo di base e quindi come multiplo del MB (**physical activity ratio, PAR**) (FAO/WHO/UNU, 2004) o in alternativa, in **MET (metabolic equivalent)**. Il MET è definito come la quantità di energia richiesta in condizioni di riposo, seduti, espressa come volume di ossigeno consumato nell'unità di tempo (**tabella 7**). I costi energetici di alcune attività espressi in PAR sono riportate in **tabella 8**.

TABELLA 7. Acronimi per le definizioni del dispendio energetico da attività fisica

LAF (PAL) (SACN, 2011)	Livello di Attività Fisica (Physical Activity Level): dispendio energetico sull'intero arco della giornata. Si esprime come multiplo del MB.
PAR (FAO/WHO/UNU, 2004; Vaz et al 2005)	Physical Activity Ratio. Costo energetico dell'attività fisica espresso non in termini assoluti (kcal/min), ma come multiplo del metabolismo basale (es. il PAR è 3-4 volte il MB per l'attività camminare e 6-10 volte il MB per l'attività correre a differenti velocità)
MET (WHO,2010)	Unità Metabolico-Equivalente (Metabolic Equivalent): rapporto tra la quantità di energia spesa per svolgere un'attività e la quantità di energia richiesta per stare seduti in condizioni di riposo. È espressa come volume di ossigeno consumato nell'unità di tempo (ml/min). 1 MET = 3,5 ml O ₂ / kg Peso corporeo / min = ~0,01768 kcal/kg Peso corporeo/min = ~1 kcal/kg Peso corporeo/ora (considerando l'equivalente calorico di 1 L di O ₂ ~ 5 kcal)

I valori dei MET per oltre 600 attività sono riportati in un compendio che è costantemente rivisto e aggiornato (Ainsworth et al., 2011). Il compendio sui MET, come sottolineato dagli stessi autori, non è stato sviluppato per determinare con accuratezza il costo energetico delle singole attività, ma piuttosto come un sistema di classificazione delle stesse in sedentarie, moderate o intense (**tabella 9**). Anche, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization) nel raccomandare i diversi livelli di attività fisica e, in particolare, nel definire la differenza tra attività moderata e vigorosa, fa riferimento ai MET_s (WHO, 2010).

TABELLA 8. Costi energetici di varie attività espressi come multiplo del MB (PAR) e in cal/min per l'uomo e la donna di riferimento.

Attività	PAR*	Uomo** kcal/min	Donna** kcal/min
Seduto inattivo	1,20	1,40	1,09
In piedi	1,40	1,63	1,27
Camminare lentamente	2,80	3,26	2,55
Camminare velocemente	3,80	4,42	3,45
Salire le scale	5,00	5,82	4,55
Andare in bicicletta	5,60	6,52	5,09
Scrivere al computer	1,30	1,51	1,18
Leggere	1,30	1,51	1,18
Stirare	3,50	4,07	3,18
Zappare	4,20	4,89	3,82
Pulire i pavimenti	4,40	5,12	4,00
Giocare a calcio	8,00	9,31	7,27
Giocare a golf	4,38	5,10	3,98

(*) FAO/WHO/UNU, 2004; **Calcolato per l'uomo (70kg, 30-60 anni) e la donna (57kg, 30-60 anni)

FIGURA 4. Scala di Borg CR-10. Scala di percezione dello sforzo riferita alla capacità funzionale di un

individuo proposta da Gunnar Borg (Borg, 1982; Borg, 1990) e utilizzata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2010) per la definizione del livello di attività fisica.

0	Niente
0,5	Molto, molto debole (appena avvertibile)
1	Molto debole
2	Debole (leggero)
3	Moderato
4	Un po' duro
5	Forte (pesante)
6	
7	Molto pesante
8	
9	
10	Estremamente pesante (quasi massimo)

TABELLA 9. Definizione dei livelli di attività fisica e termini presenti nelle raccomandazioni internazionali.

Sedentarietà (SACN, 2011)	Sedentaria è qualsiasi attività svolta da svegli stando seduti o sdraiati con un costo energetico ≤ 1.5 METs. Più in generale, il termine “sedentarietà” si riferisce all’abitudine di una persona di stare a lungo seduto o sdraiato. Le più comuni attività sedentarie includono: guardare la televisione, giocare ai videogames, usare il computer (in inglese sinteticamente dette “screen time” ossia “tempo trascorso davanti ad uno schermo”) oppure guidare l’automobile, leggere e così via.
Attività fisica moderata (WHO, 2010)	Su una scala assoluta, l’intensità moderata si riferisce all’attività eseguita da 3,0 a 5,9 volte il MET. Su una scala riferita alla capacità funzionale di un individuo, l’attività fisica di moderata intensità è di solito riferita ad uno sforzo percepito pari a 5 o 6 su una scala da 0 a 10 (Fig. 4).
Attività fisica intensa o vigorosa (WHO, 2010)	Su una scala assoluta, l’intensità vigorosa si riferisce all’attività eseguita da 6 o più volte il MET per gli adulti e da 7 o più volte per bambini e giovani. Su una scala riferita alla capacità funzionale di un individuo, l’attività fisica di vigorosa intensità è di solito riferita ad uno sforzo percepito pari a 7 o 8 su una scala da 0-10 (Fig. 4).
Durata (WHO, 2010)	La durata (“per quanto tempo”) è il lasso di tempo in cui viene svolta un’attività o un esercizio. Viene generalmente espressa in minuti.
Frequenza (WHO, 2010)	La frequenza (“quanto spesso”) corrisponde al numero di volte in cui viene ripetuta una data attività o esercizio. La frequenza può essere espressa in termini di “volte a settimana”, sessioni o sedute.

Intensità (WHO, 2010)	L'intensità ("quanto un soggetto lavora duramente per compiere un'attività") esprime il grado di impegno ovvero lo sforzo fisico richiesto dall'esecuzione di una data attività o esercizio. L'intensità può essere espressa sia in termini assoluti che in termini relativi: - in termini assoluti, l'intensità dell'attività è determinata dalla quantità di lavoro svolto e non dalla capacità fisiologica individuale. Nel caso dell'esercizio fisico di tipo aerobico, l'intensità può essere espressa come: - dispendio energetico (ovvero consumo di ossigeno in ml/kg/min o kcal/min oppure METs); - velocità (ad esempio camminare a 5 km/h, correre a 10 km/h); - risposta fisiologica all'intensità (es. battito cardiaco). Nel caso di attività di potenziamento per la forza, l'intensità è frequentemente espressa in termini di carichi. - in termini relativi, l'intensità prende in considerazione l'efficienza fisica individuale. Nel caso dell'esercizio fisico di tipo aerobico, l'intensità relativa è espressa come percentuale della capacità aerobica (VO2 max) oppure come riserva del volume di ossigeno o anche come percentuale della misura o stima della frequenza cardiaca massima (o frequenza cardiaca di riserva). Può anche essere definita in termini di percezione dello sforzo (Fig. 4).
Volume (WHO, 2010)	Il volume ("quantità totale") può essere definito come il prodotto tra l'intensità, la frequenza e la durata del programma di allenamento.

1.5 SEDENTARIETÀ ED ATTIVITÀ FISICA NELLA POPOLAZIONE ITALIANA

Dall'analisi dei dati pubblicati nel rapporto Osservasalute 2016 si evince che in Italia, nel 2015, le persone di 3 anni ed oltre che dichiarano di praticare uno o più sport nel tempo libero sono il 33,3% della popolazione, pari a circa 19 milioni e 600 mila. Tra questi, il 23,8% si dedica allo sport in modo continuativo, mentre il 9,5% in modo saltuario. Coloro che, pur non praticando uno sport, si dedicano a passatempi che comportano, comunque, movimento (fare passeggiate di almeno 2 km, nuotare, andare in bicicletta o altro) sono il 26,5% della popolazione, mentre i sedentari sono circa 23 milioni e 500 mila, pari al 39,9%. Si registra, inoltre, un gradiente decrescente da Nord verso Sud ed Isole ed emerge che il rischio di essere sedentari, ad oggi di due italiani su cinque, cresce con l'aumentare dell'età ed è più elevato tra le donne.

Nel testo viene, infine, evidenziato che non esiste una precisa soglia al di sotto della quale l'attività fisica non produca effetti positivi per la salute (Wen et al., 2011). Risulta, quindi, molto importante il passaggio dalla sedentarietà ad un livello di attività fisica anche modesto e l'adozione di uno stile di vita più sano, ad esempio attraverso il trasporto attivo come camminare o andare in bicicletta per gli spostamenti quotidiani.

1.5.1 I danni della sedentarietà

La prolungata sedentarietà, tanto più se già presente fin dalle fasce di età più basse, determina una perdita del tono e del trofismo della muscolatura scheletrica, che nel tempo provoca una più generale perdita di efficienza e di capacità di lavoro anche di altri organi ed apparati (Ekelund et al. 2006; Ullrich-French et al. 2010; Carson et al. 2016). La perdita di massa muscolare (sarcopenia) che si realizza per effetto della sedentarietà risulta di entità ben maggiore rispetto a

quella che si verifica fisiologicamente con il progredire dell'età (Thyfault et al. 2015), nei soggetti anziani, che peraltro può essere prevenuta e attenuata da una adeguata e regolare attività fisica svolta anche nell'età più avanzata (Deutz et al., 2014). Le modificazioni-involuzioni indotte da uno scarso livello di attività fisica sono state definite “paramorfismi” (**tabella 10**), veri e propri quadri clinici della “sindrome ipocinetica”, situazione di salute di basso profilo (*sub-health* degli autori anglosassoni), aventi in comune la patogenesi (la sedentarietà prolungata), l'etiologia (il non uso), nonché la prevenzione e/o l'eventuale terapia, rappresentata unicamente da un giusto livello di movimento spontaneo e/o dalla pratica di una opportuna ed adeguata dose di esercizio fisico organizzato (Caldarone, 1995; Giampietro, 2012).

I ragazzi e i giovani sedentari portatori di uno o più paramorfismi, se non convenientemente e precocemente trattati, rischiano di divenire adulti sedentari che cronicizzando la sempre più scadente capacità di rispondere anche a sforzi fisici di limitata intensità, vanno incontro ad un progressivo decadimento della capacità funzionale dei vari organi ed apparati.

Sedentarietà e scorrette abitudini alimentari, così frequentemente associate (Pearson & Biddle, 2011) rivestono un ruolo determinante nel diffondersi di quadri patologici gravi, definiti impropriamente “patologie del benessere” (Kohl et al. 2012; Cureau et al., 2017). Queste, che ormai rappresentano la percentuale più elevata di tutte le malattie che colpiscono le popolazioni delle società economicamente più avanzate, compromettono la qualità della vita e comportano elevati costi sociali, anche in considerazione della loro lenta evoluzione. La sedentarietà e l'eccesso di peso che ne deriva, concorrono, inoltre, nella società occidentale, a determinare la maggior parte dei decessi; in particolare secondo il rapporto “Global health risk: mortality and burden of disease attributable to selected major risk” dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2009) la sedentarietà sarebbe causa di circa il 30% delle malattie cardiache, del 27% dei casi di diabete e del 21-25% dei tumori di mammella e colon.

I quadri clinici che più frequentemente si riscontrano in associazione con la sedentarietà sono:

- alterazioni del metabolismo glucidico: insulinoresistenza e diabete
- alterazioni del metabolismo lipidico: dislipidemie e aterosclerosi
- sovrappeso e obesità
- ipertensione e cardiovasculopatie
- sindrome metabolica
- artrosi e patologie da sovraccarico
- alterazioni del metabolismo osseo: osteoporosi
- alcuni tipi di neoplasie

In definitiva, la sedentarietà rappresenta uno dei principali fattori di rischio, fra quelli modificabili, responsabili dei quadri patologici più diffusi e conosciuti nella popolazione generale (WHO, 2014; Biswas et al., 2015).

TABELLA 10. Modificazioni indotte da uno scarso livello di attività fisica (paramorfismi)

PARAMORFISMI	
Apparato muscolo-scheletrico	Cifosi cervico-dorsale accentuata Atteggiamento scoliotico o scoliosi funzionale Iperlordosi lombare Varismo e valgismo delle ginocchia Varo-valgismo dei piedi e piede piatto
Metabolici	Rapporto pondo-staturale sfavorevole Rapporto massa grassa-massa magra sfavorevole Alterazione del controllo dell'appetito Alterazione del metabolismo glucidico-lipidico
Cardio-respiratori	Tachicardia da esercizio Ridotta Gittata Sistolica Circolazione periferica inadeguata alle richieste Pressione Arteriosa inadeguata alle richieste Tachipnea da esercizio Volumi polmonari ridotti Potenza aerobica ridotta
Psicologici	Instabilità emotiva e dell'umore Disturbi del linguaggio – balbuzie Disorganizzazione del tempo libero Difficoltà di socializzazione

1.5.2 I benefici dell'attività fisica

L'efficacia dell'attività fisica nella prevenzione e nella terapia delle patologie cronico-degenerative non si limita soltanto ad un aumento del dispendio energetico, peraltro di entità piuttosto modesta come valore assoluto, ma coinvolge un complesso ben più ampio di benefici sia di ordine clinico-metabolico, che psicologico e comportamentale (Warburton et al., 2006).

L'importanza di dedicarsi con regolarità ad attività di movimento, in ogni sua forma di espressione (gioco, lavoro, danza, esercizi ginnici, sport, esercitazioni militari, ecc.) era conosciuta ben prima dei Romani, ma furono i Greci che più di ogni altro popolo e di ogni altra cultura ne compresero pienamente il valore salutistico e morale, tanto da considerare la ginnastica e lo sport elementi fondamentali anche del processo educativo. Il ruolo del movimento nella promozione del benessere, conosciuto e ben documentato, come già detto, fin dall'antichità greco-romana, trova oggi ampio consenso e riconoscimento scientifico anche da parte delle più importanti organizzazioni internazionali che si occupano di salute. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2010; WHO, 2014) indica, infatti, nell'esercizio fisico, praticato almeno un'ora al giorno, e nell'adozione di abitudini alimentari corrette, gli strumenti più efficaci per combattere le malattie croniche e degenerative (sovrappeso, obesità, ipertensione arteriosa e altre malattie cardiovascolari, diabete, ecc).

Del resto l'evidenza scientifica ha da tempo indicato come esista una chiara positiva correlazione tra l'entità dell'attività fisica e il miglioramento di molti parametri associati ad un aumentato rischio per le malattie degenerative-croniche (aterosclerosi, trombosi, infarto e malattia coronarica), come ad esempio le alterazioni dell'assetto lipidico (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia totale e LDL, bassi valori del colesterolo-HDL), l'insulinoresistenza e l'iperglicemia, i valori elevati della pressione arteriosa sistolica e diastolica, l'eccesso di tessuto adiposo soprattutto viscerale, le alterazioni della fibrinolisi e dei livelli plasmatici di citochine aterogeniche, nonché le modificazioni negative dell'emostasi e i fenomeni infiammatori che sempre più spesso vengono chiamati in causa nella patogenesi delle malattie cardiovascolari (Wannamethee et al., 2002; Rhodes et al., 2009; Pedersen & Saltin, 2015; Ekelund et al. 2016). Gli effetti favorevoli di una regolare attività fisica sono riportati nel **box 2**. In **figura 5** sono illustrati i benefici per la salute del tempo dedicato al camminare.

Numerose evidenze dimostrano che l'allenamento fisico, indipendente dalla perdita di peso, ha un effetto benefico sul profilo lipidico del sangue (Pedersen & Saltin, 2015). Una review del 2014 (Mann et al., 2014) conclude che sia l'esercizio aerobico sia l'attività contro resistenza, oltre alla combinazione delle due tipologie di esercizio fisico, hanno un impatto positivo sui livelli ematici di colesterolo e di lipidi.

Gli effetti dell'esercizio fisico sull'assetto lipidico mostrano:

- che un moderato ma significativo aumento del colesterolo HDL è dipendente più dalla durata (minimo 120 minuti a settimana) che dall'intensità dell'attività fisica (Kodama et al., 2007);
- che l'allenamento con alto volume e alta intensità riduce il livello delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e delle lipoproteine a densità intermedia (IDL) mentre aumenta la dimensione delle LDL ed il livello di HDL (Kraus et al., 2002).

Il possibile meccanismo alla base di questi effetti è il miglioramento della capacità dei muscoli, che si ottiene grazie all'allenamento regolare, di bruciare i grassi al posto del glicogeno. Ciò avviene per l'attivazione di numerosi enzimi presenti nel muscolo scheletrico per il turnover lipidico (Saltin & Helge, 2000).

Box 2 Effetti favorevoli dell'esercizio fisico regolare sulla salute

1. Miglioramento della flessibilità e della mobilità articolare
2. Miglioramento dell'efficienza contrattile del miocardio
3. Bradicardia a riposo
4. Diminuzione della Pressione Arteriosa Sistolica e Diastolica
5. Migliore tolleranza allo sforzo fisico
6. Miglioramento della funzionalità respiratoria
7. Aumento della massa muscolare e delle fibre muscolari di tipo I (rosse, aerobiche, ossidative)
8. Riduzione della massa adiposa
9. Aumento del massimo consumo di ossigeno ($\text{VO}_2 \text{ max}$)
10. Migliore controllo volontario dell'apporto energetico e maggiore consumo di carboidrati complessi e di fibra alimentare
11. Miglioramento dei parametri metabolici
 - Riduzione della resistenza periferica all'insulina ($\uparrow$ numero e attività dei recettori periferici per l'insulina, $\downarrow$ iperinsulinemia)
 - Riduzione della tendenza all'iperglicemia
 - Aumento del metabolismo basale
 - Attivazione del tessuto grasso bruno ($\uparrow$ termogenesi)
 - Perdita di peso corporeo ($\downarrow$ massa grassa e $\uparrow$ massa magra metabolicamente attiva)
 - Riduzione dei livelli plasmatici dei lipidi (livelli inferiori di trigliceridi, colesterolo totale, e colesterolo LDL)
 - Aumento del colesterolo HDL
 - Miglioramento della regolazione neuro-endocrina ($\uparrow$ adrenalina, noradrenalina, GH, glucagone, attività reninica, TSH, ACTH, beta-endorfine)
12. Miglioramento della mineralizzazione del tessuto osseo
13. Riduzione del rischio di osteoporosi e di fratture ossee
14. Riduzione del rischio trombotico
15. Miglioramento di ansia e depressione
16. Prevenzione del decadimento cognitivo
17. Miglioramento della sensazione di benessere psico-fisico

Chi pratica regolarmente attività fisica ha una migliore tolleranza al glucosio ed una maggiore sensibilità all'azione dell'insulina (Pedersen & Saltin, 2015) dovuta al fatto che il muscolo in esercizio è in grado di estrarre dal sangue grandi quantità di glucosio. Infatti, a questo scopo la fibrocellula muscolare utilizza sia il meccanismo insulino-dipendente (possibile per la presenza di concentrazioni "permissive" di insulina e per il notevole aumento della perfusione ematica del muscolo), sia il meccanismo non-insulino-dipendente. Inoltre, è stato già da molto tempo (Dela et al., 1993) rilevato un aumento della traslocazione di membrana dei trasportatori GLUT 4, con un incremento della loro concentrazione sulla superficie cellulare, indotto dall'attività contrattile del muscolo; quest'ultimo meccanismo permane attivo anche per molte ore dopo la

fine dell'attività motoria. L'esercizio fisico promuove una riduzione del contenuto muscolare di glicogeno e del creatinfosfato (PC) con conseguente aumento della permeabilità facilitata al glucosio (meccanismo insulino-indipendente) che favorisce una riduzione del fabbisogno terapeutico di insulina nei diabetici (Seeger et al., 2011) e migliora in generale la tolleranza ai carboidrati (Orozco et al., 2008).

Sempre per quanto riguarda i paramorfismi metabolici, l'esercizio fisico è in grado di determinare un più favorevole rapporto pondo-staturale e soprattutto di composizione corporea, favorendo lo sviluppo della massa magra rispetto alla massa grassa.

I benefici della pratica regolare dell'esercizio fisico e di uno stile di vita attivo, peraltro indipendenti dal calo ponderale e da altri fattori di rischio come il fumo, non si limitano soltanto al metabolismo lipidico e glucidico, e alle malattie cardiovascolari, ma coinvolgono anche altri organi e apparati favorendo in tal modo una migliore risposta terapeutica globale con evidenti ripercussioni positive anche sulla sfera psicologica.

FIGURA 5. Benefici in termini di salute del tempo dedicato a camminare

Tradotto e Modificato da American College of Sports Medicine (2011)



L'esercizio fisico ha inoltre un'influenza positiva sulla percezione soggettiva di benessere, stimolando la produzione di endorfine (Mynors-Wallis et al., 2000); l'esercizio fisico vigoroso

migliora il tono dell'umore e produce un effetto antidepressivo che si ripercuote positivamente anche sul controllo dell'appetito. I soggetti attivi mostrano tendenzialmente più bassi livelli di ansia e di depressione (Wegner et al., 2014).

La pratica regolare dell'esercizio fisico previene, inoltre, l'insorgenza dell'osteoartrite, spesso presente nei soggetti obesi per il sovraccarico articolare dovuto all'eccesso ponderale; inoltre, il carico meccanico su ossa e articolazioni favorisce la neoformazione ossea e ne inibisce la perdita, riducendo così il rischio di osteoporosi (Sharkey et al. 2000; Skelton, 2009). Sembra che l'attività fisica regolare iniziata durante l'infanzia possa incrementare sostanzialmente la massa ossea e, se l'attività è proseguita regolarmente, gli effetti benefici sul metabolismo osseo successivamente saranno più evidenti. Rispetto agli effetti dell'esercizio sulla densità ossea è importante ricordare due aspetti:

1. l'azione è sostanzialmente meccanica e si verifica solo se l'attività impone il carico del peso del corpo (attività antigravitazionali);
2. la pratica di alcuni sport con carichi di allenamento strenui può invece determinare, sia pure raramente, la perdita di massa ossea.

Infine, mantenersi attivi in tutte le fasce di età e in particolare in quelle più avanzate, aumenta l'autonomia degli anziani offrendo loro la possibilità di una qualità di vita migliore con evidenti ricadute positive soggettive e sociali, in considerazione anche del bassissimo costo per la collettività della terapia "movimento".

Pertanto, la promozione della pratica regolare dell'attività fisica, in tutte le fasce di età, contribuisce in maniera determinante alla realizzazione di quella favorevole condizione di benessere psico-fisico (Health-Related Physical Fitness), tanto spesso invocata dalle organizzazioni internazionali, caratterizzata da:

- capacità di svolgere quotidianamente un'attività fisica intensa
- evidenza di caratteristiche e qualità fisiche a basso rischio di sviluppo di patologia ipocinetica.

Questa condizione è determinata in particolare da tre componenti per le quali sono stati dimostrati effetti preventivi: cardiovascolare, di composizione corporea e neuromuscolare.

1.5.3 Consigli e raccomandazioni per l'attività fisica

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2010) fornisce raccomandazioni per l'attività fisica specifiche per fasce d'età (box 3). L'obiettivo è la prevenzione primaria tramite l'attività fisica delle patologie non trasmissibili e non il trattamento terapeutico e il controllo clinico delle stesse. Il miglioramento delle condizioni di salute che si ottiene nella popolazione generale, non affetta da patologie, attraverso la pratica regolare dell'esercizio fisico ha un andamento dose-risposta a parabola (box 4): all'aumentare del livello di attività fisica crescono i benefici, mentre la morbilità e la mortalità (soprattutto quella cardiovascolare) si riducono. **Le persone inattive avranno benefici già nel passaggio dalla categoria "nessuna attività" a quella "qualche livello di attività".** I soggetti che non raggiungono i livelli suggeriti dovrebbero aumentare la durata, la frequenza e

infine l'intensità per raggiungere le raccomandazioni delle linee guida (SIO-ADI, 2017).

Mentre lo scopo delle raccomandazioni è quello della prevenzione e del benessere fisico, la scelta del tipo di attività dipende dalle diverse finalità: riabilitazione, miglioramento della capacità cardiovascolare, mantenimento del peso, dimagrimento, miglioramento dell'efficienza fisica e potenziamento della prestazione atletica e così via (ACSM, 2011). Le diverse tipologie di esercizio fisico sono classificate in attività di potenziamento muscolare, attività di tipo aerobico o di endurance/durata, attività di rafforzamento osseo (**box 5**).

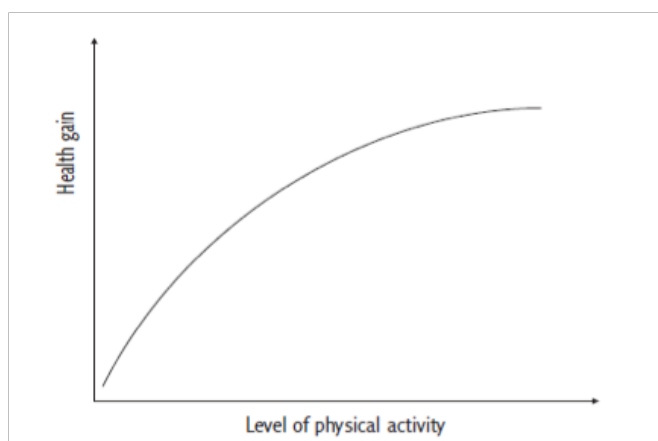
Box 3. Raccomandazione per l'attività fisica specifiche per fasce di età (WHO, 2010)

- **Bambini e ragazzi (5-17 anni):** almeno 60 minuti al giorno di attività moderata-vigorosa, includendo almeno 3 volte alla settimana esercizi per la forza che possono consistere in giochi di movimento o attività sportive;
- **Adulti (18-64 anni):** almeno 150 minuti alla settimana di attività moderata o 75 di attività vigorosa (o combinazioni equivalenti delle due) in sessioni di almeno 10 minuti per volta, con rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari da svolgere almeno 2 volte alla settimana;
- **Anziani (dai 65 anni in poi):** le indicazioni sono le stesse degli adulti, con l'avvertenza di svolgere anche attività orientate all'equilibrio per prevenire le cadute.

Box 4. Attività fisica e salute

**Dose-
risposta**

L'espressione "dose-risposta" si riferisce alla relazione tra quantità di esercizio fisico e salute o tra quantità di esercizio fisico e specifici effetti benefici. La dose può essere misurata in termini di frequenza, durata e/o intensità oppure come quantità totale. Tale concetto può essere paragonato a quello relativo all'assunzione di un farmaco: la dose-risposta può avere un andamento lineare, esponenziale o iperbolico a seconda dei parametri di interesse. Nel caso dell'esercizio fisico, ad esempio, parametri di interesse dose-risposta possono essere la capacità cardiovascolare, la salute dell'osso o l'adiposità. Sebbene si possa affermare che esiste una dose di attività fisica al di sopra e al di sotto della quale sono stati osservati degli effetti non si può parlare di vere e proprie "soglie" poiché si tratta invero di limiti apparenti, non tanto a causa dei limiti biologici quanto piuttosto per i limiti dei metodi di misurazione.



Box 5: Tipologie di attività e relativi effetti (WHO, 2010)

Attività di potenziamento muscolare	Si definiscono attività di potenziamento muscolare quegli esercizi che favoriscono l'aumento della massa, potenza, forza e resistenza dell'apparato muscolo scheletrico (come l'allenamento alla forza o il lavoro contro resistenza).
Attività fisica di tipo aerobico o di "endurance"/durata	Le attività di tipo aerobico sono quelle in cui per periodo di tempo prolungato i grandi gruppi muscolari si contraggono ritmicamente. Sono chiamate anche attività di endurance (o di durata) e migliorano l'efficienza cardiorespiratoria ovvero la capacità del sistema cardiorespiratorio di ottimizzare l'utilizzo dell'ossigeno durante lavoro muscolare prolungato. Normalmente è espressa in termini di massimo consumo di ossigeno (VO_{2max}). Esempi di queste attività: camminare, correre, nuotare, andare in bicicletta...
Attività di rafforzamento osseo	Attività finalizzate all'incremento della forza in siti specifici dell'apparato scheletrico. L'attività di rafforzamento osseo produce un impatto o una tensione sulle ossa che promuove la loro crescita e la loro solidità. Esempi di queste attività sono la corsa, il salto con la corda e il sollevamento pesi.

Box 6 Consigli per aumentare le occasioni di movimento

1. Sali a piedi le scale, anche solo per pochi piani, ogni volta che puoi invece di usare l'ascensore o le scale mobili (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_244_allegato.pdf)
2. Usa la macchina il meno possibile
3. Parcheggia la macchina un po' più lontano dalla tua destinazione, per percorrere a piedi il tratto di strada
4. Scendi dai mezzi pubblici una fermata prima di quella abituale, per percorrere a piedi il tratto di strada mancante
5. Usa la bicicletta o vai a piedi per raggiungere il posto di lavoro o il luogo dove deve andare
6. Usa il meno possibile l'interfono per comunicare con i colleghi di lavoro
7. Porta personalmente il materiale, anche una semplice busta, che devi trasferire dalla tua stanza di lavoro
8. Dedicati al giardinaggio, anche se hai solo un terrazzo
9. Dedicati ai lavori domestici, pensandoli come una occasione ulteriore per muoverti
10. Limita allo stretto necessario l'uso del telefono cellulare e dei telecomandi
11. Usa il meno possibile i piccoli elettrodomestici come ad esempio: lo spazzolino per i denti, la scopa, il grattaformaggio, ecc.
12. Mentre guardi la televisione o ascolti la musica, fai semplici esercizi a corpo libero o usa la cyclette o il vogatore
13. Trascorri più tempo con i tuoi figli e/o nipoti, insegnando loro i giochi di movimento tradizionali, tipici dell'infanzia, come ad esempio: rubabandiera, acchiapparella, quattro cantoni, palla prigioniera, ecc.

Nel raccomandare un incremento del dispendio energetico attraverso il movimento, a prescindere dagli obiettivi della prescrizione stessa, è preferibile adottare un approccio graduale e non aggressivo, che tenga conto delle reali possibilità motorie e fisiche di ciascun individuo, e delle sue caratteristiche psicologiche, al fine di aumentarne l'adesione al programma.

È anche importante sottolineare che i benefici prodotti dalla pratica regolare dell'esercizio fisico dipendano dall'ammontare del valore assoluto del dispendio energetico settimanale piuttosto che dall'intensità dello sforzo praticato (Ballor & Keeseey, 1991), per cui, in generale, ***è più importante la durata e la frequenza con cui si pratica l'attività fisica piuttosto che l'intensità dell'esercizio stesso.***

Pertanto, l'obiettivo principale è quello di promuovere lo sviluppo di uno stile di vita attivo che favorisca l'incremento dell'attività fisica e la riduzione delle attività sedentarie comunemente svolte. In tal senso, l'attività fisica da promuovere è rappresentata tanto dal movimento spontaneo, connesso alle normali attività quotidiane, quanto da veri e propri programmi di allenamento, come si mettono in pratica nell'attività fisica organizzata e nelle discipline sportive (box 6).

1.5.4 Effetti dell'attività fisica sul controllo del peso corporeo

La documentata tendenza ad una graduale riduzione del dispendio energetico e alla perdita di massa magra metabolicamente attiva che si verifica adottando regimi nutrizionali ipocalorici protratti nel tempo, giustifica la prescrizione dell'esercizio fisico in associazione con la terapia dietetica in tutte le patologie dismetaboliche ed in particolare ogni qualvolta sia necessario indurre una perdita di tessuto adiposo.

Per quanto concerne la finalità del dimagrimento e del mantenimento del peso corporeo, recenti evidenze (ACSM, 2009) supportano le seguenti specifiche raccomandazioni:

- 150-250 min/settimana di attività fisica moderata per mantenere il peso corporeo o ottenere una modesta perdita di peso;
- >250 min/settimana di attività fisica moderata per ottenere una perdita di peso clinicamente significativa. (La stessa relazione clinicamente significativa è dimostrata da quegli studi che associano 150-250 min/settimana di attività fisica moderata ad una dieta ipocalorica bilanciata; questa correlazione non sussiste, invece, nel caso di una dieta ipocalorica restrittiva).

Riassumendo, con meno di 150 minuti a settimana di esercizio fisico aerobico di intensità moderata, la riduzione ponderale è in genere minima; con 150-250 minuti a settimana, la riduzione è modesta (2-3 kg in 6-12 mesi), con 250-400 minuti a settimana, la perdita di peso è di circa 5-7,5 kg in 6-12 mesi. (SIO-ADI, 2017).

Inoltre, in letteratura è un'evidenza ormai consolidata che ai fini di un sano dimagrimento sia necessario **abbinare all'esercizio di tipo aerobico** - da sempre consigliato a tale scopo - **un lavoro di potenziamento per migliorare la dotazione muscolare**, fondamentale anche per prevenire sarcopenia e demineralizzazione ossea. Nella **tabella 11** sono riportati esempi di vari livelli di attività.

TABELLA 11. Esempi di attività fisica moderata e vigorosa

Attività fisica moderata (3-6 METs) Richiede uno sforzo moderato e una significativa accelerazione del battito cardiaco	Attività fisica vigorosa (>6 METs per gli adulti e >7 METs per i bambini) Richiede uno sforzo considerevole e comporta un aumento della respirazione e di un notevole aumento del battito cardiaco
Camminare velocemente Danzare Fare giardinaggio Lavori domestici Portare a spasso il cane Giochi di movimento o sport con i propri figli Bricolage e fai-da-te Trasportare piccoli pesi (<20 kg).	Correre Camminare in salita Climbing Pedalare velocemente Nuotare Calcio Pallavolo Pallacanestro Trasportare grossi carichi (>20 kg).

SINTESI

- Il **bilancio energetico** è la differenza tra l'**energia introdotta** nell'organismo (sotto forma di macronutrienti) e l'**energia spesa** dall'organismo (per le reazioni metaboliche e per l'attività fisica). Se l'energia in ingresso è superiore alla spesa energetica, l'energia introdotta in eccesso sarà depositata a livello del tessuto adiposo causando un aumento di peso corporeo.
- L'energia viene misurata in termini di calorie (cal) o joule: **1 caloria** è la quantità di energia necessaria per innalzare la temperatura di 1 grammo di acqua distillata da 14.5° a 15.5° Celsius (1,8 gradi Fahrenheit). 1 kcal = 1000 calorie. **1 joule** è la quantità di energia consumata da una forza di 1 newton per spostare di 1 metro un oggetto lungo la direzione della forza. un kilojoule (kJ) = 1000 joule. 1 kcal = 4,184 kJ.
- L'**apporto energetico** è rappresentato dalle calorie che si introducono con gli alimenti, o meglio attraverso i nutrienti che hanno funzione energetica (i macronutrienti)
- Ogni macronutriente fornisce calorie, ma le quantità possono variare:
 - 1 g di *proteine* fornisce circa 4 kcal; le proteine costituiscono un substrato energetico soprattutto in caso di digiuno;
 - 1 g di *lipidi* fornisce circa 9 kcal; i lipidi possono essere immagazzinati in grandi quantità nella massa grassa;
 - 1 g di *carboidrati* fornisce circa 3,75 kcal; i carboidrati possono essere accumulati solo in piccole quantità sotto forma di glicogeno.
 - L'*alcol* fornisce 7 kcal/grammo.
- La **densità energetica** di un alimento o bevanda è il numero di calorie di una sua determinata quantità (normalmente 100g) diviso per la quantità. La porzione e la densità

energetica degli alimenti consumati hanno una grande influenza sull'apporto energetico e il peso corporeo. Gli alimenti a bassa densità energetica permettono di ridurre l'apporto di energia pur consumando porzioni soddisfacenti che permettono il raggiungimento della sazietà.

- Il **dispendio energetico** è composto da tre componenti principali: metabolismo di base, termogenesi da alimenti, dispendio energetico da attività fisica.
- Il **metabolismo di base** (MB) è la componente principale e rappresenta l'energia utilizzata da un individuo a riposo, in uno stato termico neutrale, a digiuno da 12-14 ore, in condizioni di totale rilassamento psicologico e fisico. In tali condizioni il MB rappresenta l'energia necessaria al funzionamento dell'organismo (preservare l'integrità anatomica e funzionale di cellule, tessuti, organi e apparati come la contrazione cardiaca, respirazione, filtrazione renale, funzionamento del sistema nervoso ecc; in termini biochimici coincide con le attività metaboliche come il turnover proteico, mantenimento del gradiente elettrochimico, neoglucogenesi, ect. In un individuo adulto sano e sedentario il MB incide per circa il 55-70% alla spesa energetica totale.
- La variabilità intra-individuale del metabolismo di base è bassa con un coefficiente di variazione che raramente eccede il 5% e frequentemente è sotto il 3%. Al contrario è ben noto che in individui sani esiste una notevole variabilità interindividuale che, in condizioni di apporti energetici ed attività fisica controllati, può variare tra circa il 7 ed il 18%.
- Massa magra, sesso ed età spiegano circa l'80% della variabilità inter-individuale.
- La massa magra è il maggior determinante del metabolismo di base, in particolare il contributo degli organi metabolicamente più attivi con il solo 5% del peso corporeo, arrivano a coprire il 60% del consumo calorico. La massa muscolare, che costituisce otto volte il peso corporeo, rispetto agli organi incide solo per 1/3; il tessuto adiposo, che rappresenta 1/5 del peso corporeo, incide soltanto per il 4%. Quest'ultimo può influenzare maggiormente il dispendio calorico nei soggetti obesi.
- A parità di età e peso, gli uomini hanno un metabolismo di base più alto di circa il 15% rispetto a quello delle donne.
- Il dispendio energetico basale si riduce durante il sonno (circa il 10%).
- Con l'età il metabolismo di base diminuisce a causa, principalmente, di una diminuzione della massa magra che determina nell'anziano un declino del MB pari all'1-2% ogni 10 anni dal terzo decennio in e al 3-5% negli ultrasessantenni.
- Il fumo di sigaretta e la caffeina aumentano in piccola parte il dispendio energetico a riposo ($\approx$ il 3%).
- La maggior parte delle patologie croniche possono determinare un incremento del metabolismo ($\approx$ 40%).
- La febbre comporta un incremento medio del 13% sul dispendio energetico basale per ciascun grado di temperatura corporea al di sopra dei 37°C.
- L'ipertiroidismo determina un incremento dell'effetto termogenico fino al 15% mentre

in casi di ipotiroidismo severo la spesa energetica può ridursi fino al 50%.

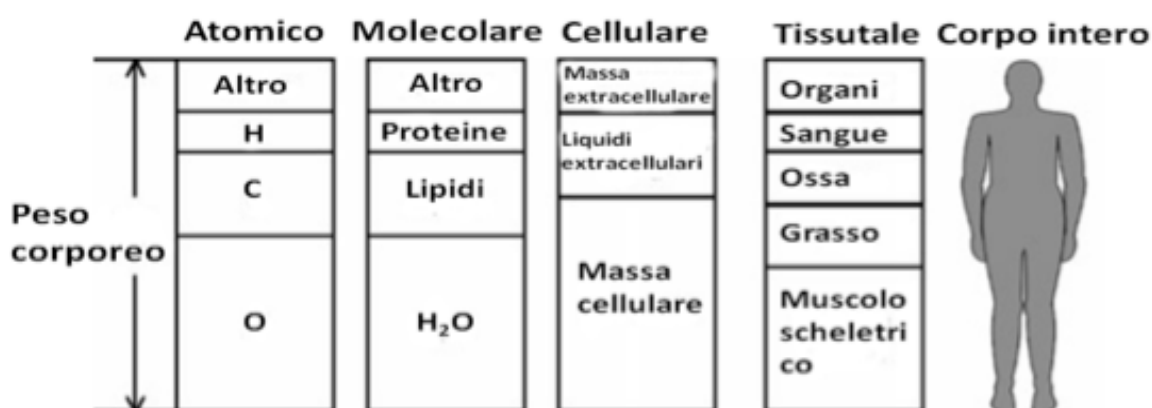
- L'esposizione a temperature basse può determinare un incremento del metabolismo di base e influenzare del 2-5% il dispendio energetico.
- Una restrizione calorica severa determina una diminuzione del MB, maggiore rispetto a quanto atteso per le contemporanee variazioni della composizione corporea (termogenesi adattativa).
- La Termogenesi adattativa ha un grande impatto nella riduzione del peso corporeo, soprattutto in individui obesi che seguono una dieta ipocalorica per un tempo prolungato. La diminuzione del metabolismo basale rende più difficoltosa la perdita di peso nel corso della dieta e intervengono anche meccanismi che impediscono il raggiungimento della sazietà durante la dieta di mantenimento. Questo stato "adattativo" perdura per un periodo di tempo ulteriore anche dopo la fine del periodo di dieta vero e proprio, causando la predisposizione al recupero del peso corporeo e della massa grassa.
- Il costo energetico dell'attività fisica è la componente quantitativamente più variabile (15-30%) del dispendio energetico totale, generalmente pari al 25-50% del fabbisogno energetico e che raggiunge quote del 75% in situazioni estreme, assai rare e difficilmente sostenibili.
- Il concetto di attività fisica è differente da quello di esercizio fisico e forma fisica.
- L'attività fisica ha effetti benefici sulla salute. L'azione positiva del movimento, in tutte le sue forme, nella promozione del benessere, nella prevenzione e nella terapia delle malattie, non si limita solo ad un aumento del dispendio energetico, ma coinvolge un complesso ben più ampio di benefici di ordine sia clinico-metabolico, sia psicologico che comportamentale. La pratica regolare dello sport e del fitness, assieme all'attività fisica spontanea legata alla vita di relazione e alle abitudini quotidiane (scuola, lavoro, attività domestiche, tempo libero ecc.), rappresenta l'elemento fondamentale di uno stile di vita sano, in grado di promuovere una buona capacità funzionale e di produrre effetti positivi sia sulla salute fisica che su quella psicologica dei soggetti, senza distinzione di sesso e di età. Il grado di efficienza fisica e lo stato di salute sono strettamente correlati alla quantità e alla qualità del movimento. Al contrario, lo stile di vita sedentario è un fattore indipendente in grado di aumentare i rischi per la salute della popolazione, particolarmente per quanto riguarda lo sviluppo di sovrappeso e obesità e di molte altre malattie croniche, incluse la coronaropatia, l'ipertensione arteriosa, il diabete di tipo 2, l'osteoporosi ed alcune forme di neoplasie) perché attraverso l'aumento del dispendio energetico facilita la mobilitazione del grasso dai depositi adiposi ed il catabolismo dei grassi, protegge dalla perdita della massa muscolare e migliora la sensibilità insulinica.
- Per il miglioramento della salute e la prevenzione di tutte le patologie non trasmissibili è raccomandato svolgere un'attività fisica adeguata:
- bambini e ragazzi (5-17 anni): almeno 60 minuti al giorno di attività moderata-vigorosa includendo almeno 3 volte la settimana esercizi per la forza che possono consistere in giochi di movimento o attività sportive;

- adulti (18-64 anni): almeno 150 minuti la settimana di attività moderata o 75 minuti di attività vigorosa (o combinazioni equivalenti delle due) in sessioni di almeno 10 minuti per volta, con rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari da svolgere almeno 2 volte alla settimana;
- anziani (dai 65 anni in poi): le indicazioni sono le stesse degli adulti, con l'avvertenza di svolgere anche attività orientate all'equilibrio per prevenire le cadute.
- Ai fini del dimagrimento e del mantenimento del peso corporeo, esistono specifiche raccomandazioni: mantenimento del peso corporeo o modesta perdita di peso: 150-250 min/settimana di attività fisica moderata perdita di peso clinicamente significativa: >250 min/settimana di attività fisica moderata
- Con meno di 150 minuti a settimana di esercizio fisico aerobico di intensità moderata, la riduzione ponderale è in genere minima; con 150-250 minuti a settimana, la riduzione è modesta (2-3 kg in 6-12 mesi), con 250-400 minuti a settimana, la perdita di peso è di circa 5-7.5 kg in 6-12 mesi.
- Ai fini di un sano dimagrimento è necessario abbinare all'esercizio di tipo aerobico un lavoro di potenziamento per migliorare la muscolatura, fondamentale anche per prevenire sarcopenia e demineralizzazione ossea.
- L'incremento del dispendio energetico attraverso il movimento deve essere effettuato gradualmente e in modo non aggressivo, in accordo alle reali possibilità motorie e fisiche di ciascun individuo e alle sue caratteristiche psicologiche.
- I benefici di un esercizio fisico regolare dipendono dall'ammontare del valore assoluto del dispendio energetico settimanale piuttosto che dall'intensità dello sforzo praticato, per cui è più importante la durata e la frequenza con cui si pratica l'attività fisica piuttosto che l'intensità dell'esercizio stesso.

2. LA COMPOSIZIONE CORPOREA

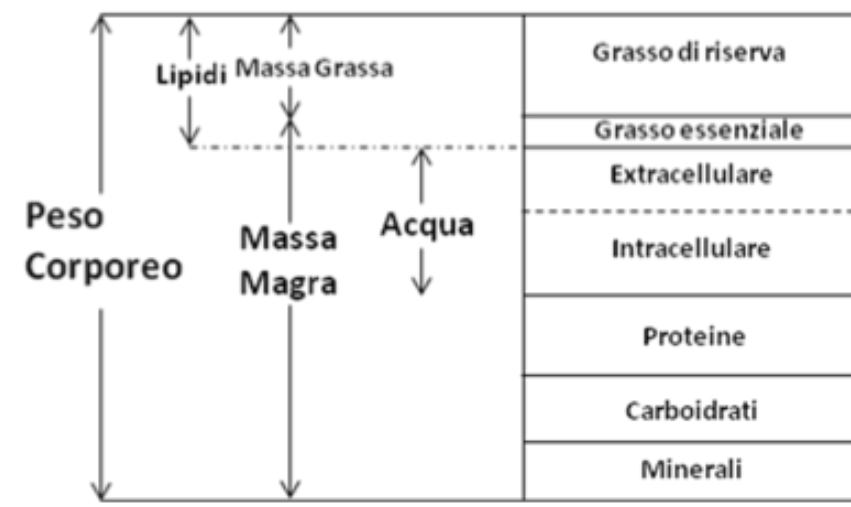
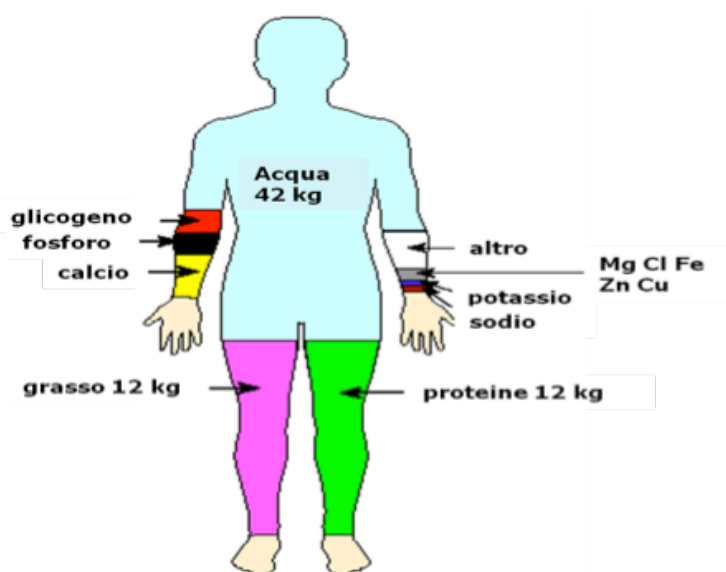
Lo studio della composizione corporea, ripartisce il peso corporeo in più componenti suddivisi in 5 livelli così da fornire un quadro strutturale di riferimento per spiegare le relazioni tra i principali compartimenti corporei (Figura 1).

FIGURA 1. I cinque livelli della composizione corporea. Modificato da: Fosbøl & Zerahn, 2014



Attualmente, il modello più comunemente applicato in studi di composizione corporea è il modello a due compartimenti, che suddivide il corpo in massa grassa e massa magra (Fosbøl e Zerahn, 2014) (Figura 2); i modelli multi-compartimenti, invece, suddividono il corpo in tre o più distretti.

La massa magra dell'uomo adulto corrisponde mediamente all'80-85% del peso corporeo e comprende l'acqua corporea totale, la massa muscolare, la massa ossea, gli organi (cuore, cervello, fegato ecc); a livello chimico risulta composta da proteine (20%), acqua (73%), minerali (7%) e glicogeno (1%) (Medeiros e Wildman, 2013) (Figura 3).

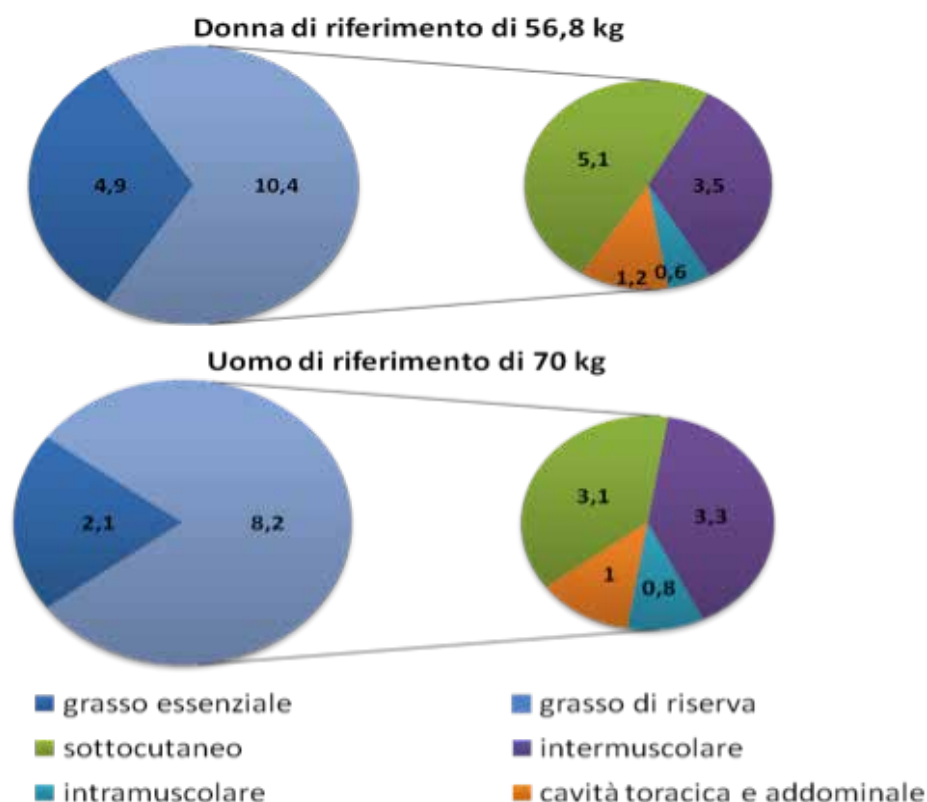
FIGURA 2. Modello a due compartimenti. Modificato da: Fosbøl & Zerahn, 2014**FIGURA 3.** Composizione chimica corporea di uomo adulto normopeso di 70kg. Modificato da: Garrow, 1988

Il tessuto osseo nei maschi è pari al 15% del peso corporeo e nelle donne è il 12% mentre la massa muscolare negli uomini è pari al 45% e nelle donne è il 36% (Medeiros e Wildman, 2013). Il grasso corporeo, invece, costituisce circa il 15-20% del peso corporeo nell'uomo di riferimento e rappresenta la massa lipidica totale del corpo, include tutti i lipidi estraibili dai tessuti adiposi e da ogni altro tessuto del corpo. L'acqua rappresenta mediamente il 60-62% della massa corporea nell'uomo e il 56-58% nella donna ed è sostanzialmente la componente principale della massa magra (Medeiros e Wildman, 2013). Il 60% circa dell'acqua corporea totale è a livello intracellulare (ICW-Intra Cellular Water) e il restante 40% è extracellulare (ECW-Extra Cellular Water) (Wang et al., 1992). L'ICW, essendo il costituente principale della cellula, è anche un indicatore della massa metabolicamente attiva dell'organismo, le sue modi-

ficazioni intervengono nella regolazione del metabolismo cellulare e delle funzioni corporee. L'ECW fornisce un mezzo per lo scambio di gas, il trasferimento di nutrienti e l'escrezione di prodotti metabolici finali comprende l'acqua interstiziale (14% del peso corporeo), plasmatica (4%), linfatica (1%) e transcellulare (1%) (Wang et al., 1992).

- La **massa magra** è il fattore più importante che determina il nostro metabolismo: maggiore è la massa magra maggiore è l'energia che l'organismo utilizza a riposo. Questo maggior dispendio energetico può aiutare a mantenere il peso corporeo aumentando il fabbisogno energetico; per cui la massa magra deve essere preservata o aumentata mediante una regolare attività fisica.
- La **massa grassa** si distingue in: *grasso essenziale* e *grasso "di riserva"*. Il grasso essenziale è necessario per il normale e sano funzionamento dell'organismo. E' conservato in piccole quantità nel midollo osseo, organi, nel sistema nervoso ed è circa il 3-5% del peso corporeo negli uomini. Nelle donne il grasso essenziale è maggiore, circa l'8-12%, in quanto si trova anche nei seni e nel bacino ed è fondamentale per la normale funzione riproduttiva (Medeiros e Wildman, 2013). Il grasso di "*riserva*" è quello depositato sotto la pelle (sottocutaneo), in alcune specifiche zone del corpo, nei muscoli ed include il grasso profondo (viscerale) che protegge gli organi interni da eventuali danni (Figura 4) (Staiano e Katzmarzyk, 2012).

FIGURA 4. Stima della distribuzione del grasso corporeo nei due sessi (kg). Dati da: Alexander, 1964; Wilmore & Brown, 1974



Per il suo ruolo protettivo è importante avere una moderata percentuale di tale tipo di grasso; uomini e donne hanno una stessa quantità. Vi è un accumolo di grasso con l'aumentare del peso corporeo e una sua riduzione al diminuire del peso. Il grasso corporeo non rimane costante durante l'arco della vita; durante l'infanzia non ci sono grandi differenze di composizione corporea tra bambini e bambine, mentre durante l'adolescenza la composizione corporea cambia drasticamente: le ragazze tendono ad accumulare una maggiore quantità di massa grassa e questo è perfettamente normale e salutare (Medeiros e Wildman, 2013). Anche durante l'età adulta permangono differenze tra i due sessi ed il grasso corporeo aumenta moderatamente con l'età. Con l'invecchiamento non solo aumenta il grasso corporeo, ma diminuisce la massa muscolare, l'acqua corporea totale e si riduce la densità ossea. Per un adulto normopeso il range di grasso corporeo suddiviso per sesso e fasce di età è riportato in Tabella 1.

TABELLA 1. Range di grasso corporeo in relazione ad età e IMC nei due sessi. Modificato da : Gallagher et al., 2000

ETA' anni	IMC kg/m ²	DONNE	UOMINI
		Grasso Corporeo %	Grasso Corporeo %
20-39	<18.5	21	8
	≥ 25	33	21
	≥ 30	39	26
40-59	<18.5	23	11
	≥ 25	35	23
	≥ 30	41	29
60-79	<18.5	25	13
	≥ 25	38	25
	≥ 30	43	31

Non è salutare avere una quantità eccessiva di grasso corporeo, ma è altrettanto dannoso alla salute avere una quantità di grasso inferiore ai valori normali e fisiologici. Nel primo caso è noto che aumenta il rischio di patologie quali il diabete tipo 2, l'ipertensione arteriosa, le malattie cardiovascolari ed alcuni tipo di cancro. Analogamente nel secondo caso si possono verificare problemi con le normali funzioni fisiologiche sia nell'uomo che nella donna: per l'uomo avere una quantità di grasso inferiore al 3% può aumentare la suscettibilità alle infezioni ed andare incontro a sindromi da fatica cronica; nella donna una percentuale del 13-17 % è fondamentale per una regolare mestruazione ed attività riproduttiva. E' da ricordare che irregolarità mestruali possono compromettere anche la salute delle ossa.

Quando si perde peso le dimensioni delle cellule adipose si riducono, ma il loro numero rimane lo stesso, per questo è fondamentale non eccedere con il peso corporeo in età infantile e nel periodo dell'adolescenza. Il numero delle cellule adipose aumenta fondamentalmente in tre periodi:

- nel primo anno di vita
- durante l'adolescenza
- nell'ultimo trimestre di gravidanza

Durante il **calo ponderale** si perde approssimativamente il 75-85% di massa grassa e il 15-25% di massa magra con perdita di tessuto adiposo sottocutaneo che generalmente precede le perdite di massa muscolare e del tessuto adiposo viscerale (Shils et al., 2005). Durante la perdita di peso tali proporzioni dipendono da vari fattori tra cui l'entità della restrizione calorica (Tang et al., 2013) e le percentuali dei due compartimenti prima del calo ponderale. È noto, inoltre, che la perdita di peso in soggetti magri risultata in un calo maggiore di massa magra rispetto ai soggetti obesi (Gallagher *et al.*, 2008). Durante l'**incremento di peso** per iperalimentazione, si osserva un aumento della massa grassa pari al 70-80% e del 20-30% di massa magra. Inoltre non tutta l'energia in eccesso viene accumulata con l'incremento di peso, così che tale efficienza è approssimativamente il 60-90%. Ciò dipende sia dalle caratteristiche individuale (es. genetiche) che dalla composizione della dieta (Shils et al., 2005; Bray et al., 2012).

2.1 VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

La misurazione della composizione corporea è importante in varie condizioni fisiologiche e patologiche. Le applicazioni cliniche spaziano dalla valutazione dell'obesità infantile alla diagnosi della sarcopenia in pazienti anziani con malattie croniche (Weber et al., 2012; Christensen et al., 2012; Chung et al., 2013). Inoltre, la misurazione della composizione corporea è spesso eseguita in ambito sportivo per valutare l'efficacia dei programmi di allenamento e ottimizzare l'alimentazione negli atleti. La molteplicità delle condizioni e le caratteristiche dei soggetti creano diverse richieste per la preferenza di un metodo per la misura della composizione corporea. Esistono una moltitudine di metodi consolidati e tecniche per la stima della composizione corporea, che vanno dai metodi più semplici, come la misurazione delle pliche cutanee, a metodi di laboratorio, come l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA), la pesata idrostatica e la più complessa analisi per attivazione neutronica (Fosbøl e Zerahn, 2014). Prima di selezionare un metodo per misurare la composizione corporea in una data situazione clinica o per uno specifico protocollo scientifico, diversi fattori devono essere considerati come: la disponibilità delle apparecchiature, i costi, le norme di sicurezza riguardo alle radiazioni, la cooperatività dei soggetti, ecc. Un requisito essenziale è che il metodo selezionato fornisca dei risultati validi e riproducibili in relazione alle caratteristiche dei soggetti (Fosbøl e Zerahn, 2014). Idealmente, i metodi per la misurazione della composizione corporea dovrebbero essere ugualmente accurati in tutti i soggetti, indipendentemente dall'età, etnia, sesso, stato di salute, ecc. A causa delle assunzioni intrinseche dei metodi esistenti, questo non è possibile da ottenere. Di conseguenza, ci possono essere grandi variazioni individuali nell'accuratezza e precisione della misura della composizione corporea.

2.2 ANTROPOMETRIA

Le misure antropometriche sono il metodo più semplice per la valutazione della composizione corporea. Ci danno informazioni sulla massa corporea, le dimensioni, la forma, e il livello di adiposità. I vantaggi di questa tecnica, utilizzabile anche per studi di popolazione sono dati dalla

semplicità e rapidità di esecuzione, dalla non invasività e dal basso costo (Wang *et al.*, 2000). La rilevazione del peso corporeo è il metodo più frequente e viene misurato con l'ausilio della bilancia (kg), di cui ne esistono una grande varietà con diversi gradi di accuratezza e capacità. E' di fondamentale importanza per una valutazione accurata del peso la calibrazione regolare dello strumento scelto. Tuttavia, il peso corporeo preso senza altre misure del corpo è fuorviante perché il peso di una persona è fortemente legato alla statura; quest'ultima si misura facilmente con una varietà di strumenti a parete (es. stadiometri) ed è espressa in centimetri (cm) o metri (m). Quando la statura non può essere misurata direttamente, come nei portatori di handicap o con ridotta mobilità, sono stati sviluppati altri metodi (es. altezza ginocchio, apertura braccia) (Duren *et al.*, 2008).

2.3 INDICE DI MASSA CORPOREA (IMC)

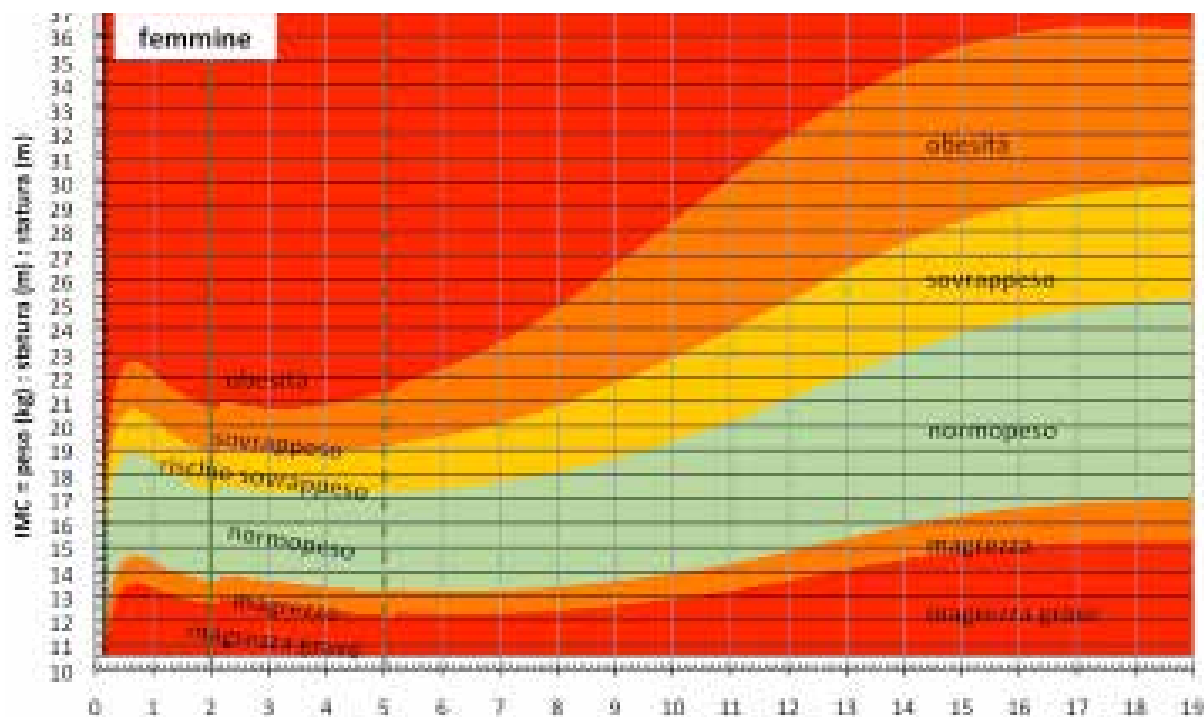
Dal rapporto peso e statura è possibile calcolare vari indici antropometrici. Il più famoso è l'indice di massa corporea (IMC, noto anche come indice di Quetelet), un indice descrittivo dello stato nutrizionale ed è espresso come peso diviso altezza al quadrato (kg/m^2) (Flegal *et al.*, 2013). Un vantaggio significativo dell'IMC è la disponibilità di ampi dati di riferimento nazionale e delle sue relazioni stabilite con i livelli di grasso corporeo, morbidità e mortalità di diverse patologie negli adulti. L'IMC è particolarmente utile nel monitoraggio del trattamento dell'obesità, con una variazione di circa 3,5 kg per produrre una variazione unitaria dell'IMC (Duren *et al.*, 2008). Negli adulti, i livelli di IMC superiore a 25 sono associati ad un aumentato rischio di morbidità e mortalità, con livelli di IMC maggiori di 30 si indica uno stato di obesità (Tabella 2). Nei bambini, l'IMC non è un indice lineare a causa della crescita (Figura 5). Tuttavia, può rappresentare un dato predittivo per lo sviluppo dell'obesità in età adulta; così come negli atleti e nelle persone con determinate condizioni mediche (ad esempio, sarcopenia) dove il peso corporeo può essere modificato in modo significativo per cambio delle proporzioni tra massa magra e massa grassa (Duren *et al.*, 2008).

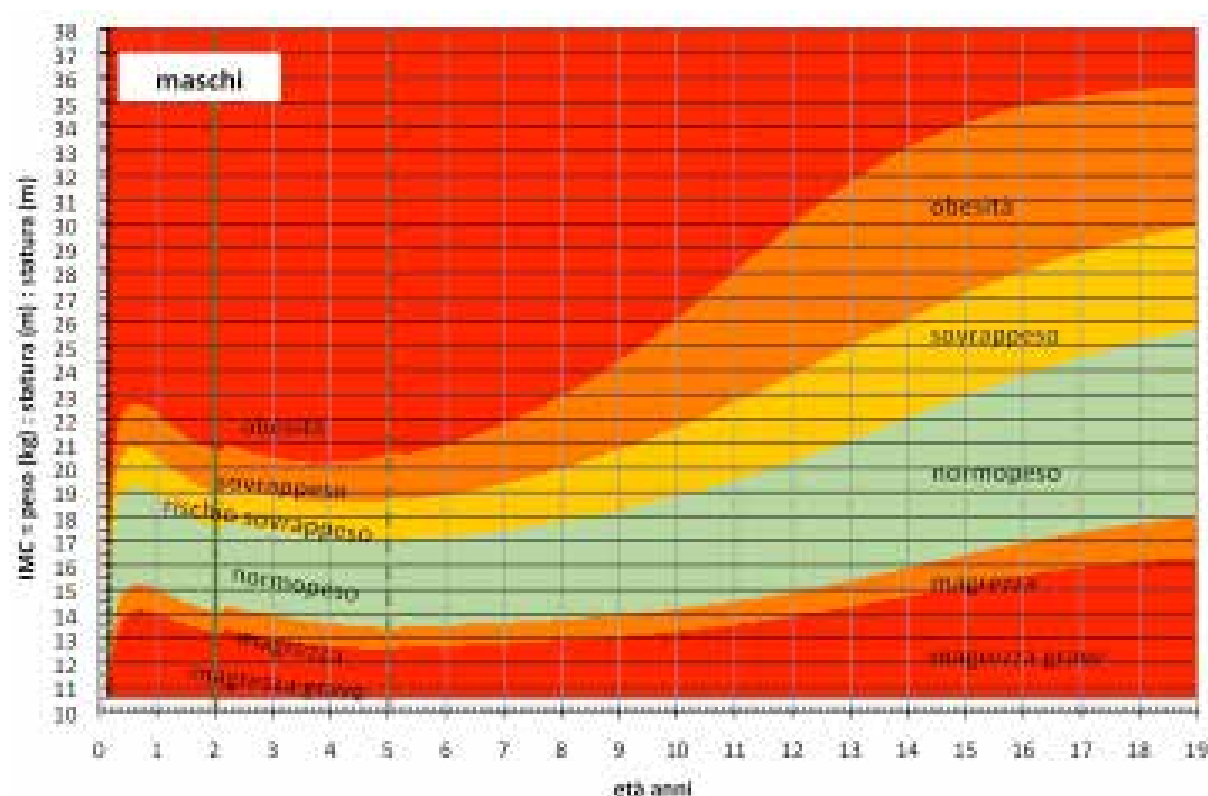
Inoltre è stato osservato che negli anziani il range ottimale dell'IMC per una più bassa mortalità era nell'ambito del sovrappeso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) e tali risultati suggeriscono che le attuali linee guida cliniche non sono applicabili a questa popolazione (Chang *et al.*, 2012).

In conclusione, l'IMC è un indicatore di semplice uso per valutare il peso corporeo, ma non dà informazione sulla quantità e sulla localizzazione del grasso corporeo, non differenzia la massa grassa dalla massa magra e può dare misclassificazioni in alcune categorie di soggetti come ad esempio negli sportivi, in gravidanza o in allattamento e va utilizzato con cautela nelle persone anziane.

TABELLA 2. Classificazione dell'IMC nell'adulto. WHO 1995, WHO 2000, WHO 2004

Classificazione	IMC (kg/m ²)	
	Valori soglia principali	Valori soglia aggiuntivi
Sottopeso	<18.50	<18.50
Magrezza severa	<16.00	<16.00
Magrezza moderata	16.00-16.99	16.00-16.99
Magrezza lieve	17.00-18.49	17.00-18.49
Normopeso	18.50-24.99	18.50-22.99 23.00-24.99
Sovrappeso	>25.00	>25.00
Pre-obeso	25.00-29.99	25.00-27.49 27.50-29.99
Obesità	≥30.00	≥30.00
Obesità 1° grado	30.00-34.99	30.00-32.49 32.50-34.99
Obesità 2° grado	35.00-39.99	35.00-37.49 37.50-39.99
Obesità 3° grado	≥40.00	≥40.00

FIGURA 5. Valori soglia internazionali dell'IMC per l'età evolutiva. Da: Cole & Lobstein, 2012



2.4 DEFINIZIONE DI SOVRAPPESO E OBESITÀ IN ETÀ EVOLUTIVA

Come per gli adulti, anche nei bambini e negli adolescenti l'IMC è correlato con il grasso corporeo (Deurenberg et al., 1991; Dietz & Robinson, 1998; Martin-Calvo et al., 2016), con il rischio di malattia (Dietz & Robinson, 1998; Gidding et al., 1995; Higgings et al., 1980; Must & Strauss, 1999; Power et al., 1997) e di mortalità a lungo termine (Gunnell et al., 1998; Must et al., 1992). Per tali motivi l'IMC è stato approvato come indice di adiposità anche in età evolutiva e considerato appropriato per una definizione "pratica" del sovrappeso in questa fascia di età (Barlow & Dietz, 1998; Bellizzi & Dietz, 1999; Himes & Dietz, 1994); l'IMC è stato preferito ad altri indici, in misura maggiore rispetto allo z-score del peso-per-altezza (Prudhon et al., 1996). Tuttavia, come per l'adulto, l'IMC ha delle limitazioni nella diagnosi di obesità a livello individuale, sebbene rappresenti uno strumento epidemiologico prezioso per valutare il rischio di obesità a livello di popolazione e seguirne l'andamento (Javed et al., 2015).

La definizione dell'obesità in età evolutiva è però complicata, ancora è discussa e al momento non c'è accordo su quella più opportuna (Rolland-Cachera, 2011). Infatti, la composizione corporea nei bambini e negli adolescenti varia ampiamente e dipende soprattutto dal sesso, dall'età e dallo sviluppo puberale. In particolare, l'accumulo e la distribuzione del tessuto adiposo sono diversi nei maschi e nelle femmine e cambiano rapidamente durante la pubertà (Taylor et al., 2010). Di conseguenza, anche i valori soglia degli indici utilizzati per definire l'eccesso di peso devono variare con l'età e con il sesso. Inoltre, è ancora difficile applicare un approccio epidemiologico per definire i valori soglia dell'IMC come per l'età adulta, in quanto allo stato attuale

i dati per supportare una definizione dell'obesità in età evolutiva basata sul rischio di malattia/mortalità sono ancora scarsi e di difficile interpretazione. Perciò si applica un approccio statistico, che implica, però la scelta arbitraria dei valori soglia di un determinato indicatore, ricavati dalle curve di crescita di una popolazione di riferimento (Flegal, 1993).

L'esame della letteratura evidenzia, quindi, l'uso di differenti indicatori, di diversi criteri per i valori soglia e di varie popolazioni di riferimento. Ovviamente, i risultati sulla prevalenza del sovrappeso e dell'obesità in età evolutiva variano in base alla definizione adottata. Così, la plethora di riferimenti che possono essere utilizzati rende difficile avere un'idea chiara sull'obesità infantile (Rolland-Cachera, 2011). E' perciò fondamentale il consenso sulla definizione di obesità in età evolutiva, per poterne valutare la prevalenza, seguire il suo andamento nel tempo e consentire confronti nazionali e internazionali, al fine di pianificare opportuni interventi di prevenzione e valutarne l'efficacia (WHO, 2000). Probabilmente l'adozione di un riferimento comune a livello internazionale per la definizione dell'obesità in età evolutiva è ancora lontana (Rolland-Cachera, 2012).

Nessuna delle differenti definizioni proposte è necessariamente quella più corretta, ma ciascuna ha i suoi vantaggi e i suoi limiti e dovrebbe essere applicata con cautela. E' importante che i dati di prevalenza siano pubblicati riferendo sempre la definizione utilizzata. Come compromesso, per consentire il confronto tra studi, l'European Childhood Obesity Group (ECOG; Rolland-Cachera, 2012) suggerisce di presentare i risultati utilizzando entrambi i principali riferimenti internazionali più utilizzati (quella raccomandata dall'International Task Force, IOTF e quella raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS), ed eventualmente anche i riferimenti nazionali.

Diversi criteri sono quindi disponibili per definire le varie classi dello stato ponderale in età evolutiva, ognuno ha i suoi pro e i suoi contro; di seguito sono descritti soltanto i riferimenti internazionali più recenti e più utilizzati, oltre a quelli nazionali per la popolazione italiana.

2.4.1 Dati di riferimento internazionali della IOTF

L'International Obesity Task Force (Cole et al., 2000) ha proposto nel 2000 una definizione di sovrappeso e obesità basata su un nuovo criterio statistico che definisce i valori soglia dell'IMC, specifici per sesso ed età, collegati a quelli dell'adulto (25 e 30 kg/m²; WHO, 1995) stabiliti sulla base dei fattori di rischio di malattia e di mortalità. Le curve di riferimento, comprese tra i 2 e i 18 anni di età, sono state, infatti, elaborate sulla base di una combinazione di dati dell'IMC relativi a studi trasversali sull'accrescimento e rappresentativi a livello nazionale di sei diversi paesi (Brasile, Hong Kong, Olanda, Singapore, UK, USA) caratterizzati da ampie differenze nella prevalenza dell'obesità, elaborati in modo da ottenere i valori soglia dell'IMC definiti in termini di centili che a 18 anni corrispondono al valore di 25 e di 30 kg/m². Questo metodo ha il vantaggio di essere basato su dati internazionali dell'IMC e, anche se fondato su un approccio statistico, consente una continuità nei valori soglia raccomandati dall'età evolutiva fino a quella adulta. Tuttavia, sono necessari altri studi soprattutto per valutare l'associazione tra lo stato di salute e i valori dell'IMC superiori a quelli che definiscono l'eccesso di peso e per considerare eventuali differenze etniche (Inoue et al., 2000; Wang & Wang, 2002; Wang et al., 2000).

Più recentemente le tabelle proposte dallo IOTF sono state completate dai valori soglia dell'IMC per definire la magrezza, specifici per sesso ed età, collegati a quelli dell'adulto (16; 17; 18,5 kg/m²; WHO, 1995) attraverso lo stesso approccio già utilizzato per la definizione del sovrappeso e dell'obesità (Cole et al., 2007).

Nel 2012, è stato poi pubblicato un aggiornamento delle tabelle della IOTF (Cole & Lobstein, 2012), con diverse semplificazioni e miglioramenti: i valori di riferimento per sovrappeso, obesità e magrezza sono stati presentati insieme e per intervalli di un mese di età dai 2 ai 18 anni (invece che per intervalli di 6 mesi di età, come nelle tabelle precedenti); è stato utilizzato un approccio statistico più corretto per derivare i valori soglia dai vari data set di riferimento; sono stati proposti i valori che permettono di calcolare gli z-score; sono stati aggiunti i dati che consentono di derivare facilmente altri valori soglia, come ad esempio quelli per definire l'obesità grave, che possono anche essere espressi come percentili dell'IMC. Le differenze rispetto alle precedenti curve di riferimento sono, però, così limitate da avere un impatto trascurabile sulle stime di prevalenza di sovrappeso o obesità (Cole & Lobstein, 2012; Rolland-Cachera, 2012).

Questi dati di riferimento della IOTF sono scaricabili dal sito dell'International Association for the Study of Obesity (IASO; www.iaso.org/resources/aboutobesity/child-obesity/new-childcutoffs/).

I valori soglia per definire l'obesità della IOTF sono più elevati rispetto ad altri valori di riferimento (tranne quelli della SIEDP) basati sui percentili o sugli z-scores, per questo i risultati sulla prevalenza dell'obesità risultano più bassi quando si applicano questi standard di riferimento rispetto ad altri; inoltre per tale motivo la sensibilità (la capacità di un indicatore di riconoscere i "veri positivi") è relativamente bassa, mentre la specificità (la capacità di un indicatore di riconoscere i "veri negativi") è alta. Questo significa anche che l'obesità definita in conformità a un valore soglia così alto è una condizione più grave, rispetto a quella valutata con altre definizioni (Cole & Lobstein, 2012).

I valori di riferimento della IOTF sono ampiamente utilizzati a livello internazionale. Dal 2008 sono applicati anche nel sistema nazionale di sorveglianza sul sovrappeso e l'obesità nei bambini delle scuole primarie, OKkio alla SALUTE, coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con altri enti. La Società Italiana dell'Obesità (SIO) e l'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) negli Standard Italiani per la Cura dell'Obesità – 2012-2013 (SIO-ADI, 2012) per la diagnosi clinica di obesità dai 2 ai 18 anni raccomandano le tabelle di riferimento di Cole et al., 2000.

2.4.2 Dati di riferimento internazionali dell'OMS

Le curve di crescita dell'OMS per la fascia d'età 0-60 mesi (Multicentre Growth Reference Study, MGRS; WHO, 2006), costruite tra il 1997 e il 2003 per valutare la crescita e lo sviluppo dei neonati e dei bambini di tutto il mondo tramite campioni di bambini sani allattati al seno di sei paesi (Brasile, Ghana, India, Norvegia, Oman e USA), sono state integrate nel 2007 (De Onis et al., 2007; Blössner et al., 2009), con le curve di crescita della statura per età e dell'IMC per età, che vanno dai 5 fino ai 19 anni (il limite di età superiore dell'adolescenza, WHO, 1986). I dati

di riferimento comprendono anche le tabelle del peso per età, che arrivano però soltanto fino ai 10 anni, in quanto il solo peso non è ritenuto adeguato al monitoraggio della crescita oltre l'età infantile (De Onis et al., 2007). Le curve sono state costruite combinando i dati di riferimento della crescita del "1977 National Center for Health Statistics/OMS" (WHO, 1995) con quelli del secondo campione trasversale degli standard di crescita dai 18 ai 71 mesi. Le nuove curve sono strettamente allineate con i valori soglia per il sovrappeso e l'obesità a 19 anni consigliati per gli adulti (25 e 30 kg/m²; WHO, 1995). Tramite tali dati di riferimento il sovrappeso è definito per un valore dell'IMC compreso tra quello che corrisponde a +1 z-score (equivalente a un IMC di 25 kg/m² a 19 anni) specifico per sesso ed età e quello a + 2 z-score (equivalente a un IMC di 30 kg/m² a 19 anni); l'obesità è definita per un valore dell'IMC superiore al valore che corrisponde a + 2 z-score specifico per sesso ed età; la magrezza è definita per un valore dell'IMC inferiore al valore che corrisponde a - 2 z-score specifico per sesso ed età e la magrezza severa per un valore dell'IMC inferiore al valore che corrisponde a - 3 z-score.

Le curve di riferimento e le relative tabelle dell'OMS sono scaricabili dal sito: www.who.int/childgrowth/mgrs/en/, dove è disponibile anche un software gratuito per l'elaborazione dei dati antropometrici individuali e di popolazione.

Le curve dell'OMS rappresentano il modello ideale di crescita e sono ampiamente diffuse e utilizzate in molti paesi che riconoscono il bambino allattato al seno come il riferimento per il potenziale di crescita genetica (de Onis et al. 2012). Poiché tali curve includono i valori di riferimento già dalla nascita, hanno il vantaggio di permettere una valutazione più precoce del peso del bambino, rispetto alle altre curve, comprese quelle nazionali, che invece partono dai due anni di età. Ciò rappresenta un aspetto importante specie in Italia, dove la prevalenza dell'obesità in età pediatrica è fra le più alte in Europa (Caroli & Gianfreda, 2014).

La definizione di sovrappeso e obesità dell'OMS è utilizzata dall'European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI), promossa dalla Regione europea dell'OMS, cui partecipa anche l'Italia con i dati di OKkio alla SALUTE.

2.4.3 Dati di riferimento per la popolazione Italiana della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

Le tabelle di riferimento per la popolazione italiana della SIEDP sono state elaborate sulla base di un campione di circa 70.000 soggetti, misurati tra il 1994 e il 2004: la distribuzione del campione per sesso, età e area geografica è simile a quella della popolazione scolastica italiana degli anni '90; in ogni regione è stato selezionato un campione proporzionale alla dimensione della popolazione scolastica; le unità di campionamento sono state le scuole; peso e statura sono stati misurati da personale addestrato, utilizzando strumenti adeguati (Cacciari et al., 2006). Tali dati di riferimento comprendono sia le curve di crescita che si riferiscono a tutta l'Italia, sia quelle utilizzabili per il Centro-Nord e il Sud dell'Italia, separatamente e sono espressi per intervalli di sei mesi d'età. Le tabelle di riferimento includono i valori presentati come percentile, come dati per il calcolo degli z-scores, e comprendono anche i percentili per definire il sovrappeso e l'obesità, basati sullo stesso tipo di approccio utilizzato dall'IOTF (Cole, 2000; Cole & Lobstein 2012).

Dal sito della SIEDP (www.siedp.it/pagina/151/growth+calculator+3) è possibile scaricare gratuitamente un software per valutare la crescita dei bambini, utilizzando come riferimento sia le curve standard nazionali di Cacciari et al. (2006), sia quelle internazionali dell'IOTF e dell'OMS (de Onis et al., 2007).

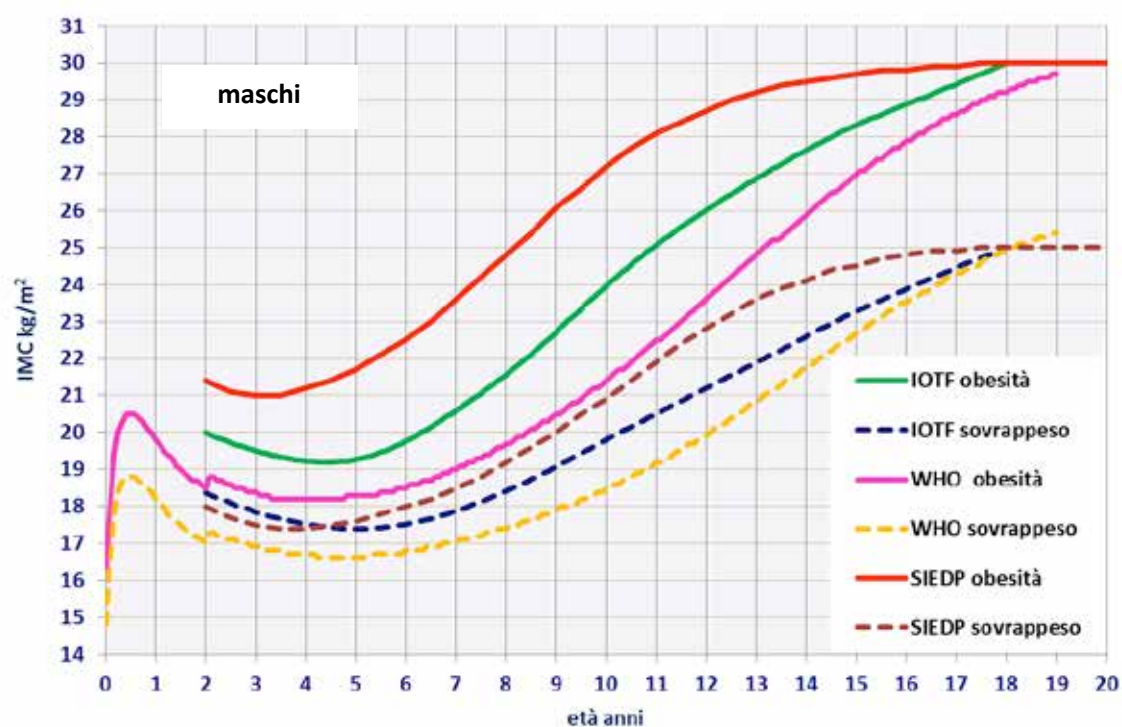
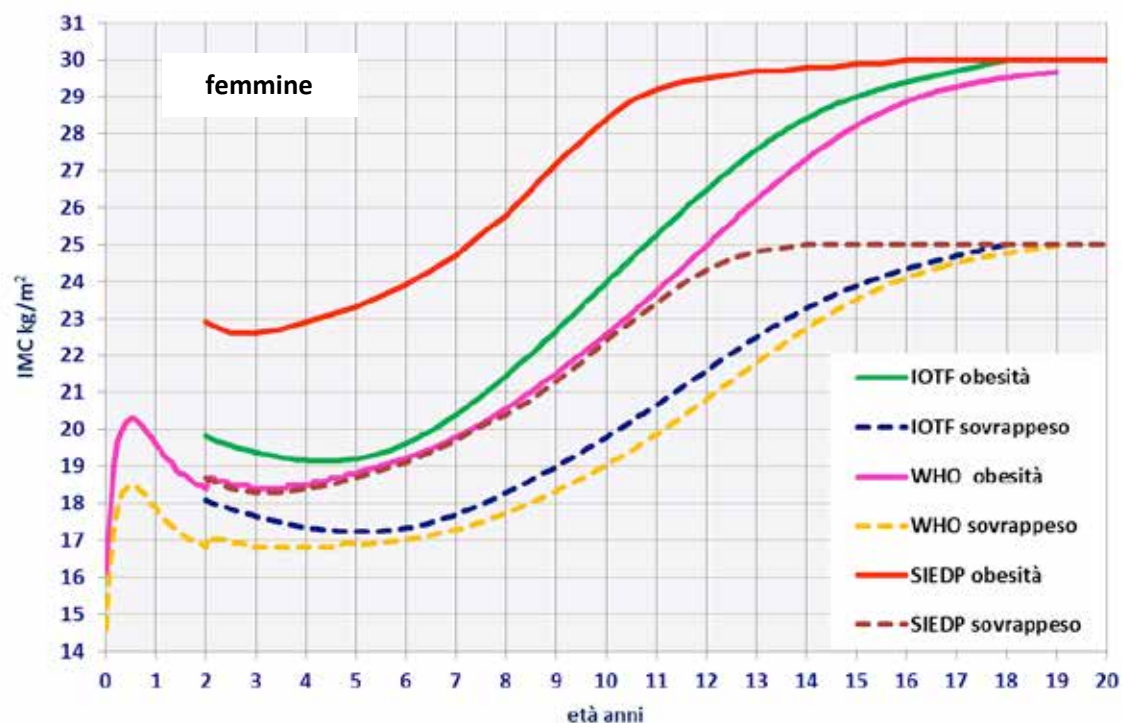
I valori soglia per il sovrappeso e soprattutto quelli per l'obesità della SIEDP sono ancora più elevati rispetto a quelli della IOTF, quindi forniscono i risultati più bassi sulla prevalenza del sovrappeso e dell'obesità.

Le differenti definizioni internazionali per il sovrappeso e l'obesità in età evolutiva e i corrispondenti valori soglia sono riportati in Tabella 3 e Figura 6.

TABELLA 3. Definizioni internazionali più recenti e più utilizzate e dati di riferimento italiani per la valutazione dello stato ponderale in età evolutiva.

Istituzione di riferimento	Riferimento bibliografico	Popolazione di riferimento	Valori soglia magrezza	Valori soglia sovrappeso	Valori soglia obesità
IOTF	Cole, 2000	Brasile, Hong Kong, Olanda, Singapore, UK, USA	–	IMC –per- età derivato dalla curva che a 18 anni interseca il valore dell'IMC pari a 25 kg/m ²	IMC –per- età derivato dalla curva che a 18 anni interseca il valore dell'IMC pari a 30 kg/m ²
IOTF	Cole & Lobstein, 2012	Brasile, Hong Kong, Olanda, Singapore, UK, USA	IMC –per- età derivato dalla curva che a 18 anni interseca rispettivamente i valori dell'IMC pari a: - 18,5 kg/m ² (magrezza grado 1) - 17 kg/m ² (magrezza grado 2) - 16 kg/m ² (magrezza grado 3)	IMC –per- età derivato dalla curva che a 18 anni interseca il valore dell'IMC pari a 25 kg/m ²	IMC –per- età derivato dalla curva che a 18 anni interseca il valore dell'IMC pari a - 30 kg/m ² (obesità) - 35 kg/m ² (obesità grave)
WHO	De Onis et al., 2007	USA (1978 WHO/NCHS)	IMC-per-età <-2 z-score magrezza IMC-per-età <-3 z-score magrezza grave	IMC-per-età >+1 z-score equivalente a un IMC di 25 kg/m ² a 19 anni	IMC-per-età >+2 z-score equivalente a un IMC di 30 kg/m ² a 19 anni
SIEDP	Cacciari et al., 2006	Italia	–	IMC –per- età derivato dalla curva che a 18 anni interseca il valore dell'IMC pari a 25 kg/m ²	IMC –per- età derivato dalla curva che a 18 anni interseca il valore dell'IMC pari a 30 kg/m ²

FIGURA 6. Valori soglia sesso ed età specifici per la definizione del sovrappeso e dell'obesità internazionali della IOTF (Cole & Lobstein, 2012) e dell'OMS (de Onis et al., 2007) e nazionali della SIEDP (Cacciari et al., 2006).



2.5 CIRCONFERENZA VITA (WAIST CIRCUMFERENCE)

L'obesità, inoltre, è associata ad una maggiore quantità di grasso intra-addominale, misurato attraverso la circonferenza vita anche se rappresenta un indicatore impreciso, in quanto comprende sia il tessuto adiposo sottocutaneo sia quello viscerale. Tuttavia ciò non preclude la sua utilità in quanto è associata con specifici fattori di rischio per la salute, in particolare il diabete di tipo 2, la sindrome metabolica, e la mortalità (**tabella 4**) (WHO, 2008).

TABELLA 4. Valori soglia della circonferenza vita e relativo rischio di complicanze metaboliche fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Modificato da: "Waist Circumference and Waist-Hip Ratio, Report of a WHO Expert Consultation". World Health Organization. 8–11 December 2008.

Indicatore	Valore soglia		Rischio di complicanze metaboliche
	Uomini	Donne	
Circonferenza vita	>94 cm	>80 cm	Incrementato
	>102 cm	>88 cm	Sostanzialmente aumentato

La misurazione della circonferenza vita è particolarmente utile nei pazienti che sono classificati come normopeso o sovrappeso. Gli individui con la circonferenza superiore ai valori riportati in tabella 4 devono essere considerati una categoria di rischio superiore a quello definito dal loro IMC. La relazione tra indice di massa corporea e circonferenza vita per la definizione di rischio è riportata nella **tabella 5**.

TABELLA 5. Classificazione del sovrappeso e dell'obesità secondo l'indice di massa corporea, la circonferenza vita e i rischi patologici* ad esse associate. Modificato da: NHLBI Obesity Education Initiative (2000) * Rischio di malattia per il diabete di tipo 2, ipertensione e malattie cardiovascolari.

Indice di massa corporea (IMC)	Classe di peso	Rischio patologico*	
		Circonferenza vita	
		Uomini < 102 cm Donne < 88 cm	Uomini > 102 cm Donne > 88 cm
<18.5	Sottopeso	-	-
18.5–24.9	Normopeso	-	Aumentato
25.0–29.9	Sovrappeso	Aumentato	Alto
30.0–34.9	Obesità 1° grado	Alto	Molto alto
35.0–39.9	Obesità 2° grado	Molto alto	Molto alto
>40.0	Obesità 3° grado	Altissimo	Altissimo

La rilevazione della circonferenza vita è relativamente semplice: è sufficiente un centimetro; la misura va effettuata in posizione eretta, alla fine di una espirazione, ponendo il centimetro nel punto medio dello spazio compreso tra il margine costale inferiore e la cresta iliaca antero-superiore (Figura 7) (Lohman et al., 1994; WHO 2008).

FIGURA 7. Posizione corretta per la misurazione della circonferenza vita negli adulti. Modificato da: NHLBI Obesity Education Initiative (2000)



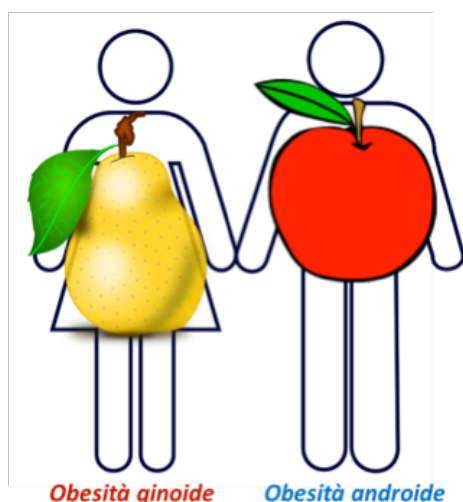
2.5.1 Rapporto circonferenza Vita-Fianchi (WHR, waist-hip ratio)

Un altro indice di grande impiego è il rapporto tra la circonferenza vita e la circonferenza fianchi (WHR, *waist-hip ratio*), utile per descrivere la distribuzione del tessuto adiposo e i rischi relativi. La rilevazione della circonferenza vita è stata precedentemente descritta mentre riguardo la circonferenza fianchi, con l'ausilio del centimetro, è presa intorno alla parte più larga dei glutei (WHO, 2008). Per entrambe le misure, il soggetto deve stare con i piedi vicini, braccia lungo il corpo, il peso distribuito uniformemente e rilassato. Il rapporto vita/fianchi dovrebbe essere inferiore a 0,90 per gli uomini e 0,85 nelle donne (WHO, 2008). Inoltre come detto precedentemente fornisce indicazioni sulla distribuzione del grasso identificando un'obesità androide o "mela" ($WHR > 0,85$) e ginoide o "pera" ($WHR < 0,79$) (Figura 8). La maggior parte degli uomini con un rapporto maggiore di 1,0 e per le donne superiore a 0,85, sono soggetti ad un più alto rischio di malattie cardiovascolari, diabete e tumori (Duren et al., 2008).

L'obesità *androide*, chiamata spesso obesità viscerale, centrale o "a mela", è più comune nei maschi che nelle femmine (Plowman e Smith, 2007). Questo modello costituzionale mostra un accumulo di grasso corporeo nella regione addominale e nelle aree superiori del tronco

come spalle e collo (Plowman e Smith, 2007). Gran parte del grasso corporeo viene accumulato nei depositi viscerali (tessuto adiposo viscerale) e meno in quelli superficiali (tessuto adiposo sottocutaneo). Anche se la tipologia *androide* è generalmente associata al sesso maschile, questa può essere riconosciuta anche nelle donne in menopausa, quando i livelli di estrogeni iniziano a calare (Ley et al., 1992). L'obesità androide è fortemente associata ad iperinsulinemia, insulinoresistenza, alti livelli di colesterolo totale e trigliceridi, bassi livelli di HDL (colesterolo buono), alta pressione, gotta e acidi urici. Nell'obesità *ginoide* il grasso si accumula nelle zone inferiori del corpo, specialmente nelle cosce e nei glutei, oltre che nella zona addominale inferiore e nell'area tricipitale (Plowman e Smith, 2007). L'appartenenza ad un modello ginoide è positivamente associata ad un rischio significativamente minore di complicanze cardiovascolari (Wiklund *et al.*, 2008) ma ad una maggiore esposizione ad insufficienza venosa e cellulite. Nonostante i minori rischi per la salute, il grasso distribuito nelle tipiche zone ginoidi è molto più resistente alla mobilitazione rispetto alla zona addominale (Plowman e Smith, 2007).

FIGURA 8. Classificazione dell'obesità secondo il rapporto circonferenza addominale e fianchi



2.6 PLICOMETRIA

Con l'ausilio di un plicometro e la rilevazione delle pliche cutanee in determinate zone del corpo, chiamati "punti di reperi" è possibile ottenere la stima della percentuale di grasso corporeo; si basa sul presupposto che esiste una relazione fissa tra il tessuto adiposo sottocutaneo nei punti di reperi e il grasso corporeo totale (Fosbøl e Zerahn, 2014). Per la rilevazione la plica cutanea deve essere presa tra pollice e indice escludendo il muscolo sottostante, 1 cm al di sopra della sede stabilita e le branche del calibro applicate parallelamente ad essa. Più di 19 punti di reperi sono stati descritti per misurare lo spessore delle pliche cutanee, e almeno 50 equazioni predittive sono utilizzate per calcolare la massa magra o grassa dalla misurazione delle pliche cutanee (Wang *et al.*, 2000). La maggior parte delle equazioni di predizione comprende pliche cutanee rilevate su punti diversi così come l'uso di altre variabili antropometriche, come l'al-

tezza o il peso (Bellisari e Roche, 2005). Questo rapporto tuttavia dipende da vari fattori quali l'età, il sesso e lo stato di salute. Equazioni di regressione classiche, e di uso ancora frequente sono quelle proposte da Jackson e Pollock o da Durnin e Womersley (Tabella 6) e il successivo calcolo della massa grassa con l'equazione di Siri (Fosbøl e Zerahn, 2014).

Un punto di forza della plicometria è senza dubbio la possibilità di effettuare una valutazione distrettuale del grasso sottocutaneo. Inoltre applicando particolari equazioni di predizione, associando alle pliche alcune specifiche misure delle circonferenze, è possibile ottenere informazioni sulle aree muscolari, come per esempio quella del braccio che un ottimo indice di valutazione della malnutrizione.

TABELLA 6. Equazione di Durnin e Womersley. Da: Durnin e Womersley 1974.

L'equazione assume la forma:
$D = c - m * \log S$
D= densità corporea;
c, m= coefficienti derivati empiricamente che variano per sesso ed età;
S= somma dello spessore delle quattro pliche.
Dalla densità si risale alla massa grassa con l'equazione di Siri:
$\% \text{ di grasso} = (4.95/D - 4.50) * 100$
Successivamente con un semplice calcolo di sottrazione della massa grassa (convertita in kg) dal peso corporeo rileviamo la massa magra

L'approccio densitometrico ha limitazioni relative l'idratazione e il contenuto minerale della massa magra, e ciò potrebbe introdurre errori nel calcolo della massa grassa. E' stato osservato che nelle misurazioni dello spessore delle pliche cutanee esiste una sostanziale variabilità intra e inter-individuale (Nagy *et al.*, 2008). Le ragioni di questa variabilità includono l'uso di plicometri diversi, localizzazione dei punti di reperi per la misurazione e la variazione nella tecnica per la rilevazione della plica nonché la presenza di edemi e soggetti obesi (Fosbøl e Zerahn, 2014).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'obesità in base all'indice di massa corporea e alla circonferenza della vita ma questo può comportare degli errori di valutazione classificando normali anche coloro che hanno un peso corporeo minore nonostante un eccesso di grasso (es. negli anziani), mentre classifica i giovani con meno grasso e più muscoli come obesi (Kim *et al.*, 2013). Anche se non esiste una definizione standard di obesità in relazione alla percentuale di grasso corporeo questa è classificata con un valore $\geq 26\%$ per gli uomini e $\geq 38\%$ per le donne tali valori aumentano in relazione con l'età (vedi Tab 1)(Gallagher *et al.*, 2000). E' stato dimostrato che i soggetti con un'alta percentuale di grasso corporeo, nonostante il normale peso corporeo, hanno un aumento del rischio cardio-metabolico e sono definiti come *normopeso metabolicamente obesi*. Questi individui non sono obesi sulla base dell'IMC, ma soffrono di iperinsulinemia, insulino-resistenza, e predisposti al diabete mellito di tipo 2 e

a malattie coronariche premature (Kim *et al.*, 2013). La differenza nel rischio cardiovascolare è causato sia da un'elevata percentuale di grasso corporeo sia da un'eccessiva distribuzione locale del grasso corporeo. In altre parole, la posizione del grasso corporeo è un fattore di rischio più importante della quantità in assoluto.

L'adipometria è un approccio alternativo per la misurazione dello spessore del tessuto adiposo sottocutaneo, dei muscoli e la profondità intra-addominale. Un vantaggio degli ultrasuoni rispetto alla plicometria è la possibilità di misurare i soggetti con obesità gravi in quei punti in cui non possono essere applicate le branche del calibro (Fosbøl e Zerahn, 2014). Le misure possono essere eseguite da due differenti modalità. Con un protocollo standardizzato e una formazione degli operatori, la misura del tessuto adiposo sottocutaneo da parte dell'ecografo è riproducibile sia in soggetti sani, obesi e atleti. Tuttavia è una metodologia molto recente e i software sono in continuo aggiornamento (Fosbøl e Zerahn, 2014).

2.7 IDRODENSITOMETRIA

L'idrodensitometria, conosciuta anche come *pesata idrostatica*, fornisce una stima del volume totale del corpo considerando lo spostamento di acqua provocato dall'immersione completa del soggetto in un'apposita vasca piena d'acqua. L'idrodensitometria si basa sul principio di Archimede, in base al quale un corpo immerso in un fluido viene sottoposto ad una forza verticale diretta dal basso verso l'alto, uguale al peso del fluido che sposta. Il volume del fluido spostato è pari al volume del corpo immerso (Francis, 1990). Questo metodo fornisce una valida misura del volume corporeo dal quale può quindi essere calcolata la densità del corpo con la seguente formula:

$$Db = BM / BV$$

dove Db = Body density, BM = Body Mass e BV = Body Volume

Per calcolare più precisamente la densità corporea attraverso la pesata idrostatica è opportuno tenere conto del volume di aria presente nei polmoni e nel tratto gastrointestinale. Il volume polmonare residuo, cioè la quantità di aria presente nei polmoni dopo un'espirazione massimale, non è trascurabile in quanto misura 1-2 litri. Il volume di gas all'interno del tratto gastrointestinale è invece meno rilevante (circa 0,1 litri). L'idrodensitometria è riconosciuta come uno dei metodi più affidabili ed accurati nella misura della densità e nella valutazione della composizione corporea, nonostante ciò è possibile incorrere in errori tecnici di misura, tra cui il più frequente è da attribuire ad un'errata valutazione del volume polmonare residuo. Inoltre il metodo può non essere adatto ai bambini, soggetti idrofobici o con particolari disturbi all'apparato polmonare (Fosbøl e Zerahn, 2014).

2.8 PLETISMOGRAFIA

La pletismografia è un metodo per misurare il volume e la densità del corpo umano; a differenza dell'idrometria considera lo spostamento di aria e non di acqua e lo rende un metodo più adatto ai bambini, anziani, soggetti disabili, etc. (Fosbøl e Zerahn, 2014). Questa tecnica si basa sulle relazioni che legano pressione e volume descritte dalla legge di Boyle dei gas perfetti, secondo cui a temperatura costante (condizione isoterme) pressione e volume di un gas sono inversamente proporzionali, per cui l'aumento dell'uno è conseguenza della diminuzione dell'altro (Fosbøl e Zerahn, 2014). La misura viene effettuata utilizzando uno strumento, il pletismografo, appunto, costituito da una cabina contenente un gas inerte; nella stessa sono presenti due scomparti, una camera anteriore ed una posteriore. Il soggetto si accomoda in posizione seduta nella camera anteriore determinando un aumento della pressione del gas presente che va a sollecitare un apposito diaframma provocando variazione del volume (uguali in grandezza ma opposti nel segno) nella seconda camera (Fosbøl e Zerahn, 2014). Il test è poco invasivo ed ha una durata di una decina di minuti. Il volume del corpo umano si calcola quindi come differenza tra il volume della camera vuota ed il volume della camera con il soggetto al suo interno. E' opportuno correggere la misura tenendo conto del volume dei gas toracici e dell'area di superficie corporea (Fosbøl e Zerahn, 2014).

2.9 DUAL- ENERGY X-RAY ADSORPTIOMETRY (DEXA)

La DEXA, o assorbimetria a raggi X a doppia energia, è il metodo ritenuto attualmente il migliore nella determinazione della composizione corporea (Duren et al., 2008). Si basa sul principio dell'attenuazione differenziale di un fascio di raggi X a due livelli energetici, al passaggio attraverso i tessuti. I raggi X (onde elettromagnetiche o fotoni), nella interazione con la materia, cedono energia al loro passaggio in quantità differenziale a seconda del materiale attraversato. Questa attenuazione consente di valutare attraverso la sua variabilità, spessore e densità della composizione chimica dei tessuti (Duren et al., 2008). Il metodo DEXA è in grado di valutare sia la composizione corporea totale sia quella distrettuale, non richiede né particolare collaborazione da parte del soggetto esaminato né particolari capacità tecniche dell'esaminatore.

La procedura di misurazione è semplice e consiste nel distendere il soggetto in posizione supina all'interno dello scanner; la durata del test, per la misura della composizione corporea totale, varia da 5 a 30 minuti in base alla tipologia dello strumento. La DEXA viene comunemente utilizzata su popolazioni di tutte le età in quanto l'esposizione alle radiazioni è minima (Duren et al., 2008). Il test è comunque sconsigliato nelle donne in stato di gravidanza o in fase di allattamento. I vantaggi della DEXA come metodo di misurazione della composizione corporea includono indipendenza osservatore, eccellente precisione per misure corpo intero, richieste modeste sulla comparabilità dei pazienti e relativamente a basso costo finanziario una volta che l'apparecchiatura è installata. Tuttavia presenta delle limitazioni legate alle differenze tra i vari produttori, modelli e software impiegati (Fosbøl e Zerahn, 2014) oltre le possibili limitazioni fisiche per i soggetti obesi (Duren et al., 2008).

2.10 BIOIMPEDENZIOMETRIA (BIA)

L'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) è un metodo rapido e non invasivo per valutare la composizione corporea (massa magra, massa grassa e acqua corporea). In questo metodo una corrente alternata a bassa tensione attraversa il corpo del soggetto, viene misurata in questo modo l'impedenza (Z), cioè la resistenza al passaggio della corrente (Duren et al., 2008). La resistenza al passaggio della corrente elettrica è maggiore nel tessuto adiposo e minore nella massa magra. I tessuti biologici si comportano infatti come conduttori o come isolanti; la massa magra contiene grande quantità di acqua ed elettroliti rendendola migliore, rispetto alla massa grassa, nella conduzione della corrente elettrica (Fosbøl e Zerahn, 2014). Considerando il corpo umano come un cilindro con differenza di potenziale tra base inferiore e base superiore, l'impedenza che si oppone al passaggio della corrente elettrica nel corpo è direttamente proporzionale alla sua lunghezza (statura) ed inversamente proporzionale all'area della sezione trasversale del corpo (Fosbøl e Zerahn, 2014). L'impedenza è una funzione della resistenza (R) e della reattanza (XC); la resistenza misura l'opposizione al passaggio della corrente elettrica, la reattanza consiste nell'opposizione al passaggio della corrente elettrica alternata causata dalla capacitanza prodotta dalle membrane cellulari (in grado di accumulare cariche elettriche) (Fosbøl e Zerahn, 2014). L'analisi dell'impedenza bioelettrica si esegue sul lato destro del corpo con il soggetto disteso supino. Si posizionano 4 elettrodi, di cui 2 sull'arto superiore e 2 sull'arto inferiore. A livello dell'arto superiore si pone un elettrodo prossimale a livello del processo stiloideo di radio e ulna ed un altro distale, alla base dell'articolazione della seconda o terza articolazione metacarpo-falangea nella mano. Nell'arto inferiore gli elettrodi vanno posizionati prossimamente a livello dei malleoli mediale e laterale della caviglia e distalmente a livello dell'articolazione metatarso-falangea nel piede. Per un'esecuzione attendibile dell'analisi è consigliata una temperatura ambiente attorno ai 22 °C, è necessario non mangiare né bere nelle quattro ore precedenti il test, non avere praticato attività fisica nelle ultime dodici ore, non indossare oggetti metallici (anelli, orecchini), non avere assunto diuretici nell'ultima settimana e svuotare la vescica almeno trenta minuti prima del test. Nelle donne è indicato considerare la fase mestruale. La precisione dell'analisi può essere influenzata da vari fattori, i principali comprendono: la strumentazione, fattori ambientali (temperatura esterna) e fattori che alterano lo stato di idratazione del paziente (mangiare, bere, etc.). La BIA è economica, di facile utilizzo e indipendente dall'operatore; tuttavia la validità è fortemente dipendente dalle equazioni di regressione utilizzate (Fosbøl e Zerahn, 2014).

Un punto di forza della analisi impedenziometrica è ascrivibile ad una accurata valutazione dell'idratazione corporea che include sia gli spazi intracellulari che extracellulari. Inoltre anche una valutazione qualitativa dei parametri diretti come resistenza, reattanza ed angolo di fase possono trovare una buona applicazione nella valutazione della malnutrizione.

SINTESI

- Il peso corporeo rappresenta l'espressione tangibile del bilancio energetico tra entrate ed uscite caloriche e può essere considerato semplicisticamente la somma della massa magra e della massa grassa.
- La massa magra nell'uomo adulto corrisponde mediamente all'80-85% del peso corporeo e comprende l'acqua corporea totale, la massa muscolare, la massa ossea, gli organi (cuore, cervello, fegato ecc.).
- La massa magra è il fattore più importante che determina il nostro metabolismo: maggiore è la massa magra maggiore è l'energia utilizzata per svolgere le attività a riposo. *Questo maggior dispendio energetico può aiutare a mantenere il peso corporeo aumentando il fabbisogno energetico; la massa magra deve, quindi, essere preservata o anche aumentata mediante una regolare attività fisica.*
- Il grasso corporeo costituisce circa il 15-20% del peso corporeo nell'uomo di riferimento, si distingue in: *grasso essenziale* e *grasso "di riserva"*.
- Il *grasso essenziale* è necessario per il normale e sano funzionamento dell'organismo. E' conservato in piccole quantità nel midollo osseo, organi, nel sistema nervoso ed è circa il 3% del peso corporeo negli uomini. Nelle donne il grasso essenziale è maggiore, circa il 12%, in quanto si trova anche nei seni e nel bacino ed è fondamentale per la normale funzione riproduttiva.
- Il *grasso di "riserva"* è quello depositato sotto la pelle, in alcune specifiche zone del corpo, nei muscoli ed include il grasso profondo che protegge gli organi interni da eventuali danni. Per il suo ruolo protettivo è importante avere una moderata percentuale di tale tipo di grasso. Uomini e donne hanno una stessa quantità di grasso di riserva. Questo tipo di grasso si accumula quando il peso corporeo aumenta e diminuisce quando si perde peso.
- Il grasso corporeo non rimane costante durante l'arco della vita. Durante l'infanzia non ci sono grandi differenze di composizione corporea tra i due sessi, mentre durante l'adolescenza la composizione corporea cambia drasticamente: le ragazze tendono ad accumulare una maggiore quantità di massa grassa e questo è perfettamente normale e salutare. E' necessario ricordare che nella donna il grasso essenziale è indispensabile per la sua funzione riproduttiva che richiede una maggiore quantità di energia. Anche durante l'età adulta permangono differenze tra i due sessi ed il grasso corporeo aumenta moderatamente con l'età. Con l'invecchiamento non solo aumenta il grasso corporeo, ma diminuisce la massa muscolare, l'acqua corporea totale e si riduce la densità ossea.
- Non è salutare avere una quantità eccessiva di grasso corporeo, ma è altrettanto dannoso alla salute avere una quantità di grasso inferiore ai normali valori e fisiologici. Nel primo caso è noto che aumenta il rischio di patologie quali il diabete tipo 2, l'ipertensione arteriosa, le malattie cardiovascolari ed alcuni tipo di cancro. Analogamente nel secondo caso si possono verificare problemi con le normali funzioni fisiologiche sia nell'uomo

che nella donna: per l'uomo avere una quantità di grasso inferiore al 3% può aumentare la suscettibilità alle infezioni ed andare incontro a sindromi da fatica cronica; nella donna una percentuale del 13-17 % è fondamentale per una regolare mestruazione ed attività riproduttiva. È da ricordare che irregolarità mestruali possono compromettere anche la salute delle ossa.

- Il numero delle cellule adipose aumenta fondamentalmente in tre periodi: nel primo anno di vita, durante l'adolescenza, nell'ultimo trimestre di gravidanza. Quando si perde peso le dimensioni delle cellule adipose si riducono, ma il loro numero rimane lo stesso, per questo è fondamentale non aumentare troppo il peso corporeo in età infantile e nel periodo dell'adolescenza.
- La valutazione può essere effettuata mediante l'indice di massa corporea (IMC kg/m^2). Negli adulti, i livelli di IMC superiore a 25 sono associati ad un aumentato rischio di morbidità e mortalità, con livelli di IMC maggiori di 30 si indica uno stato di obesità. E' un indicatore di semplice uso per valutare il peso corporeo, ma non dà informazione sulla quantità e sulla localizzazione del grasso corporeo, non differenzia la massa grassa dalla massa magra e può dare misclassificazioni in alcune categorie di soggetti. Ad esempio non può essere utilizzato nei body builders e negli sportivi, in gravidanza o in allattamento e va utilizzato con cautela nelle persone anziane.
- In età evolutiva, poiché la composizione corporea si modifica con la crescita e in modo diverso nei maschi e nelle femmine, anche i valori soglia dell'IMC per definire l'eccesso di peso variano con l'età e con il sesso. Non è ancora stato raggiunto un accordo sul metodo più opportuno per definire il sovrappeso e l'obesità in età pediatrica, in quanto, per la mancanza di dati, ancora è difficile applicare un approccio epidemiologico per stabilire i valori soglia dell'IMC come per l'età adulta, basato sul rischio di malattia e di mortalità. Per questo si applicano degli approcci statistici. Tra i metodi internazionali più recenti e più diffusi quelli della IOTF e dell'OMS.
- La circonferenza vita permette di valutare nell'adulto il rischio sulla salute del grasso localizzato a livello addominale. La rilevazione di tale misura è relativamente semplice: è sufficiente un centimetro; la misura va effettuata in posizione eretta, alla fine della espirazione, ponendo il centimetro nel punto medio dello spazio compreso tra il margine costale inferiore e la cresta iliaca antero-superiore
- La distribuzione androide (a mela) del grasso addominale è associato a rischio metabolico più elevato rispetto alla distribuzione ginoide (a pera).
- Indice di massa corporea e circonferenza vita sono semplici metodi di valutazione del peso corporeo e del rischio associato ad eccesso di grasso corporeo, ma non misurano la massa grassa.
- Un aumento del peso corporeo è associato ad un aumento sia di massa grassa che di massa magra: in media circa il 70-80% è guadagno di massa grassa ed il 20-30% di massa magra: ciò vuol dire che per un aumento di 10 kg di peso corporeo 7-8 kg sono di massa grassa e 2-3 kg di massa magra.

- La diminuzione del peso corporeo è associata a perdita di acqua, massa magra e grasso di riserva: si perde approssimativamente il 75-85% di massa grassa e il 15-25% di massa magra. La perdita di peso in soggetti magri incide maggiormente sulla massa magra rispetto ai soggetti obesi.
- La composizione corporea può essere misurata mediante vari metodi, alcuni molto costosi e sofisticati altri di più semplice utilizzo (plicometria, impedenziometria). E' da tener presente che i risultati dipendono dalle procedure seguite, dall'accuratezza delle misure e dalle assunzioni dei metodi utilizzati.

3. OBESITÀ E DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

3.1 PREVALENZA DI OBESITÀ NELLA POPOLAZIONE ITALIANA

La prevalenza dell'obesità sta aumentando molto rapidamente sia nell'adulto che in età pediatrica; tale situazione è definita dall'OMS come una "epidemia globale" e rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica nei paesi industrializzati (Branca *et al.*, 2007). A livello mondiale la prevalenza di adulti sovrappeso/obesi dal 1980 al 2013 è notevolmente aumentata, modificandosi da 28,8% (Intervallo di Confidenza (IC) 95%: 28,4 - 29,3) a 36,9% (IC 95%: 36,3 - 37,4) nei maschi e da 29,8% (IC 95%: 29,3 - 30,2) fino a 38,0% (IC 95%: 34,1 - 38,6) nelle femmine. Anche nei bambini e negli adolescenti i valori di prevalenza di eccedenza ponderale sono aumentati: nei paesi industrializzati, da 16,9% (IC 95%: 16,1 - 17,7) nel 1980 a 23,8% (IC 95%: 22,9 - 24,7) nel 2013 per quanto riguarda i maschi e da 16,2% (IC 95%: 15,5 - 17,1) nel 1980 a 22,6% (IC 95%: 21,7 - 23,6) nel 2013 per quanto riguarda le femmine; nei paesi in via di sviluppo – pur in presenza di valori di prevalenza di sovrappeso ed obesità inferiori – si evidenzia lo stesso trend (Ng *et al.*, 2014). Nelle Regioni dell'OMS in Europa il sovrappeso e l'obesità interessano il 30-50% degli adulti e fino a un terzo dei bambini (Branca *et al.*, 2007).

3.1.1 Metodi

È stata effettuata una revisione narrativa degli studi svolti in Italia sulla prevalenza di sovrappeso e obesità in diverse fasce di età della popolazione (infantile, adulta ed geriatrica), considerando per l'età infantile il metodo di riferimento internazionale indicato dall'IOTF (Cole *et al.*, 2000) e per adulti ed anziani i valori di riferimento dell'Indice di Massa Corporea (IMC) proposti dall'OMS (WHO, 1995). Per il reperimento dei dati, sono state utilizzate diverse strategie di ricerca per considerare dati disponibili sia dalla letteratura che dalle indagini nazionali. Nel primo caso, sono stati utilizzati i motori di ricerca Medline (PubMed), Google, Google Scholar ed applicati i limiti: pubblicazione in lingua inglese o italiana nel periodo Gennaio 2004-Giugno 2014; Indice di Massa Corporea (IMC); caratteristiche dello studio (cross sectional, health surveys o revisione). Le parole chiave utilizzate, associate con gli operatori booleani AND/OR,

sono: sovrappeso, obesità, epidemiologia, prevalenza, Italia. Successivamente, poiché molti studi italiani non sono pubblicati su riviste indicizzate, è stata eseguita una ricerca della letteratura grigia attraverso il motore di ricerca Google e Google Scholar. Anche in questo caso sono stati applicati gli stessi criteri per l'anno di pubblicazione (2004- 2014) e per le parole chiave utilizzate. Per quanto riguarda i dati raccolti dalle indagini nazionali, sono stati considerati i rapporti tecnici di enti o commissioni che – tra i dati raccolti – considerano il peso e l'altezza (misurati o autoriferiti) per il calcolo dell'IMC e la relativa stima dell'eccedenza ponderale.

Nell'evenienza in cui più lavori facessero riferimento alla medesima casistica di soggetti, pur indagando aspetti differenti, è stato considerato lo studio che riferiva come obiettivo primario la stima di prevalenza di sovrappeso ed obesità. In presenza di differenti riferimenti bibliografici relativi alla stessa indagine - emersi dalla ricerca nella letteratura sia su Medline che grigia - è stato considerato come riferimento il lavoro pubblicato su riviste indicizzate. Qualora nell'intervallo di tempo considerato siano disponibili più rapporti tecnici relativi a periodi diversi, il dato di prevalenza di sovrappeso ed obesità riportato è riferito alla più recente indagine svolta. Sono stati anche esclusi tutti i lavori che hanno utilizzato metodi differenti dagli standard internazionali IOTF (Cole *et al.*, 2000) per la valutazione dell'obesità in età evolutiva. Gli studi considerati sono stati inclusi in una tabella elaborata sulla base dei seguenti criteri: fascia di età e numerosità dei soggetti; prevalenza di sovrappeso ed obesità; anno della rilevazione e regione di appartenenza; sintetiche note di approfondimento. Per i dati relativi alle indagini nazionali sono stati considerati i seguenti criteri: fascia di età e prevalenza di sovrappeso ed obesità distinte per sesso; anno della rilevazione e sintetiche note di approfondimento.

3.1.2 Dati estratti dalla letteratura scientifica

Dei 78 lavori estratti dalla letteratura, ne sono stati considerati 44; tra questi 10 riguardano elaborazioni di dati raccolti nell'ambito di indagini nazionali (Lazzeri *et al.*, 2011a,b; Lazzeri *et al.*, 2014; Binkin *et al.*, 2010 Micciolo *et al.* 2010; Micciolo *et al.* 2013; Gallus *et al.* 2006; Gallus *et al.* 2013; Calza *et al.*, 2008; Vieno *et al.* 2005) e 2 sono revisioni della letteratura ed entrambe riguardano la fascia di età 6-11 anni (Cairella *et al.*, 2008; Turchetta *et al.* 2012). Nella maggioranza dei casi il periodo di rilevazione è compreso tra il 1999 ed il 2010, in due casi la raccolta dei dati è precedente al 1999 (Bevilacqua *et al.*, 2011; Loviselli *et al.* 2010).

I bambini e gli adolescenti in età scolare rappresentano il gruppo target più frequentemente considerato, in quanto 4 lavori considerano la fascia di età 3-5 anni, 20 la fascia di età 6-11 anni, 19 la fascia di età 11- 15 anni, 8 l'età adulta e gli anziani (**tabella 1**).

Per quanto attiene la distribuzione regionale sono stati reperiti 3 studi realizzati in Lombardia, 1 in Val D'Aosta, 3 in Emilia Romagna, 3 in Veneto, 2 in Toscana, 4 nelle Marche, 7 nel Lazio, 4 in Campania, 1 in Calabria, 2 in Puglia, 4 in Sicilia e 3 in Sardegna; tra questi, 2 studi hanno interessato più regioni (Maffeis *et al.*, 2006; Menghetti *et al.*, 2010). Studi con dati rappresentativi regionali (numero 2) o nazionali (numero 8), sono stati effettuati tramite ri-elaborazione di dati tratti dalle indagini OKkio alla Salute, HBSC e Multiscopo - Aspetti della vita quotidiana.

Per quanto riguarda l'età evolutiva, la prevalenza di sovrappeso e obesità varia da 19,0% a

24,6% nella fascia di età 3-5 anni, da 25,4% a 53,0% nella fascia di età 6-11 anni e da 15,5% a 39,3% nella fascia di età 11 - 15 anni; per quanto riguarda gli adulti la prevalenza di sovrappeso e obesità varia da 39,5 a 45,7.

Tra i più frequenti aspetti esaminati, emerge che in tutte le fasce di età, le percentuali più elevate di sovrappeso e obesità si riscontrano nelle regioni del Centro e del Sud Italia, ad eccezione della Sardegna con valori di prevalenza più simili alle regioni del Centro Nord. Complessivamente, la prevalenza di sovrappeso ed obesità è più elevata in presenza di basso titolo di studio (negli ex fumatori) e nei bambini di genitori con basso titolo di studio o sovrappeso/obesi. Nell'età evolutiva valori più elevati di sovrappeso e obesità si riscontrano nella fascia di età 6-11 anni e nell'età adulta aumentano con l'avanzare dell'età. Nell'età adulta, ma anche in età evolutiva, sovrappeso e obesità si associano frequentemente a complicanze o fattori di rischio metabolici e cardiovascolari.

TABELLA 1. Prevalenza di sovrappeso ed obesità In Italia: dati regionali e nazionali tratti dalla letteratura (periodo di ricerca 2004-2014).

In sfondo grigio sono evidenziati lavori tratti da indagini con rappresentatività nazionale/regionale; S = Sovrappeso; O = obesità; PA = Pressione Arteriosa.

AUTORE	ETA' (anni)	SOGGETTI (n.)	SOVRAPPESO (%)	OBESITA' (%)	TOTALE (%)	Anno di rilevamento	Sede regionale	Note di approfondimento
Turconi et al, 2006	15	532	17,8	2,9	20,7	nr	Valle D'Aosta	S e O sono più frequenti nei maschi ed in presenza di basso titolo di studio dei genitori
Genovesi et al, 2005a	6-11	2,416	-	-	27,1	n.r.	Lombardia Provincia Milano	Valori elevati di PA sono più frequenti in presenza di S e O
Genovesi et al, 2005b	4-10	569			35	n..	Lombardia Provincia Milano	La corretta percezione delle madri del peso dei loro bambini è importante per la prevenzione di S e O
Brambilla et al, 2012	5-6	2,116 (2002-2003)	15,8 (2002-2003)	6,8 (2002-2003)	22,6 (2002-2003)	2002-2003	Lombardia ASL Milano 2	La prevalenza di S e O è diminuita nella fascia di età 5-6 anni nell'ultimo decennio
		4,707 (2010-2011)	13,1 (2010-2011)	5,3 (2010-2011)	18,4 (2010-2011)	2010-2011		
Maffeis et al, 2006	2-6	2,150	16,6	8,0	24,6	nr	Veneto/ Sicilia	La prevalenza di S e O è maggiore al Sud Italia
Bertoncello et al, 2008	9-11	12,833	20,4	5,8	26,2	2004	Veneto	La prevalenza di S e O è maggiore nelle zone rurali
Menghetti et al, 2010	6-17	2,045		3,5% in Veneto, 6,1% nel Lazio 8,8% in Calabria	nr	nr	Veneto, Varese, Lazio, Roma, Calabria Catanzaro	La prevalenza di O aumenta nelle regioni del Centro Sud e si associa a valori più elevati di PA
Degli Esposti et al, 2006	>18	2,622	35,0	17,1	52,1	2001 - 2002	Emilia Romagna	La prevalenza di S e O aumenta con l'età; S e O aumentano il ricorso a farmaci in tutte le fasce di età

AUTORE	ETA' (anni)	SOGGETTI (n.)	SOVRAPPESO (%)	OBESITA' (%)	TOTALE (%)	Anno di rilevamento	Sede regionale	Note di approfondimento
Albertini et al, 2008	6 e 9	5,636	16,5 a 6a 20,6 a 9a	8,9 a 6a 9,0 a 9a	25,4 a 6a 29,6 a 9a	2003 e 2005	Emilia Romagna	S e O aumentano rispetto ai precedenti survey del 1993 e 2001; S e O sono più frequenti in presenza di familiarità e basso titolo di studio del padre
Toselli et al, 2010	12-15	598	33,4 a 12a 23,9 a 13a 18,2 a 15a	4,5 a 11a 2,5 a 13a 4,5 a 15a	37,9 a 12a 26,4 a 13a 22,6 a 15a	nr	Emilia Romagna Bologna	S e O sono più frequenti nei maschi
Vignolo et al, 2004	6-16	1,112	36,2	9,9	46,1	2001	Liguria, Genova	S e O sono più frequenti nei maschi
Lazzari et al, 2006	8-9	3,076	22,8	8,9	31,7	2001-2002	Toscana	La prevalenza di O è maggiore nei maschi
Lazzeri et al 2008	9-15	5,008 (2006)	9 a 25,1 11 a 16,4 13 a 14,7 15 a 17,1	9 a 8,3 11 a 3,2 13 a 3,2 15 a 2,6	9 a 33,4 11 a 19,6 13 a 17,9 15 a 19,7	2002 - 2006	Toscana	La prevalenza di S e O è maggiore a 9 anni e tende a diminuire a 15 a in particolare nelle femmine
Lazzeri et al, 2011a	8-9	2,109	23,4	7,9	31,3	2008	Toscana	I valori di O sono inferiori alla media nazionale, mentre i valori di S sono simili
Lazzeri et al, 2011b	8-9	1,751	21,8	7,9		2010	Toscana	La prevalenza di S e O è maggiore in presenza di obesità e basso titolo di studio dei genitori
Colao et al, 2007	5-12	2,190	19,7	10,2	29,9	2004-2005	Marche	Tranne che nella scuola dell'infanzia, S e O sono più frequenti nei maschi
Bevilacqua et al, 2011	8-9	7,790	25,6	10,7	36,3	1998-1999	Lazio	I bambini che saltano la prima colazione presentano una frequenza maggiore di S e O
Cairella et al, 2007	11-14	487	31,8	10,3	42,1	2003-2005	Lazio, Roma	S e O sono associati a sedentarietà e valori più elevati di pressione arteriosa
D'Addesa et al, 2010	12	756	26	8	34	2004-2006	Lazio, Roma	S e O è più frequente nei maschi; S e O sono più frequenti in presenza di familiarità nei genitori e di basso livello di attività fisica
Ergasti et al, 2010	3-15	18,299		12 a 5a 15 a 8a	-	nr	Lazio, Roma	La prevalenza di O diminuisce nelle fasce di età più elevate

AUTORE	ETA' (anni)	SOGGETTI (n.)	SOVRAPPESO (%)	OBESITA' (%)	TOTALE (%)	Anno di rilevamento	Sede regionale	Note di approfondimento
Menghetti et al, 2012	11	693	23,1	3,3	26,4	nr	Lazio, Roma	Elevata prevalenza di comportamenti alimentari associati all'aumento di peso ed a valori elevati di PA
Rosati et al, 2013	6-19	595	5,9 (da 4,3 a 33)	9,6 (da 2,4 a 30,8)	15,5	2009-2010	Lazio, Roma	S e O sono più frequenti nei maschi
Ferrante et al, 2010	10-16	1,545	12,6	2,9	15,5	nr	Sicilia	Le femmine e gli adolescenti con bassa autostima sono più frequentemente a dieta
Guida et al, 2008	8	464	29,1	23,9	53,0	2001	Campania	Misure BIA sono utili per descrivere lo stato nutrizionale dei bambini
Barba et al., 2006	6-11	3,923	25,8	20,8	46,6	2003 -2004	Campania	S e O sono associati ad una distribuzione addominale del tessuto adiposo ed a valori più elevati di PA
Valerio et al, 2006	7-8	421	29,3	10,3	39,6	1999-2002	Campania	La presenza di S ed il basso livello di istruzione nella madre è un fattore di rischio per S in età prepuberale
Lissner at al, 2012	6-9	2,247			42,1	2007 -2008	Campania	S e O sono più frequenti nelle femmine. Nel campione europeo l'esposizione alla TV è associata a valori più elevati di S e O
De Giovanni et al, 2006	2-14	14,123	19 12 a 3 a 17 a 5 a 22 a 8 a 31,5 a 11 a	11 7 a 3 a 11,5 a 5 a 18,5 a 8 a 12,5 a 11 a	30	2005	Puglia	O ha un picco tra i 6-8 anni e decresce progressivamente fino ai 14 anni (più velocemente nelle femmine) ma con un dato più elevato rispetto ai maschi
Martinelli et al, 2006	11-13	721	24,5	5,5	30,0	nr	Puglia (Martina Franca)	Presenza di non adeguate abitudini alimentari in S e O
Baratta et al, 2006	11-15	48,897	27,4 a 11a 23 a 13a 20 a 15a	11,9 a 11a 7,4 a 13a 6,2 a 15a	39,3 a 11a 30,4 a 13a 26,2 a 15a	1999-2001	Sicilia	La prevalenza di S e O diminuisce all'età di 14-15 ed è più bassa nelle femmine
Bertino et al, 2006	> 18	2,296			36,3	nr	Sicilia	O è associata a complicanze metaboliche e cardiovascolari

AUTORE	ETA' (anni)	SOGGETTI (n.)	SOVRAPPESO (%)	OBESITA' (%)	TOTALE (%)	Anno di rilevamento	Sede regionale	Note di approfondimento
Marras et al, 2006	6-12	5,273	18,2	7,8	26,0	2000	Sardegna	La prevalenza di S e O è simile ai valori misurati nelle regioni del centro Italia
Velluzzi et al, 2007	11-15	3,946	14,9	3,7	18,6	nr	Sardegna	La prevalenza di S e O diminuisce nelle femmine e con l'aumentare dell'età. S e O sono più frequenti nelle aree urbane. La prevalenza di S e O è simile ai valori misurati nelle regioni del centro- nord Italia
Loviselli et al, 2010	18	22,345	4,3 nel 1969 9,8 nel 1998	0,6 nel 1969 3,0 nel 1998	4,9 nel 1969; 12,8 nel 1998	1969 e 1998	Sardegna	S e O sono aumentati negli ultimi 30 anni, anche se i valori sono simili a quelli in regioni a bassa prevalenza; O più frequente nei centri urbani (dati 1998)
Binkin et al, 2010	8-9	44,676	23,6	12,3	35,9	2008	Italia (dati OKkio alla Salute)	La prevalenza di O è maggiore nei maschi e nei figli di madri con basso livello di istruzione, che non lavorano; i valori di O sono maggiori al centro sud Italia rispetto al Nord Italia
Vieno et al, 2005	11,13,15	4,386	16,7	2,5	19,2	2002	Italia (dati HBSC)	S e O sono più frequenti nei maschi e nelle regioni del Sud
Lazzeri et al, 2014	11,13,15	77,133	20,0 a 11a 18,4 a 13a 15,9 a 15a	3,6 a 11a 2,7 a 13a 2,7 a 15a	23,6 a 11a 21,1 a 13a 18,6 a 15a	2009-2010	Italia (dati HBSC)	S e O più elevati nei maschi ,nelle regioni del Centro Sud ed in presenza di assenza di colazione e basso titolo di studio dei genitori
Calza et al, 2008	>18	140,000	32,6 (40,62 M; 24,56 F)	8,2 (8,28 M; 8,12 F)	40,8	Dati nazionali 1999-2000	Italia (dati ISTAT)	Maggiore prevalenza di S e O negli ex fumatori maschi e nelle donne del Sud; S e O si associano alla presenza di malattie croniche
Micciolo et al, 2010	20-99	287,336	34,2 nel 2001 35,1 nel 2010 (43,2 nel 2001 e 44,6 nel 2010 M; 25,1 nel 2001 e 25,5 nel 2008 F)	8,8 nel 2001 9,9 nel 2010 (8,8 nel 2001 e 10,7 nel 2008 M; 8,5 nel 2001 e 9,0 nel 2008 F)	43,0 nel 2001; 45 nel 2010	Dati da 7 survey dal 2001 al 2008	Italia (dati ISTAT)	Negli uomini il tasso standardizzato di prevalenza di S e O aumenta di 1.4 ed 1.9% dal 2001 al 2008. Nelle donne la prevalenza di S aumenta dello 0.4 e di obesità dello 0.5%. Il S è più frequente negli uomini, l'O nelle donne. L'incremento negli ultimo 25 anni non ha un andamento epidemico.

AUTORE	ETA' (anni)	SOGGETTI (n.)	SOVRAPPESO (%)	OBESITA' (%)	TOTALE (%)	Anno di rilevamento	Sede regionale	Note di approfondimento
Micciolo et al, 2013	20-89	352,020	35,6	10,1	45,7	Dati dalle survey dal 2001 al 2010	Italia (dati ISTAT)	Lo stato di salute peggiora e le condizioni mediche associate sono maggiori in presenza di S e O
Gallus et al, 2006	>18	2,932	31,3	8,2	39,5	2004	Italia (dati ISTAT)	Prevalenza di S e O più elevata nella fascia di età 45-64 e > 65, nel sud Italia e nei soggetti con basso titolo di studio
Gallus et al, 2013	>18	14,135	31,8	8,9	40,7	Dati da 5 survey dal 2006 al 2010	Italia (dati ISTAT)	S e O aumentano con l'età, nel Sud, nei soggetti con basso titolo di studio, coniugati ed ex fumatori. S è maggiore negli uomini e O nelle femmine;

3.1.3 Dati estratti da indagini nazionali

In Italia, le stime di prevalenza di sovrappeso ed obesità sono calcolate sia dall'ISTAT (attraverso dati autoriferiti, raccolti tramite l'Indagine Multiscopo Aspetti della vita quotidiana – Health for All) (ISTAT 2016) che da sistemi nazionali di sorveglianza sui rischi comportamentali e sulle malattie cardiovascolari attraverso dati 1) misurati nei bambini delle scuole elementari per il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE (OKkio alla SALUTE, 2016); 2) autoriferiti negli adolescenti per lo studio HBSC (Cavallo *et al*, 2016); 3) misurati nella popolazione adulta e in età geriatrica per l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey (Palmieri *et al*, 2013); 4) autoriferiti nella popolazione adulta e in età geriatrica per il Sistema Passi e Passi d'Argento (Gruppo Tecnico di Coordinamento del Sistema di Sorveglianza PASSI d'Argento, 2013; La sorveglianza Passi, 2017). In **tabella 2** sono riportati i dati più recenti disponibili dai rapporti nazionali ed in **figura 1** la distribuzione geografica nelle regioni italiane di sovrappeso ed obesità in età evolutiva, secondo l'indagine 2016 di OKkio alla SALUTE.

Per quanto riguarda l'età evolutiva, la prevalenza di sovrappeso e obesità è maggiore a 8-9 anni, mentre nella fascia di età 11-15 anni, sovrappeso e obesità diminuiscono e tendono ad essere più frequenti nei maschi. Sovrappeso e obesità sono più frequenti nel Sud Italia¹ in presenza di familiarità nei genitori e di basso livello di socio economico e di studio. Se entrambi i genitori sono in eccesso di peso la percentuale di bambini e adolescenti tra 6 e 17 anni obesi o in sovrappeso raggiunge il 38,2%, ma si dimezza (19,7%) se entrambi i genitori non hanno problemi di sovrappeso. Relativamente all'evoluzione temporale, l'indagine Okkio alla Salute evidenzia una leggera diminuzione di sovrappeso e obesità rispetto a quanto rilevato nelle precedenti raccolte, ma a livello internazionale, l'Italia è risultata nel 2010 uno dei paesi a più alta prevalenza di sovrappeso e obesità nei bambini (Wijnhoven *et al* 2014).

Per quanto riguarda l'età adulta, l'eccesso ponderale tende ad aumentare al crescere dell'età ed è più frequente in alcune categorie: nei maschi rispetto alle femmine (rispettivamente: 64,4% e 37%; dati ISTAT); nella fascia di età 45-64 (pari a 52,7%, contro il 35,2% nella fascia di età 25-44 anni) e ≥ 65 anni; nel Sud Italia¹ (pari al 51,1%, contro il 43,6% nel Nord e il 44,2% nel Centro; dati ISTAT); fra le persone con molte difficoltà economiche (51,2% rispetto a 36,8% senza difficoltà economiche; dati Passi), fra quelle con un titolo di studio basso o assente (64,8% rispetto a 30,7% dei laureati; dati Passi). La prevalenza di valori di circonferenza vita ≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne (misurazione considerata per descrivere l'adiposità addominale nelle indagini dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare interessa il 40,3% delle donne ed il 26,6% e gli uomini (dati 2008-2012 Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey). In Italia, quasi un terzo degli stranieri è in sovrappeso (30,4%) e l'obesità interessa il 9,6%, valori simili peraltro si osservano nella popolazione italiana a parità di età. Relativamente all'evoluzione temporale, la quota di persone di 18 anni e più obese o in sovrappeso non subisce variazioni significative negli ultimi dieci anni, assestandosi al 45,9% nel 2016 e mantenendosi sia le differenze di genere che quelle sociali e territoriali descritte.

¹ ad eccezione della Sardegna che conferma per tutte le fasce di età valori di sovrappeso ed obesità simili alle regioni del Nord Italia.

Per quanto riguarda gli anziani, tutte le indagini nazionali concordano nell'indicare, rispetto agli adulti, valori più elevati di prevalenza di sovrappeso ed obesità, superiori al 55%; anche per l'età geriatrica si conferma una maggiore frequenza di sovrappeso ed obesità nel Sud Italia¹.

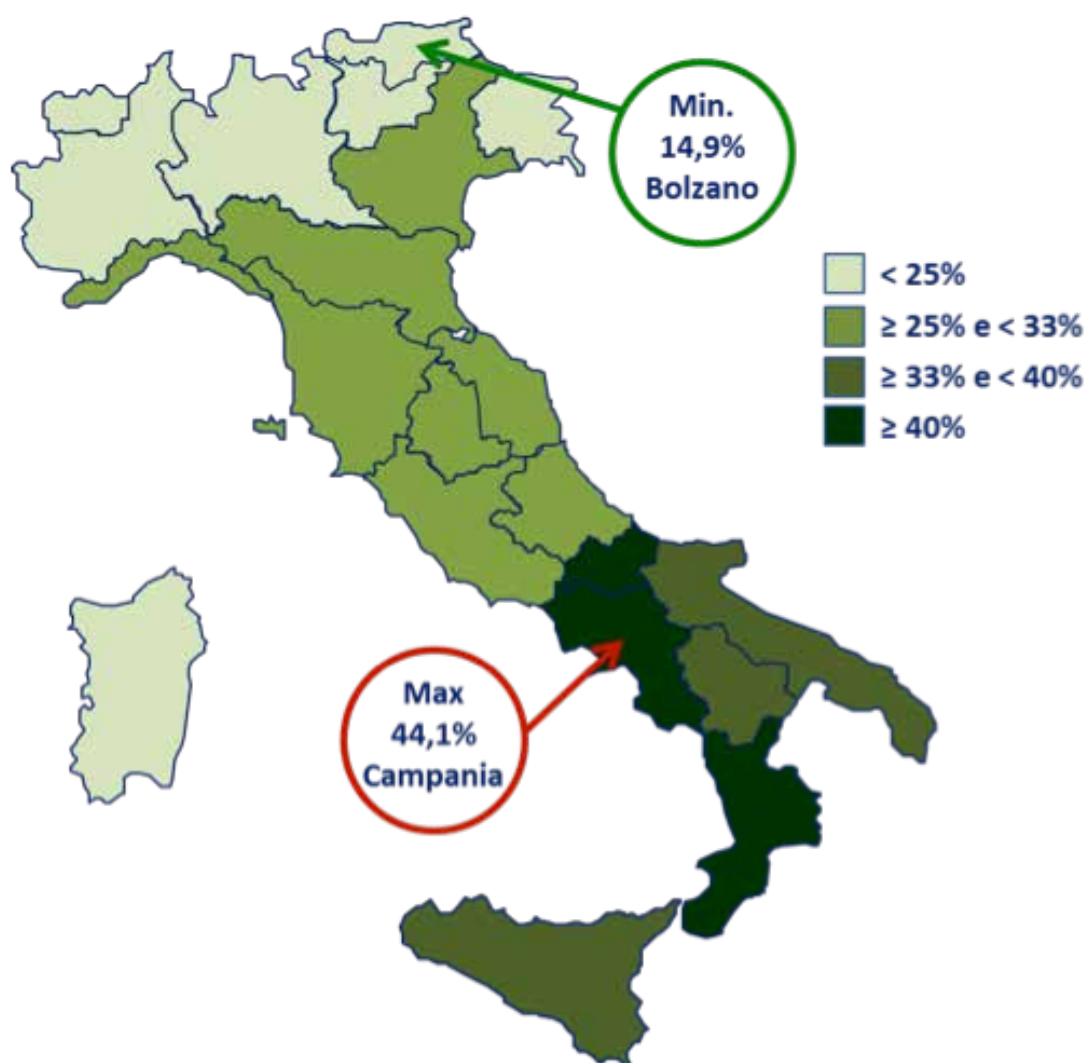
In conclusione, sovrappeso ed obesità in Italia hanno valori di prevalenza elevati in tutte le fasce di età e l'Italia è risultata nel 2010 uno dei paesi a più alta prevalenza di sovrappeso e obesità nei bambini. Negli adulti, il fenomeno è stabile negli ultimi anni e nei bambini sembra evidenziarsi una leggera diminuzione dei valori di prevalenza, da confermare con successive rilevazioni. Il titolo di studio, la familiarità e la posizione geografica influenzano le dimensioni del fenomeno.

TABELLA 2. Prevalenza di sovrappeso ed obesità In Italia: dati tratti da fonti nazionali (ultimi aggiornamenti disponibili).

Fonti	ETÀ (anni)	Sovrappeso (%)		Obesità (%)		Totale (%)	Anno di rilevamento	Note di approfondimento
		M	F	M	F			
Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE	8-9	21,0	21,7	9,7	8,8	30,6	2016	Andamento di S e O in diminuzione negli anni (prima raccolta nel 2008); chiaro gradiente Nord-Sud con una maggiore diffusione di S e O nelle Regioni meridionali; S e O più diffusi in presenza di genitori obesi o con basso titolo di studio. Le madri non sempre mostrano una corretta consapevolezza dell'eccedenza ponderale dei propri figli.
Health Behaviour School Children – HBSC	11,13,15					18,9	2014	Lieve diminuzione di S e O rispetto alla rilevazione 2010. La percentuale di S e O è maggiore nei maschi rispetto alle femmine per ogni fascia di età considerata; chiaro gradiente Nord-Sud con una maggiore diffusione di S e O nelle Regioni meridionali.
	11	19	13,5	5,1	2,2	19,9		
	13	19,8	11,9	3,3	1,3	18,1		
	15	20,8	10,3	3,7	1,3	18,0		
Health for All - Italia	18-19	-	-	17*	11,5*	14,3	2014	Negli ultimi 10anni il trend di S e O è stabile; la percentuale di S e O è maggiore nei maschi rispetto alle femmine. Prevalenza di S e O più elevata nella fascia di età 45-64 e > 65, nel Sud Italia e nei soggetti con basso titolo di studio.
	≥18	43,8	27,2	10,8	9,8	45,9	2016	
	≥65	51,6	38,7	12	14,8	59	2016	
Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/ Health Examination Survey	35-74	47,5	31,8	24,5	24,9	-	2008-2012	la percentuale di S è maggiore nei maschi rispetto alle femmine. O tende ad essere più elevata nelle femmine ultra 75enni. S e O più elevati nelle regioni del Centro-Sud Italia. I dati 35-74 sono pesati per la popolazione italiana del 2010, quelli 75-79 sono grezzi.
	75-79	52,7	41,8	25,4	37,3	-		
Sistema di Sorveglianza Passi	18-69	39,7	23,8	11,2	9,9	42,2	2013 - 2016	Nel periodo 2013 – 2016 il trend di S e O è stabile. La prevalenza di S e O aumenta con l'età; chiaro gradiente Nord-Sud con una maggiore diffusione di S e O nelle Regioni meridionali l'eccesso ponderale è più frequente fra le persone con molte difficoltà economiche e fra quelle con un titolo di studio basso o assente
Sistema di Sorveglianza Passi D'Argento	≥ 65	49,6	37,7	14,4	14,8	57,5	2012	L'eccesso ponderale è maggiormente diffuso nelle persone con meno di 75 anni, di genere maschile, con basso livello d'istruzione

S = Sovrappeso; O = obesità. *Dato complessivo di sovrappeso ed obesità

FIGURA 1. Italia - Bambini 8-9 anni sovrappeso e obesi per Regione, OKkio alla SALUTE 2016 (valori soglia IOTF)



SINTESI

- La prevalenza dell'obesità è aumentata molto rapidamente negli ultimi 30 anni sia nell'adulto che in età pediatrica; tale situazione è definita dall'OMS come una "epidemia globale" e rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica nei paesi industrializzati.
- Nelle Regioni dell'OMS Europa il sovrappeso e l'obesità interessano il 30-50% degli adulti e fino a un terzo dei bambini.
- In Italia, le stime di prevalenza di sovrappeso ed obesità sono calcolate dall'ISTAT e da sistemi nazionali di sorveglianza sui rischi comportamentali e sulle malattie cardiovasco-

lari (OKkio alla Salute, HBSC, PASSI e PASSI d'Argento; Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare).

- La prevalenza di sovrappeso e obesità in età evolutiva è maggiore a 8-9 anni, mentre nella fascia di età 11-15 anni, sovrappeso e obesità diminuiscono e tendono ad essere più frequenti nei maschi. Se entrambi i genitori sono in eccesso di peso, la percentuale di bambini e adolescenti tra 6 e 17 anni obesi o in sovrappeso raggiunge il 38%, ma si dimezza (19,7%) se entrambi i genitori non hanno problemi di sovrappeso.
- Nella popolazione adulta l'eccesso ponderale tende ad aumentare al crescere dell'età ed è più frequente in alcune categorie: nei maschi rispetto alle femmine (rispettivamente: 64,4% e 37%) nella fascia di età 45-64 (pari a 52,7%, contro il 35,2 % nella fascia di età 25-44 anni) e ≥ 65 anni.
- Per quanto riguarda gli anziani, tutte le indagini nazionali concordano nell'indicare, rispetto agli adulti, valori più elevati di prevalenza di sovrappeso ed obesità, superiori al 55%; anche per l'età geriatrica si conferma una maggiore frequenza di sovrappeso ed obesità nel Sud Italia.
- Il titolo di studio, la familiarità e la posizione geografica influenzano le dimensioni del fenomeno.

3.2 PREVALENZA DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

La classificazione delle malattie è la premessa sulla quale si basano gli studi epidemiologici. Il 18 maggio 2013 è uscita la quinta edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*. Il DSM è il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, pubblicato e rivisto periodicamente dall'associazione degli psichiatri americani con la collaborazione di una *task force* internazionale di ricercatori e clinici. Di fatto, è seguito in tutto il mondo, anche se molto discusso. Il DSM-5 classifica i disturbi dell'alimentazione nel modo seguente (American Psychiatric Association, 2013):

- pica (*pica*)
- mericismo (*rumination disorder*)
- disturbo alimentare evitante/restrittivo (*avoidant/restrictive food intake disorder*)
- anoressia nervosa (*anorexia nervosa*)
- bulimia nervosa (*bulimia nervosa*)
- disturbo di alimentazione incontrollata (*binge eating disorder*).

Due categorie residue sono destinate ad accogliere le sindromi parziali o sottosoglia e altre forme di rapporto problematico con il cibo:

- altro disturbo della nutrizione o dell'alimentazione specificato (*other specified feeding or eating disorder*). I casi più comuni sono forme incomplete o sottosoglia di anoressia nervosa, bulimia nervosa o disturbo di alimentazione incontrollata; disturbo con condotte di eliminazione (*purging disorder*); sindrome del mangiare di notte (*night eating syndrome*).
- disturbo della nutrizione o dell'alimentazione non specificato (*unspecified feeding or eating disorder*). Questa categoria diagnostica si usa quando il clinico vuole segnalare la presenza di un disturbo della nutrizione o dell'alimentazione, ma non ne specifica le caratteristiche, per esempio per mancanza di informazioni sufficienti come può accadere in un ricovero in pronto soccorso.

Il termine **pica** indica l'ingestione abituale, per almeno un mese, di sostanze non nutrienti e/o considerate non alimentari nella cultura di appartenenza: carta (xilofagia), terra (geofagia), feci (coprofagia), ghiaccio (pagofagia) etc. Il comportamento può essere legato a insufficienze mentali o a disturbi psicotici cronici con lunghe istituzionalizzazioni. A volte si associa ad anoressia o bulimia. Una delle forme più comuni è la pagofagia, ingestione abituale e compulsiva di ghiaccio, associata spesso a mancanza di ferro e anemia sideropenica. Qualche caso di pagofagia, risolto con terapie a base di ferro, è stato descritto in persone operate per obesità con riduzione dello stomaco (bypass gastrico Roux en Y) e anemia conseguente.

Mericismo o disturbo da ruminazione è l'abitudine, che dura da almeno un mese, di rigurgitare il cibo deglutito per poi masticarlo e deglutirlo di nuovo o sputarlo. Anche questo comportamento si può associare a insufficienze mentali o a disturbi psicotici. Nei bambini può essere un fenomeno transitorio.

La diagnosi di **disturbo alimentare evitante/restrittivo** sostituisce ed estende la diagnosi DSM-IV di disturbo della nutrizione dell'infanzia o della prima fanciullezza. Per le anomalie del rapporto con il cibo in età pediatrica il DSM continua a proporre, anche nella quinta edizione, una sola categoria diagnostica a differenza di altre classificazioni, molto più dettagliate, come la DC:0-3R, costruita da un gruppo di lavoro diretto da Charley Zeanah per i bambini da zero a tre anni (Zero-to-Three, 2005) e i Great Ormond Street Criteria, proposti e rivisti più volte dal gruppo inglese di Brian Lask e colleghi (Lask e Bryant-Wagh, 2013).

Rispetto alle edizioni precedenti, il DSM-5 ha accolto il **binge eating disorder** (disturbo di alimentazione incontrollata) come categoria autonoma e ha reso meno restrittivi i criteri diagnostici per i tre principali disturbi dell'alimentazione:

- anoressia nervosa (non è più necessaria l'amenorrea)
- bulimia nervosa (la frequenza media degli attacchi d'ingordigia irrefrenabile e delle pratiche di compenso scende a un episodio a settimana per almeno tre mesi consecutivi)
- disturbo di alimentazione incontrollata (la frequenza media degli attacchi d'ingordigia irrefrenabile, senza pratiche abituali di compenso, scende a un episodio a settimana per almeno tre mesi consecutivi).

WWPer l'anoressia nervosa resta la distinzione in due sottotipi (restrittivo e bulimico/purgativo). Per la bulimia nervosa cade la precedente distinzione in sottotipi (con o senza condotte

di eliminazione).

Il razionale con il quale è stato costruito il DSM, a partire dalla terza edizione del 1980, ha aumentato l'attendibilità delle diagnosi psichiatriche attraverso convenzioni sempre più dettagliate sui criteri di applicazione delle varie parole diagnostiche. Questo lo ha reso un riferimento utile e condivisibile per gli studi epidemiologici. Tuttavia, la validità e l'utilità clinica delle diagnosi fatte seguendo il DSM non sono aumentate perché dipendono dal livello di conoscenza raggiunto riguardo all'etiopatogenesi di una malattia e dall'invenzione di rimedi efficaci.

Sul piano epidemiologico, anoressie e bulimie rappresentano un problema grave e diffuso, soprattutto tra le adolescenti e le giovani donne (Smink et al. 2012, Roux et al. 2013; Cuzzolaro, 2014). Il rapporto fra casi femminili e casi maschili è stimato, in genere, circa 10:1 per l'anoressia e 20:1 per la bulimia. Alcuni studi fanno pensare che l'incidenza dell'anoressia nervosa maschile, a livello di comunità, sia più elevata di quanto si crede, con forme magari transitorie ma associate a una comorbidità psichiatrica tendenzialmente grave (Raevuori et al. 2009). Studi sulla fascia d'età 8-14 anni indicano una presenza elevata di comportamenti alimentari abnormi già in epoche molto precoci. Come valori di *one-point-prevalence*, nei paesi industrializzati, compresa l'Italia, ogni 100 ragazze in età di rischio (12-25 anni) circa 10 soffrono di qualche disturbo del comportamento alimentare, secondo il DSM-IV: 1-2 nelle forme più gravi (anoressia e bulimia), le altre nelle forme più lievi, spesso transitorie, di disturbi parziali, subliminali. Tra le giovani la prevalenza della bulimia (1%) è maggiore di quella dell'anoressia (0,3-0,5%): è noto che molti casi di anoressia migrano nel tempo, dopo mesi o anni dall'esordio, verso sintomi bulimici. In uno studio epidemiologico longitudinale di comunità, condotto negli Stati Uniti su un campione di 496 ragazze adolescenti seguite per otto anni, Stice e collaboratori hanno applicato i nuovi criteri DSM-5 e hanno trovato, all'età di 20 anni, i valori seguenti di *lifetime prevalence*: anoressia nervosa 0,8%; bulimia nervosa 2,6%; *binge eating disorder* 3,0 %; disturbi sottosoglia 11,5% (dei quali, *purging disorder* 3,4%). In altri termini, a 20 anni d'età, quasi una ragazza su cinque ha sofferto o soffre ancora di un disturbo dell'alimentazione clinicamente significativo (Stice et al., 2012). Uno studio olandese di comunità, condotto su 1584 giovani di 19 anni, ha anche utilizzato i criteri DSM-5 e ha trovato, nelle ragazze, valori di prevalenza *lifetime* piuttosto diversi: maggiori per l'anoressia nervosa (1,7%), minori per la bulimia nervosa (0,8%) e per il *binge eating disorder* (2,3%) (Smink et al., 2014). Secondo una recente meta-analisi di 33 studi pubblicati fra il 1966 e il 2013 (Arcelus et al. 2014) le danzatrici rappresentano un gruppo in cui il rischio di soffrire di disturbi dell'alimentazione è tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale dello stesso sesso e della stessa età. In particolare è più elevata la prevalenza di anoressia nervosa (4,0%) e disturbi sottosoglia (14,9%), ma non quella di bulimia nervosa (2,0%). L'anoressia nervosa prediligeva in passato le classi sociali medio-alte. Negli ultimi due decenni i disturbi del comportamento alimentare si sono equamente diffusi nei vari strati sociali. La bulimia è più diffusa nelle grandi città che nei piccoli centri e nelle campagne. Queste differenze sono meno rilevanti per l'anoressia (Smink et al., 2012 e 2014; Herpertz-Dahlmann, 2015). È stata segnalata una rapida sequenza di cambiamenti nella frequenza relativa delle varie forme di psicopatologia del comportamento alimentare: negli anni Sessanta del secolo scorso i quadri clinici più comuni erano le anoressie restrittive, nei decenni successivi sono diventate sempre più frequenti le forme bulimiche.

Anoressie e bulimie sono disturbi frequenti nei paesi industrializzati: Europa occidentale,

Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Sudafrica, Giappone. In Giappone è stato segnalato un aumento progressivo della prevalenza di anoressia nervosa, bulimia nervosa e disturbi sottosoglia dal 1982 al 1992 e al 2002 (Nakai et al. 2014). Queste patologie sono invece rare nei paesi poveri dell'Africa, dell'Asia e dell'America Latina dove, però, la loro incidenza sale insieme allo sviluppo economico e all'occidentalizzazione della cultura. L'età d'esordio cade, per lo più, fra i 10 e i 30 anni, più spesso in adolescenza. Non sono rare le forme premenarcali, che iniziano prima del menarca, e quelle prepuberali, che insorgono prima dei primi cambiamenti somatici della pubertà, ma forse mai prima degli otto anni. Sono descritte anche forme tardive, successive alla menopausa. In questi ultimi casi, la diagnosi differenziale deve prestare attenzione a disturbi depressivi mascherati e ricercare precedenti episodi anoressici rispetto ai quali quello attuale può essere una lontana recidiva. Una ricerca recente su 715 donne austriache di età compresa fra i 40 e i 60 anni ha segnalato una frequenza di disturbi dell'alimentazione (criteri DSM-IV) piuttosto elevata (Mangweth-Matzek et al. 2014): anoressia nervosa 0%; bulimia nervosa 1,4%; *binge eating disorder* 1,5%; disturbi sottosoglia 4,8%.

È incerto se la prevalenza dei disturbi delle condotte alimentari sia in aumento fra gli adolescenti. Uno studio finlandese non ha trovato incrementi nella prevalenza di AN e BN confrontando i periodi 2002-2003 e 2012-2013. Inoltre, non sono emerse differenze legate allo status socio-economico della famiglia (Litmanen et al., 2017).

La copertura globale di dati epidemiologici sui disturbi dell'alimentazione in infanzia e adolescenza è deficitaria: su un totale di 187 paesi, in 124 manca qualsiasi informazione. La prevalenza media globale di disturbi del comportamento alimentare, calcolata sui dati disponibili, è 4,4% per la fascia d'età 5-17 anni (Erskine, 2017).

Uno studio longitudinale inglese su 5658 donne di mezza età (quarta e quinta decade di vita) ha trovato che la prevalenza *lifetime* per disturbi dell'alimentazione era 15,3% e la prevalenza su 12-mesi era 3,6%. Secondo questa ricerca in donne fra i 30 e i 50 anni di età, il numero di persone che ha sofferto nel corso della vita di un disturbo clinico del comportamento alimentare è elevato. È elevato anche il numero di casi attivi, che comprendono sia quelli a esordio tardivo che quelli dovuti a cronicizzazione. È basso, invece, il ricorso a centri di cura (Micali et al., 2017).

Uno studio su 342 donne di età comprese fra 65 e 94 anni sembra confermare l'ipotesi che la prevalenza dei disturbi dell'alimentazione sia sottostimata anche in donne anziane: il 3,25% soddisfaceva i criteri DSM-5 per un disturbo clinico del comportamento alimentare (Conceição et al, 2017).

Nel campo della psicopatologia dell'alimentazione ha trovato un posto ufficiale il disturbo di alimentazione incontrollata, ma non l'obesità in sé perché non è dimostrato che tutte le obesità siano associate a disturbi psichici e comportamentali specifici o a profili di personalità peculiari, tali da costituire criteri di definizione e di diagnosi. L'obesità, in effetti, è una condizione definita e diagnosticata ancora su base puramente morfologica: eccesso di massa grassa, del quale è assunto, come indicatore, l'indice di massa corporea (IMC) con cutoff 25 kg/m² per il sovrappeso e 30 kg/m² per l'obesità. Una nuova definizione dell'obesità che tiene conto delle complicanze mediche è stata proposta dall'AACE (American Association of Clinical Endocrinologists e dall'ACE (American College of Endocrinology) nel 2014 (American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE) 2014). Questa nuova classificazione considera eventuali problemi psicologici e/o la sofferenza da stigma sociale

come una delle complicanze su cui si basa la stadiazione. Tuttavia, non considera la valutazione psicologico-psichiatrica fra gli esami iniziali e non nomina il *binge eating disorder*.

Poste queste differenze di base, sono numerosi i fattori di rischio condivisi da anoressie, bulimie e obesità a partire da un certo numero di geni di suscettibilità (Day et al., 2009; Neumark-Sztainer, 2009). Sul piano epidemiologico poi, l'aumento, improvviso ed esplosivo, dell'incidenza si è verificato nello stesso periodo, la seconda metà del Novecento con un'impennata a partire dagli anni ottanta (Finucane et al., 2011). E sono rilevanti analogie e intersezioni a livello fenotipico, come l'attenzione eccessiva all'alimentazione, i tentativi ripetuti di restrizione dell'introito calorico e di controllo del peso, le crisi di binge eating, aspetti psicologici e substrati neurobiologici in comune con le dipendenze da sostanze (*food addiction*) (Volkow et al., 2013), la fragilità della stima di sé, l'insoddisfazione per l'immagine del corpo etc. Da ricordare, infine, le frequenti migrazioni transdiagnostiche e il fatto che un sovrappeso in età infantile o adolescenziale figura spesso negli anni che precedono l'esordio di un disturbo del comportamento alimentare (Cuzzolaro, 2017).

Altri comportamenti, legati ai disturbi alimentari per analogia o per associazione frequente, meritano di essere ricordati, anche se non figurano nei sistemi di classificazione attuali come categorie diagnostiche autonome. elenco vengono elencate in ordine alfabetico:

- ***binge drinking***: consiste nell'ingestione di forti quantità di alcol in breve tempo, seguita da giorni di astinenza. È una pratica diffusa fra i giovani, più comune nel sesso maschile, non di rado associata a disturbi alimentari (Kelly-Weeder, 2011; Field et al., 2014). Studi diversi indicano percentuali variabili dal 10 al 40% in adolescenti e giovani adulti. Nel 2004, negli Stati Uniti, il *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) ha proposto una definizione standardizzata di *binge drinking*: bere alcolici in modo tale da raggiungere una alcolemia pari o superiore a 80 mg% (NIAA, 2004). L'ingestione di 12 g di alcol fa aumentare l'alcolemia di circa 20 mg%. Per superare la soglia di 80 mg% un uomo adulto deve bere, in media, circa cinque *standard drink* in due ore. A una donna ne bastano quattro, perché il suo metabolismo dell'alcol è più lento (<http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>). Ricordo che, in alcologia, per *standard drink* si intende la quantità di una bevanda alcolica che contiene circa 14 g di alcol puro: 350 ml di birra (alcol 5%), 250 di bevande fermentate (alcol 7%), 150 di vino (alcol 12%), 45 di distillati (alcol 40%).
- ***emotional eating*** (mangiare per placare emozioni): cortocircuito fra stati emotivi e ingestione di cibi, in genere ipercalorici. Il bisogno di mangiare per placare emozioni è un ovvio fattore di rischio per comportamenti bulimici e obesità (Vandewalle et al., 2014).
- ***food craving***: indica il desiderio intenso, al quale è difficile resistere, di consumare un cibo specifico (Van den Eynde et al., 2012; Cuzzolaro, 2013; Meule et al., 2014). A differenza della fame che può essere soddisfatta da svariati alimenti, in questo caso l'esigenza è appagata solo da un determinato tipo di cibo, per esempio i dolci o la cioccolata. E, a differenza del *binge eating*, non è necessariamente in gioco l'eccesso smodato, l'ingozzarsi fino a sentirsi scoppiare.
- ***night eating syndrome*** (sindrome del mangiare di notte): non esistono criteri diagnostici

DSM-5 per questa condizione che è stata definita, in vari studi, come presenza di almeno uno dei due sintomi seguenti: ingestione dopo cena di non meno di un quarto dell'introito calorico quotidiano; risvegli con ingestione di cibo tre o più volte a settimana. Si associano, di solito, disturbi del sonno e umore depresso (Kucukgoncu *et al.*, 2014).

- **orthorexia nervosa** (ortoressia nervosa): comportamento alimentare che comincia a diffondersi, soprattutto nei paesi industrializzati, caratterizzato dalla ricerca maniacale e dalla necessità irrinunciabile di consumare solo cibi naturali, biologicamente puri, o presunti tali (Varga *et al.*, 2013, Brytek-Matera *et al.*, 2014). L'applicazione di rigide regole alimentari presunte sane a bambini piccoli (ortoressia nervosa per procura) può provocare danni gravi (Cuzzolaro e Donini, 2016).
- **reverse anorexia nervosa o muscle dysmorphia** (dismorfismo muscolare) è la condizione di giovani ossessionati dal bisogno di sviluppare enormemente la propria muscolatura (Murray *et al.*, 2012a, Murray *et al.*, 2012b). Come una ragazza affetta da anoressia nervosa ha bisogno di una estrema emaciazione, così un giovane affetto da anoressia nervosa a rovescio persegue un gigantismo muscolare. Anche in questi casi, che giungono raramente all'osservazione medica, si associano spesso disturbi dell'alimentazione e abuso di sostanze. La dieta è dominata dal timore di ingrassare e, soprattutto, dal bisogno di sviluppare la massa muscolare. Tende ad essere squilibrata in senso iperproteico. L'abuso di sostanze, mosso dagli stessi obiettivi, riguarda in genere integratori alimentari e, eventualità ancora più dannosa, steroidi anabolizzanti.

SINTESI

- Il DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association 2013) classifica i disturbi dell'alimentazione nel modo seguente:
 - pica (pica)
 - mericismo (rumination disorder)
 - disturbo alimentare evitante/restrittivo (avoidant/restrictive food intake disorder)
 - anoressia nervosa (anorexia nervosa)
 - bulimia nervosa (bulimia nervosa)
 - disturbo di alimentazione incontrollata (binge eating disorder).
- Nel campo della psicopatologia dell'alimentazione ha trovato un posto ufficiale il disturbo di alimentazione incontrollata, ma non l'obesità in sé perché non è dimostrato che tutte le obesità siano associate a disturbi psichici e comportamentali specifici o a profili di personalità peculiari, tali da costituire criteri di definizione e di diagnosi.
- Sul piano epidemiologico, anoressie e bulimie rappresentano un problema grave e diffuso, soprattutto tra le adolescenti e le giovani donne.
- Il rapporto fra casi femminili e casi maschili è stimato, in genere, circa 10:1 per l'anoressia e 20:1 per la bulimia. Alcuni studi fanno pensare che l'incidenza dell'anoressia nervosa maschile, a livello di comunità, sia più elevata di quanto si crede, con forme magari

transitorie ma associate a una comorbidità psichiatrica tendenzialmente grave.

- Studi sulla fascia d'età 8-14 anni indicano una presenza elevata di comportamenti alimentari abnormi già in epoche molto precoci.
- Tra le giovani la prevalenza della bulimia (1%) è maggiore di quella dell'anoressia (0,3-0,5%): è noto che molti casi di anoressia migrano nel tempo, dopo mesi o anni dall'esordio, verso sintomi bulimici.
- A 20 anni d'età, quasi una ragazza su cinque ha sofferto o soffre ancora di un disturbo dell'alimentazione clinicamente significativo.
- Le danzatrici rappresentano un gruppo in cui il rischio di soffrire di disturbi dell'alimentazione è tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale dello stesso sesso e della stessa età.
- I disturbi del comportamento alimentare si sono equamente diffusi nei vari strati sociali. La bulimia è più diffusa nelle grandi città che nei piccoli centri e nelle campagne. Queste differenze sono meno rilevanti per l'anoressia.
- L'età d'esordio cade, per lo più, fra i 10 e i 30 anni, più spesso in adolescenza. Non sono rare le forme premenarcali, che iniziano prima del menarca, e quelle prepuberali, che insorgono prima dei primi cambiamenti somatici della pubertà, ma forse mai prima degli otto anni.
- Sono descritte forme tardive, anche successive alla menopausa. La loro prevalenza è sottostimata.
- Sono numerosi i fattori di rischio condivisi da anoressie, bulimie e obesità.
- Un sovrappeso in età infantile o adolescenziale figura spesso negli anni che precedono l'esordio di un disturbo del comportamento alimentare.

3.3. SOVRAPPESO, OBESITÀ, ECCESSIVA MAGREZZA: QUALI I RISCHI PER LA SALUTE?

L'**obesità** è uno dei più importanti problemi sanitari dei paesi industrializzati, è responsabile della diminuzione delle aspettative di vita e provoca un aumento delle morbidità, determinando di conseguenza un incremento dei costi sanitari per la comunità. Rappresenta una condizione che una volta instauratasi è molto difficile da trattare e predispone ad una serie di alterazioni patologiche sia a breve che a lungo termine (WHO, 2000) influenzando sensibilmente il carico dei servizi sanitari, con aumento del numero di accessi e di prestazioni durante il periodo dell'età adulta (Branca *et al.*, 2007). L'obesità rappresenta un importante fattore di rischio per la salute, se presente già in età pediatrica, si associa ad una più precoce comparsa di patologie tipiche dell'età adulta (WHO, 2000; Branca *et al.*, 2007): in particolare, numerosi studi condotti dal 2002 al 2010 segnalano un'associazione tra obesità in età evolutiva e successivo sviluppo di diabete, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica e ictus come anche un maggior rischio di

insorgenza di disabilità, asma e sindrome dell'ovaio micropolicistico. E' stata inoltre dimostrata un'associazione tra obesità diagnosticata in età infantile o adolescenziale e minore durata della vita (Reilly e Kelly, 2011). Numerosi studi hanno indagato sui nessi tra eccesso di peso e aumento della mortalità e, sebbene questa associazione sia più marcata tra gli uomini e le donne sotto i 50 anni di età, l'Organizzazione Mondiale della Sanità sottolinea che l'effetto del sovrappeso sulla mortalità persiste durante l'intera durata della vita (WHO, 2000).

Lo sviluppo di obesità influisce negativamente sullo stato di salute dell'individuo, favorendo l'insorgenza di un considerevole numero di malattie, quali il diabete di tipo 2, le malattie cardiovascolari, la steatosi epatica, la neurodegenerazione, le malattie dell'apparato respiratorio, le malattie biliari e alcuni tipi di cancro (Hotamisligil, 2006). Inoltre l'obesità viscerale insieme a insulino-resistenza, dislipidemia e ipertensione, gioca un ruolo centrale nella patogenesi della Sindrome Metabolica (SM), una patologia che descrive un gruppo di fattori di rischio direttamente correlati ad eccessi nello stile di vita con un'incidenza pari al 15-40% sulla popolazione in base all'età, al sesso, alla dieta ed allo svolgimento di un'adeguata attività fisica seguiti dai singoli individui (Van Zwieten, 2006; De Luca e Olefsky, 2008). Numerosi studi dimostrano che pazienti con SM presentano un rischio da 1,5 a 2 volte maggiore per lo sviluppo di coronaropatia, di circa 2 volte per lo sviluppo di ictus ischemico e di circa 3 volte per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 (Ford, 2005; McNeill et al., 2005). Studi preclinici e clinici effettuati in modelli sperimentali e su pazienti obesi hanno dimostrato un deficit nell'attività e funzione mitocondriale in molti tessuti (muscolo scheletrico e cardiaco, fegato, tessuto adiposo bianco) che può essere considerato un denominatore comune alla base della patogenesi e della progressione dell'obesità e delle malattie ad essa associate (Valerio *et al.*, 2006). Pazienti obesi presentano un rischio maggiore di sviluppare malattie metaboliche quali diabete mellito di tipo 2 e dislipidemia (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia totale, valori bassi di lipoproteine ad alta intensità ed elevati di lipoproteine a bassa densità). In particolare obesità e diabete di tipo 2 sono spesso associate, nel 2010 il numero dei soggetti malati di diabete a livello mondiale è stato stimato pari a circa 285 milioni e nel 2030 è previsto un aumento a 439 milioni prevalentemente legato all'incremento di casi di obesità (Bosello e Cuzzolaro, 2013). Il tessuto adiposo produce, infatti, adipochine, capaci di indurre insulino-resistenza e la responsività del muscolo scheletrico e del fegato all'insulina, può essere modulata da questi ormoni: la concentrazione di adiponectina circolante è inversamente correlata all'adiposità ed è stato evidenziato che questa molecola interagisce con alcuni recettori presenti a livello delle cellule muscolari ed epatiche, aumentando l'insulino-sensibilità (Yamauchi et al., 2001). Pazienti obesi mostrano anche elevati livelli di resistina, molecola capace di interferire con l'azione dell'insulina, promuovendo in questo modo insulino-resistenza (Steppan e Lazar, 2004). Inoltre, l'insulino-resistenza che si sviluppa nel soggetto obeso è associata ad un incremento dell'espressione del Tumor Necrosis Factor- α a livello degli adipociti (Kern et al., 2001; Valerio et al., 2006).

Le complicanze cardiovascolari sono uno dei più importanti fattori di rischio associati all'obesità, in quanto le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte nei paesi industrializzati, con una crescente incidenza anche nei paesi in via di sviluppo (Finegold et al., 2013; Hubert et al., 1983). Secondo dati raccolti dalla Dutch Paediatric Surveillance Unit i due terzi dei bambini e adolescenti (2-18 anni) con obesità corrispondente o superiore al valore di IMC 35 kg/m² per un adulto presentano già almeno un fattore di rischio cardiovasco-

lare (dislipidemia, ipertensione arteriosa, iperglicemia a digiuno) (van Emmerik et al., 2012). Pazienti adulti obesi presentano un elevato rischio di sviluppare aritmie, allungamento dell'intervallo QTc all'elettrocardiogramma, arterosclerosi accelerata, cardiomiopatia, coronaropatie, cor pulmonare, disfunzioni endoteliali, edema venoso e/o linfatico degli arti, ipertensione arteriosa, ipertensione polmonare, ipertrofia ventricolare sinistra, tromboembolia polmonare, trombosi venosa, vene varicose, infarto del miocardio, morte improvvisa (Bosello e Cuzzolaro, 2013).

Pazienti obesi presentano un aumentato rischio di sviluppare tumori maligni della colecisti, del colon, dell'endometrio, dell'esofago, della ghiandola mammaria, del polmone, della prostata (Bosello e Cuzzolaro, 2013). Una meta-analisi effettuata su studi pubblicati dal 1966 al 2007 ha portato alla luce un'associazione tra sviluppo di tumori ed obesità; in particolare per ogni 5 punti in più di IMC nell'adulto maschio aumenta del 52% il rischio di cancro dell'esofago e del 24% quello di cancro al colon; nella donna si osserva invece un aumento del 59% del rischio di sviluppare cancro dell'endometrio e della colecisti e del 12% di sviluppare cancro post-menopausale della mammella (Renahan et al., 2008). Per quanto riguarda i tumori esofagei nell'85% dei casi si tratta di adenocarcinomi che colpiscono soprattutto soggetti obesi maschi con obesità grave ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$). I soggetti obesi hanno in media una probabilità quattro volte superiore rispetto ai normopeso di sviluppare tumori esofagei, indipendentemente da altri fattori (Merry et al., 2007). L'aumento di incidenza di sviluppare cancro esofageo nell'obeso sembra dipendere, almeno in parte, dal reflusso dei succhi gastrici provocato dall'aumentata pressione intraddominale tipica di questi soggetti (Bosello e Cuzzolaro, 2013). L'aumentata pressione intraddominale caratteristica dei pazienti obesi correla inoltre con una maggiore incidenza di complicanze perioperatorie e postoperatorie in caso di intervento chirurgico per qualsiasi causa: infezione della ferita chirurgica polmonite da aspirazione e polmonite postoperatoria, trombosi venosa profonda, embolia polmonare (Bosello e Cuzzolaro, 2013).

E' chiara la correlazione tra obesità e rischio di sviluppare disfunzioni nefro-urologiche: incontinenza urinaria da stress, ipertrofia prostatica, sindrome nefrosica (Bosello e Cuzzolaro, 2013). Una meta-analisi ha valutato la relazione tra obesità e malattia renale evidenziando un aumento pari al 60% del rischio di sviluppare malattia renale inclusa nefrolitiasi e cancro al rene in pazienti con IMC maggiore o uguale a 30 kg/m^2 (Nashar e Egan, 2014). Inoltre nei pazienti obesi con ipertensione si osserva un effetto sinergico con conseguente ulteriore aumento del rischio di sviluppare una patologia renale (Nashar e Egan, 2014). Uno studio effettuato su 320000 membri del Kaiser Permanente database ha rilevato un'associazione tra insorgenza di malattia renale cronica ed aumento di IMC (Hsu et al., 2006). Praga et al. hanno inoltre dimostrato che pazienti obesi presentano un alto rischio di sviluppare proteinuria e malattia renale cronica: di quattordici pazienti analizzati con IMC maggiore di 30 kg/m^2 il 92% sviluppa proteinuria e insufficienza renale, al contrario su 59 pazienti con IMC inferiore a 30 kg/m^2 solo il 12% sviluppa queste complicazioni (Praga et al., 2000). L'obesità non solo è implicata nello sviluppo di patologie renali croniche ma anche nella velocità di progressione del danno. Uno studio di coorte retrospettivo effettuato su 112 pazienti non diabetici con malattia renale cronica al terzo stadio ha messo in evidenza una stretta relazione tra aumento di IMC e velocità nella progressione della patologia renale (Othman et al., 2009).

Nei pazienti obesi sono state inoltre osservate complicanze andrologiche (disfunzione eiacu-

latoria, disfunzione erettile, ipogonadismo ipogonadotropo) e ostetrico-ginecologiche (anomalie congenite del neonato, anovulazione, infertilità, iperandrogenismo, ipertensione gravidica, macrosomia fetale, prolungamento della durata del travaglio del parto, pubertà precoce, sindrome dell'ovaio policistico) (Bosello e Cuzzolaro, 2013). La gravidanza si complica notevolmente nelle pazienti obese e si riscontra, infatti, un aumento della mortalità perinatale e neonatale entro il primo mese di gestazione, la mortalità in caso di obesità materna supera del 50-100% quella osservata quando la madre è normopeso (Bosello e Cuzzolaro, 2013).

L'obesità ha, inoltre, effetti anche a livello centrale, sia di tipo neurologico (ictus cerebrale ischemico o emorragico, ipertensione intracranica idiopatica, nevralgia parestesica, deterioramento cognitivo) che psichiatrico (depressione, disturbi d'ansia) (Bosello e Cuzzolaro, 2013). Tra le altre complicanze che si osservano nei pazienti obesi sono state diagnosticate patologie a carico dell'apparato respiratorio (aumentata incidenza di asma bronchiale, aumentata suscettibilità alle infezioni delle vie respiratorie, dispnea e intolleranza allo sforzo, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno legate agli effetti meccanici della massa adiposa); dell'apparato gastrointestinale (ernia della parete addominale, ernia iatale gastrica da scivolamento, esofagite da reflusso, calcolosi biliare, colecisti, colangiti, infiltrazione grassa del fegato, steatoepatite non alcolica); malattie dermatologiche (acanthosis nigricans, aumentato rischio di foruncolosi e altre infezioni cutanee, intertrigo batterica o fungina, ecc.) ed ortopediche (coxa vara, epifisiolosi della testa del femore, ernie discali, lombalgia cronica, necrosi vascolare della testa del femore, morbo di Blount, osteoartrosi dell'anca, della colonna vertebrale e del ginocchio legate agli effetti meccanici della massa adiposa) (Bosello e Cuzzolaro, 2013).

Anche l'**eccessiva magrezza** può avere gravi conseguenze per la salute. A tale riguardo un esempio particolarmente significativo è rappresentato dalla condizione di anoressia nervosa, disturbo del comportamento alimentare caratterizzato da una restrizione dell'alimentazione che può essere associata a differenti complicazioni mediche, che aumentano in incidenza e gravità se la perdita di peso diventa più pronunciata e riguardano praticamente tutti gli organi interni, e anche ad aumentato rischio di mortalità, dovuta tra l'altro agli effetti della privazione cronica di cibo. Le complicanze osservate nell'anoressia nervosa sono per la maggior parte secondarie all'instaurarsi di un comportamento non salutare di controllo del peso (Fairburn e Harrison, 2003). Tra i sintomi fisici si possono osservare l'eccessiva sensibilità al freddo, sintomi gastrointestinali (stipsi, digestione prolungata e difficoltosa), vertigini e sincope, sonno disturbato e risvegli precoci mattutini (Fairburn e Harrison, 2003). I pazienti affetti da anoressia nervosa presentano spesso emaciazione, blocco della crescita e mancato sviluppo delle mammelle (se la patologia insorge in età prepuberale), pelle secca, peluria fine sulla schiena, avambracci e lati della faccia, colore arancione dei palmi delle mani e dei piedi, ipotermia (mani e piedi freddi), edema, debolezza muscolare (sarcopenia).

Inoltre, si osservano frequentemente alterazioni elettrolitiche, dal momento che la perdita di fluidi è comune nei disturbi alimentari (Lyn, 2002). La perdita più grave e più spesso documentata è quella di potassio a causa di vomito autoindotto e abuso di lassativi e diuretici che può provocare sintomi cardiaci, in particolare aritmia e anomalie ECG. I livelli sierici sono spesso normali, ma il potassio intracellulare può essere abbastanza basso per creare sintomi. Se la perdita è cronica, può portare a costipazione, miopatia muscolo-scheletrica e nefropatia. Comuni sono anche bassi livelli di magnesio e possono essere un fattore nel ripristino dei livelli

di potassio. Uno studio su 175 individui con disturbi alimentari ha riportato che il 25% dei soggetti aveva livelli di magnesio bassi che correlavano con debolezza muscolare, diminuita concentrazione, crampi muscolari, parestesie, aritmie, e perdita di memoria a breve termine. Inoltre, durante quella che è comunemente nota come “*sindrome da rialimentazione*”, è stata evidenziata anche ipofosfatemia. L’ipofosfatemia può essere anche il risultato di vomito, esercizio eccessivo, uso di lassativi, diuretici o antiacido o binge eating. Bassi livelli intracellulari di fosfato (quelli sierici generalmente rimangono normali) spesso avvengono in contemporanea con bassi livelli di magnesio e potassio e possono manifestarsi come difficoltà respiratoria, segnali di polmonite, cardiomiopatia, miopatia dello scheletro e neuropatia. Bassi livelli di fosfato durante il periodo di raggiungimento di picco di massa ossea sono stati correlati con l’osteoporosi nel caso di anoressia nervosa.

Le complicanze gastro-intestinali consistono in un rallentamento della funzione digestiva con presenza di gonfiori, dolori, sensazioni fastidiose e stipsi. Generalmente questi disturbi regrediscono quando si torna ad una alimentazione e ad un peso normali. Inoltre è possibile l’insorgenza di disfagia a causa della debolezza dei muscoli faringei e problemi nella deglutizione; come conseguenza si assiste a tosse durante il mangiare e polmonite da aspirazione. Questi sintomi migliorano con terapie di ripristino del peso corporeo. Una percentuale importante di pazienti presenta ritardato svuotamento gastrico dovuto a gastroparesi che consiste nella parziale paralisi dello stomaco, con stagnazione del cibo nell’antro per un periodo molto più lungo del normale: chiaramente ciò peggiora con la severità dell’anoressia nervosa. I pazienti si lamentano di sazietà precoce, pienezza addominale e nausea. La gastroparesi non è permanente e si risolve con l’aumento di peso. Dal momento che si verifica un rallentamento dello svuotamento gastrico, in contemporanea si assiste ad un ipofunzionamento del colon dovuto all’assenza di introito di cibo. Anomala motilità intestinale, che si riflette in un ritardato svuotamento gastrico, aumento del tempo di transito, costipazione, perdita di peristalsi e sindrome del colon irritabile, possono avere una varietà di cause tra cui binge eating, restrizione alimentare, abuso di lassativi, carenza di elettroliti (potassio, magnesio), e disidratazione. Un’altra complicanza è rappresentata dalla sindrome dell’arteria mesenterica. Si sviluppa come risultato della perdita di peso e atrofia del cuscinetto di grasso tra l’aorta e l’arteria mesenterica; come risultato l’arteria mesenterica comprime il diametro del lume del duodeno e causa una ostruzione meccanica del piccolo intestino con conseguente sintomi di nausea, vomito, sazietà precoce e dolore addominale. Il trattamento consiste in una modifica della consistenza delle fonti caloriche, in pasti più frequenti e nella ripresa del peso. In pazienti anoressici è stata osservata un’atrofia del pancreas e, anche se la dimensione dell’organo sembrerebbe tornare alla normalità con il recupero e l’aumento di peso corporeo, non è chiaro se ci sia anche un completo recupero funzionale. Si assiste anche ad aumento dei livelli delle transaminasi dovuto a digiuno e quindi normalizzabili a seguito di riabilitazione nutrizionale (Lyn, 2002; Mehler, 2015).

Le complicanze cardio-vascolari quali il rallentamento del ritmo cardiaco e l’abbassamento della pressione arteriosa sono presenti nella maggioranza dei casi, tanto che tra le principali cause di mortalità associate ad anoressia nervosa c’è quella dovuta a problemi cardiaci. La perdita estrema di peso dovuta all’anoressia nervosa sembra causare una contrazione delle miofibrille cardiache e conseguente ridotta capacità di esercizio. In generale i pazienti sono bradicardici: la frequenza del battito cardiaco può scendere pericolosamente al di sotto dei 40 battiti al minuto

con elevato rischio di sincopi o arresto cardiaco. In aggiunta sono generalmente ipotesi con pressione sistolica al di sotto di 90 mmHg; l'ipotensione arteriosa può favorire crisi lipotimiche con conseguenti cadute e perdite di coscienza. Questi cambiamenti sono dovuti ad un aumentato tono vagale che rappresenta un meccanismo di adattamento per conservare l'energia di fronte alla deprivazione calorica. Bradicardia, ipotensione ortostatica sembrano tutti risolversi con il recupero del peso e in assenza di altri specifici trattamenti. Il prollasso della valvola mitralica, che può presentarsi con dolori al torace o palpitazioni, si verifica in circa un quarto dei pazienti e si normalizza a seguito del ripristino del peso (Lyn, 2002; Mehler, 2015).

Anomalie ematologiche sono abbastanza comuni nei pazienti anoressici e possono interessare tutte le linee cellulari (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine). Uno studio su donne anoressiche con IMC pari a 16.8 kg/m^2 , ha evidenziato anemia nel 38.6%, leucopenia nel 34.4% e trombocitopenia nel 5%. L'anemia è prevalentemente normocitica e generalmente non associata a carenza di ferro: uno studio su 12 pazienti con IMC pari a 14.8 kg/m^2 ha evidenziato anemia nel 75% di essi ma carenza di ferro soltanto in uno. Un altro studio ha riportato che solo il 6% di anemia è dovuto a carenza di ferro. La carenza di globuli bianchi (leucopenia) è spesso presente ed è un segno caratteristico della malnutrizione, ma non significa necessariamente diminuzione delle difese immunitarie. Non vi sono, infatti, segnalazioni di maggior presenza di infezioni intercorrenti nella anoressia. Disfunzioni nel fegato sono state indicate come causa principale di trombocitopenia in quanto la trombopoietina, che è prodotta nel fegato e regola la produzione di piastrine, è carente in pazienti anoressici (Mehler, 2015).

Le complicanze a livello osseo sono caratterizzate da osteopenia e osteoporosi (con aumento del rischio di fratture) a causa di perdita della densità minerale ossea. La ridotta massa ossea è dovuta al fatto che formazione e riassorbimento osseo non vanno di pari passo, come risultato di adattamenti ormonali finalizzati a diminuire il dispendio energetico durante i periodi di basso intake calorico. Vari meccanismi contribuiscono alla ridotta massa ossea. Dal momento che l'anoressia nervosa è caratterizzata da una diminuita assunzione di nutrienti, è stato ipotizzato che la minore assunzione di calcio e vitamina D possa essere un importante mediatore della perdita di massa ossea. Tuttavia, le ragazze e le donne anoressiche hanno più elevati introiti di calcio e vitamina D rispetto ai controlli dello stesso peso, prevalentemente attraverso supplementi, e quindi questo non rappresenta la causa primaria della perdita di massa ossea che appare, invece, essere la conseguenza di una risposta di *patway* ormonali, tra cui ormoni dell'asse neuroendocrino e di regolazione dell'appetito, per preservare energia e diminuire il dispendio energetico in uno stato di privazione nutrizionale. E' probabile che le anomalie ormonali, tra cui la resistenza dell'ormone della crescita, l'ipogonadismo ipogonadotropo e l'ipercortisolemia, siano una risposta adattativa per conservare l'energia in uno stato di sotto-alimentazione cronica. Un recente studio ha dimostrato che l'85% delle donne a cui è stata diagnosticata anoressia nervosa hanno anche osteopenia o osteoporosi. Uno studio su 310 donne anoressiche e 108 controlli ha dimostrato che le anoressiche hanno una prevalenza di fratture il 59.8% maggiore dei controlli; questo è vero anche per le adolescenti che potrebbero non raggiungere mai il normale picco osseo in quanto cominciano ad avere problemi prima di raggiungere la densità e la struttura ottimali. Per prevenire l'osteoporosi in presenza di anoressia, il modo migliore è il recupero del peso e la ripresa del ciclo mestruale, ma il problema è cosa fare quando l'osteoporosi è già presente. Livelli adeguati di introito di vitamina D e calcio sono

necessari per la salute ossea, ma non in caso di anoressia nervosa. Attualmente non sono state approvate terapie specifiche, mentre sono state studiate terapie potenziali. È stato dimostrato, ad esempio, che i bifosfonati, classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo, sono efficaci in pazienti anoressici ma devono essere usati con cautela a causa dei loro effetti avversi. Esistono pochi studi randomizzati controllati che dimostrano che una combinazione di estrogeni e progesterone non sono idonei in caso di anoressia, anche se dati recenti dimostrano che estrogeno transdermico incrementa la densità ossea. Il problema è presente non solo nelle donne, ma anche negli uomini. In uno studio prospettico su uomini ipogonadici con anoressia nervosa, i bassi livelli di testosterone correlano direttamente con il grado di perdita di densità della densità ossea e la terapia sostitutiva dell'ormone è efficace nel normalizzare tale parametro nel tempo (Mehler , 2015; Misraa 2014a).

Il digiuno e la deficienza di nutrienti può avere effetti deleteri anche sul sistema nervoso centrale. Una delle conseguenze più importanti è la sindrome di Wernicke-Korsakoff, una malattia degenerativa del sistema nervoso legata ad una carenza di tiamina e che determina demenza. Tale sindrome è caratterizzata da atassia, progressivo decadimento delle facoltà mentali e paralisi dei muscoli retti esterni che determina oftalmoplegia. La degenerazione neuronale determina un quadro clinico caratterizzato da amnesia retrograda, diminuzione della capacità di apprendimento e confabulazione, la cosiddetta sindrome di Korsakoff. Per tale motivo viene prescritta una supplementazione con tiamina ai pazienti con anoressia nervosa appena cominciano ad alimentarsi. La malnutrizione dovuta ad anoressia nervosa causa cambiamenti anatomici nel cervello, ma il problema della reversibilità rimane criticamente importante soprattutto per la giovane età dei pazienti. Uno studio su 40 donne ricoverate per anoressia da oltre un anno, esaminate con risonanza magnetica, non ha mostrato differenze significative nel volume del liquido cerebrospinale o in quello della sostanza grigia o bianca. Tali risultati non sono, tuttavia, stati confermati da altri studi. Con il recupero del peso corporeo è stato evidenziato un aumento della sostanza grigia anche se in misura minore rispetto ai controlli ; inoltre il grado di perdita di sostanza grigia correla negativamente con la durata della malattia (Mehler , 2015).

Infine, l'anoressia nervosa è associata ad anomalie di carattere endocrino quali bassa concentrazione degli ormoni LH, FSH ed estradiolo, di testosterone ed estrogeni, di T4 e al contrario incremento del cortisolo plasmatico, ipoglicemia e bassi livelli di leptina (Lyn, 2002; Mehler, 2015; Misraa 2014b).

Le complicanze mediche, dovute ad un progressivo deterioramento in differenti organi, sono dovute alla mancanza di cibo e quindi possono essere superate con un programma di rialimentazione ben studiato.

SINTESI

- L'obesità è uno dei più importanti problemi sanitari dei paesi industrializzati, favorendo l'insorgenza di un considerevole numero di malattie, quali il diabete di tipo 2, le malattie cardiovascolari, la steatosi epatica, la neurodegenerazione, le malattie dell'apparato respiratorio, le malattie biliari e alcuni tipi di cancro.

- Oltre il 60% dei bambini che sono in sovrappeso prima della pubertà lo saranno anche nella fase iniziale dell'età adulta, ciò riduce l'età media di comparsa di patologie non trasmissibili ed influenza sensibilmente il carico dei servizi sanitari, in quanto aumenta il numero di accessi e di prestazioni durante il periodo dell'età adulta.
- L'obesità viscerale, insieme ad insulino-resistenza, dislipidemia e ipertensione arteriosa, gioca un ruolo centrale nella patogenesi della sindrome metabolica.
- I pazienti con sindrome metabolica presentano un rischio da 1,5 a 2 volte maggiore per lo sviluppo di coronaropatia, di circa 2 volte per lo sviluppo di ictus ischemico e di circa 3 volte per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2.
- Obesità e diabete di tipo 2 sono spesso associate, nel 2010 il numero di soggetti affetti da diabete a livello mondiale è stato stimato a 285 milioni e nel 2030 è previsto un aumento pari a 439 milioni.
- Per ogni 5 punti in più di IMC nell'adulto maschio aumenta del 52% il rischio di cancro dell'esofago e del 24% quello al colon; nella donna si osserva invece un aumento del 59% del rischio di sviluppare cancro dell'endometrio e della colecisti e del 12% di sviluppare cancro post-menopausale della mammella.
- I soggetti obesi hanno in media una probabilità quattro volte superiore rispetto ai normopeso di sviluppare tumori esofagei, indipendentemente da altri fattori.
- La relazione tra obesità e malattia renale evidenzia un aumento pari al 60% del rischio di sviluppare patologie renali inclusa nefrolitiasi e cancro al rene in pazienti con IMC maggiore o uguale a 30 kg/m².
- L'aumentata pressione intraddominale, caratteristica dei pazienti obesi, si associa ad una maggiore incidenza di complicanze perioperatorie e postoperatorie in caso di intervento chirurgico per qualsiasi causa: infezione della ferita chirurgica, polmonite da aspirazione e polmonite postoperatoria, trombosi venosa profonda, embolia polmonare.
- Tra le altre complicanze che si osservano nei pazienti obesi sono state diagnosticate patologie a carico dell'apparato respiratorio, dell'apparato gastrointestinale, malattie dermatologiche ed ortopediche.
- L'obesità ha effetti anche a livello centrale, sia di tipo neurologico (ictus cerebrale ischemico o emorragico, ipertensione intracranica idiopatica, nevralgia parestesica, deterioramento cognitivo) che psichiatrico (depressione, disturbi d'ansia).
- Nei pazienti obesi sono state osservate complicanze andrologiche (disfunzione eiaculatoria, disfunzione erettile, ipogonadismo ipogonadotropo) e ostetrico-ginecologiche (anomalie congenite del neonato, anovulazione, infertilità, iperandrogenismo, ipertensione gravidica, macrosomia fetale, prolungamento della durata del travaglio del parto, pubertà precoce, sindrome dell'ovaio policistico).
- La mortalità perinatale e neonatale entro il primo mese di gestazione, in caso di obesità materna supera del 50-100% quella osservata quando la madre è normopeso.

- I due terzi dei bambini e adolescenti (2-18 anni) con obesità, corrispondente o superiore al valore di IMC di 35 kg/m² per un adulto, presentano almeno un fattore di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione arteriosa, iperglicemia a digiuno).
- E' stata dimostrata un'associazione tra obesità diagnosticata in età infantile o adolescenziale e ridotta aspettativa di vita.
- Anche l'eccessiva diminuzione di peso corporeo è associata ad effetti negativi sullo stato di salute, esempio caratterizzante è rappresentato dall'anoressia nervosa.
- Tra i sintomi fisici dell'anoressia si possono osservare l'eccessiva sensibilità al freddo, sintomi gastrointestinali (stipsi, digestione prolungata e difficoltosa), vertigini e sincope, sonno disturbato e risvegli precoci mattutini, blocco della crescita e mancato sviluppo delle mammelle, pelle secca, peluria fine sulla schiena, avambracci e lati della faccia, colore arancione dei palmi delle mani e dei piedi, ipotermia (mani e piedi freddi), edema, debolezza muscolare. Inoltre, l'anoressia nervosa è associata ad anomalie di carattere endocrino, cardiovascolare, squilibri ematochimici (anemia normocitica normocromica moderata, leucopenia moderata e linfocitosi relativa, piatrinopenia). In alcuni pazienti sono state, inoltre, diagnosticate osteopenia ed osteoporosi, con aumento del rischio di fratture.

4. DETERMINANTI NEL CONTROLLO DEL PESO CORPOREO

4.1 DETERMINANTI PSICOLOGICHE

Il comportamento alimentare è regolato dai meccanismi fisiologici della fame e della sazietà che permettono di garantire un equilibrio fra l'introito calorico e il consumo energetico. Fame e sazietà, però, non sono gli unici meccanismi che regolano il comportamento alimentare nell'uomo. Altri fattori di tipo psicologico e sociale hanno un'influenza rilevante nel determinare cosa, quanto e quando si mangia. La filogenesi ha dato un vantaggio evolutivo a quelle specie che, in condizioni di scarsa disponibilità di risorse alimentari, attuavano comportamenti iperfagici: i maggiori depositi di grasso corporeo garantivano la sopravvivenza dell'animale per un periodo più lungo. I cibi che massimizzano i depositi di grasso corporeo sono quelli ricchi di zuccheri e grassi. Si può, pertanto, ipotizzare che questo vantaggio evolutivo stia alla base delle diffuse preferenze per i cibi dolci e ad alto contenuto di grassi. Tuttavia, le attuali condizioni ambientali in cui l'uomo si trova a vivere nelle culture occidentali e nei paesi industrializzati, non sono caratterizzate da carenza di risorse alimentari, bensì dalla facilità di accesso al cibo altamente "palatabile". In queste condizioni, la tendenza ad attuare comportamenti iperfagici diventa un fattore di rischio per l'aumento di peso.

Di seguito verranno presentati i fattori psicologici che la letteratura scientifica mostra avere maggiore rilievo nella modulazione del comportamento alimentare che, a sua volta, influisce sul peso corporeo.

4.1.1 Abitudini e comportamenti alimentari condivise dal gruppo sociale di riferimento

Rehkopf *et al.* (2011) hanno esaminato longitudinalmente 2150 ragazze adolescenti per valutare quali fossero i più importanti predittori di cambiamento nei percentili del peso fra 9 e 19 anni, evidenziando che fra le variabili misurate a 9 anni, quelle che predicevano significativamente l'aumento di peso e l'obesità a 19 anni erano lo status socio-economico familiare più basso, il maggiore senso di inefficacia personale e l'etnia. Status socio-economico familiare ed etnia

rimandano non solo a differenze di tipo genetico o comunque innato, ma anche a variabili come le abitudini alimentari condivise dal nucleo familiare e specifiche delle culture. Suggestiscono, inoltre, che l'ambiente sociale di riferimento (la famiglia nel caso dei bambini e il gruppo dei pari nel caso degli adolescenti e dei giovani adulti) possa influire sul bilancio energetico e sulla probabilità di sviluppare stili alimentari disfunzionali e sbilanciati o verso l'introito eccessivo (sovrappeso e obesità e condizioni psicopatologiche come il Binge Eating Disorder e la Bulimia Nervosa) o verso l'introito eccessivamente limitato associato o meno con un dispendio eccessivo (eccessiva restrizione alimentare ed Anoressia Nervosa). In effetti, una rassegna (Salvy *et al.*, 2012) evidenzia che il comportamento alimentare e la quantità di calorie assunte da bambini e adolescenti sono influenzati dal gruppo di riferimento e dagli altri significativi (in particolare la famiglia e i pari) attraverso i seguenti meccanismi:

- **Effetto della facilitazione sociale:** ovvero di come la presenza degli altri aumenti il comportamento target. Nel caso dell'alimentazione, studi ormai classici (De Castro, 1994) dimostrano che in presenza degli altri la quantità di cibo assunto è maggiore. Inoltre questo accade in presenza di altri familiari (parenti o amici), ma accade l'opposto in presenza di altri non familiari (persone sconosciute).
- **Effetto di modeling:** il concetto di *modeling* fa riferimento al contesto delle teorie sociali-cognitive di Bandura (1977). Il termine indica un insieme di processi cognitivi attraverso i quali le persone costruiscono i propri atteggiamenti e regolano i propri comportamenti osservando ed imitando il comportamento degli altri. Generalmente viene imitato un comportamento rinforzato o che si associ al successo. Attraverso questo processo i bambini apprendono uno stile alimentare osservando ed imitando lo stile alimentare dei propri genitori o dei propri pari. Numerose prove empiriche dimostrano che, in presenza di altri significativi le persone assumono una maggiore quantità di cibo, indipendentemente dallo status nutrizionale. In altri termini questo accade sia nelle persone normopeso che nelle persone sovrappeso e obese, sebbene l'effetto possa essere maggiore nelle persone (almeno nei bambini) in sovrappeso (Bevelander *et al.*, 2012).
- **Effetto delle norme sociali condivise:** secondo Herman *et al.*, (2003), in presenza di cibi "palatabili" e in assenza di altri vincoli le persone cercano di assumere ampie quantità di cibo; la presenza degli altri costituisce un vincolo e fornisce una regola circa quale sia la quantità di cibo appropriata. Pertanto è a questa norma sociale che ci si rifà in presenza di altri per regolare il proprio comportamento e quindi per smettere di mangiare o continuare a mangiare a seconda di cosa si ritiene sia appropriato.
- **Effetto dell'esposizione a stimoli alimentari attraverso i media:** Il comportamento "consumatorio" può essere attivato non solo da stimoli interni (p.e. la sensazione di fame, l'aumento della grelina, la riduzione della leptina, il calo degli zuccheri in circolo ecc) ma anche dagli stimoli alimentari cui siamo continuamente esposti nelle società occidentali attraverso i media e gli altri strumenti promozionali (p.e. cartelli pubblicitari, distributori automatici, ecc)

La vista, l'odore, il gusto o semplicemente il pensiero del cibo favoriscono la produzione di saliva, l'attivazione dei circuiti cerebrali della ricompensa e l'assunzione di cibo soprattutto

nelle persone caratterizzate da “*Restrictive Eating*” (alimentazione restrittiva) o da “*External Eating*” (alimentazione regolata da stimoli esterni), come dimostrano i risultati di studi recenti (p.e. Kemps et al., 2016). I concetti di *Restrictive Eating* e di *External Eating* sono descritti nei paragrafi seguenti.

4.1.2 Ruolo della restrizione alimentare

La restrizione alimentare (o *Restrictive Eating*), che non va confusa con l’adozione di un regime alimentare di tipo ipocalorico per perdere peso in eccesso (*dieting* nel linguaggio anglosassone), è caratterizzata da uno sforzo cognitivo attivo di resistenza nei confronti del desiderio di cibo. I primi a introdurre questa denominazione sono stati Herman e Mack (1975), nell’ambito della teoria sulla restrizione-disinibizione. Questa teoria prevede che la persona con *Restrictive Eating* sia costantemente preoccupata di cosa mangia e quanto mangia e sia costantemente protesa, al fine di dimagrire o non ingrassare, a limitare l’introito calorico e ad evitare alcuni specifici cibi (i cosiddetti cibi tabù), considerati ipercalorici. Alcuni eventi (p.e. la percezione di aver infranto un tabù, la percezione di avere mangiato troppo o più del voluto, l’esperienza di emozioni, in particolare negative) sono capaci di interrompere questo rigido controllo cognitivo e innescare l’episodio di iperalimentazione. Si riconosce facilmente in questo gruppo di persone uno “schema di pensiero dicotomico” che prevede un’alternanza di eccessi e privazioni: in alcuni periodi la persona riesce a tenere sotto controllo la quantità di cibo ingerita, ma appena devia dal percorso intrapreso si lascia andare all’altro eccesso (Apfeldorfer, 1991).

Il *Restrictive Eating* si associa effettivamente a un minore introito calorico (Anschutz et al., 2009; Brogan e Hevey, 2013) mentre il ruolo della disinibizione è ancora dibattuto. E’ riportato, invece, che la tendenza a basare il proprio comportamento alimentare sulle caratteristiche sensoriali del cibo (il gusto, l’odore, ecc) nonché sulla sua disponibilità, chiamata da autori come Schachter e Gross (1968) *External Eating*, si associa ad un maggiore introito calorico (Anschutz et al., 2009).

È possibile che i *Restrictive Eaters* mostrino una disinibizione alimentare in presenza di stati affettivi negativi, come descritto nel paragrafo successivo. Se a breve termine il *Restrictive Eating* si associa a minore introito calorico, sembra che gli effetti a lungo termine siano, invece, opposti. Gli studi longitudinali disponibili sono ancora pochi e contraddittori. Per esempio de Lauzon-Guillain et al. (2006) non hanno riscontrato prove che la restrizione alimentare iniziale predica cambiamenti nel peso a distanza di due anni. Al contrario, Chaput et al. (2009) dimostrano che le persone che inizialmente adottavano un regime alimentare di tipo restrittivo, a distanza di 6 anni avevano una maggiore probabilità di aumentare di peso e sviluppare obesità. Risultati simili sono riportati da Sung et al. (2009) in uno studio con un follow-up a 4 anni. Se si tiene conto del genere, gli effetti a lungo termine della restrizione alimentare diventano più chiari: due studi longitudinali (Drapeau et al., 2003; Klesges et al., 1992) coerentemente dimostrano che la restrizione alimentare nelle donne si associa ad aumento di peso al follow-up (rispettivamente di 6 e 1 anno), mentre negli uomini o non si associa affatto con l’aumento di peso (Klesges et al., 1992) oppure si associa negativamente con l’aumento di peso (Drapeau et al., 2003). Inoltre, anche Van Strien et al., (2014) dimostrano che la restrizione alimentare

predice un aumento dell' IMC dopo 3 anni nelle femmine ma non nei maschi. Accanto alla restrizione, un'altra variabile che predice l'aumento dell'IMC, sempre nelle femmine, è la preoccupazione per la dieta. Al contrario, le fluttuazioni del peso (misurate attraverso l'apposita scala di un questionario) predicono un aumento dell'IMC sia nei maschi che nelle femmine. Nel loro insieme questi risultati potrebbero suggerire che l'associazione fra restrizione e preoccupazione eccessiva di ingrassare siano alla base dell'aumento di peso nelle donne. Inoltre, tutti gli studi longitudinali qui citati dimostrano chiaramente che, se a breve termine l'adozione di comportamenti alimentari di tipo restrittivo si associa alla riduzione dell'introito calorico e pertanto potrebbe essere considerata un fattore protettivo nei confronti dell'aumento di peso, a lungo termine questi comportamenti si rivelano disfunzionali nelle donne in quanto sembrano determinare o favorire l'effetto opposto. Senza contare che la restrizione alimentare si associa con un maggiore rischio di sviluppare disturbi alimentari come l'Anoressia Nervosa, la Bulimia Nervosa e il Binge Eating Disorder (Kansi et al., 2005; Neumark-Sztainer et al., 2006).

4.1.3 Ruolo delle emozioni e delle variazioni transitorie del tono dell'umore

Prima di descrivere che relazione c'è fra emozioni o variazioni del tono dell'umore e comportamento alimentare, occorre introdurre la distinzione fra emozioni e umore. Le emozioni sono processi di breve durata, innescati da specifici stimoli esterni o interni (*trigger*) e caratterizzati da una valenza, cioè differenziate soggettivamente lungo una scala di piacevolezza-spiacevolezza. Le emozioni hanno una durata temporale limitata (Lombardo, 2011). Secondo Ekman (1992), per esempio, un'emozione non dura più di pochi secondi e, nel caso in cui proviamo un'emozione per un tempo più lungo si tratta o di esperienze affettive di altro tipo (p.e. umore) o del risultato della somma di più emozioni che si succedono nel tempo, ciascuna innescata da uno specifico trigger (non, quindi, un'esperienza singola). Anche l'umore è una condizione transitoria dell'organismo connotata affettivamente e differenziabile lungo una scala di piacevolezza (umore eutimico) - spiacevolezza (umore distimico) ma, al contrario delle emozioni, l'umore è uno stato più duraturo, generalmente, non generato da uno specifico evento-stimolo (Gross e Thompson, 2007). Normalmente l'umore fluttua in risposta a fattori endogeni come i cambiamenti ormonali o in risposta all'azione regolatoria/modulatoria dall'attività di alcune strutture cerebrali (in particolare il sistema limbico e lobo frontale). Le sue fluttuazioni sono associate a oscillazioni del senso di energia e delle principali funzioni mentali (in particolare la memoria) che ne risultano, generalmente, degradate. Solo in minima parte l'umore influenza le azioni, al contrario delle emozioni che, invece, tipicamente generano dei comportamenti finalizzati come comportamenti appetitivi, avvicinamento allo stimolo trigger, allontanamento dallo stimolo trigger, attacco, fuga, ecc. (Gross e Thompson, 2007). Di seguito sarà usato il termine "affettività" (negativa o positiva) per indicare una categoria generale che include sia l'umore che le emozioni mentre si useranno i termini "emozioni" e "umore" per indicare i concetti specifici qui definiti.

Le teorie classiche (Bruch, 1973; Kaplan e Kaplan, 1957) hanno usato l'affettività per spiegare l'iperalimentazione nelle persone con obesità. Secondo queste teorie l'emozione agirebbe come antecedente o come trigger (attivatore) delle abbuffate. Alternativamente, le persone con pro-

blemi di obesità userebbero il cibo come strategia di coping per regolare le emozioni negative. I meccanismi attraverso i quali si ipotizzava che l'introito di cibo riducesse le emozioni negative non erano completamente noti ma si riteneva che, molto probabilmente, quest'azione passasse attraverso due processi: uno fisiologico ed uno comportamentale. Il processo fisiologico indicava riguardava il metabolismo della serotonina: poiché carboidrati e proteine favoriscono la sintesi della serotonina, questa, a sua volta, determinava la riduzione dell'intensità delle emozioni negative. Dal punto di vista comportamentale si ipotizzava che una precedente associazione tra una situazione piacevole e non ansiogena con l'alimentazione aumentava la probabilità che in seguito la persona ricorresse più facilmente al cibo per alleviare le emozioni, secondo un classico meccanismo di apprendimento per associazione Stimolo-Risposta e Risposta-Rinforzo. Kaplan e Kaplan (1957), in particolare, hanno ipotizzato che ci sia un'incompatibilità fisiologica tra l'atto del mangiare e la paura o l'ansia e che durante l'alimentazione queste emozioni vengano temporaneamente alleviate. Gli obesi non riescono a distinguere tra fame e ansia perché hanno imparato a mangiare in risposta all'ansia così come in risposta alla fame. Si deve a Hilde Bruch (1973) una variante di questa teoria. Secondo l'autrice, l'esperienza della "fame" non è innata, ma è necessario l'apprendimento per organizzarla in un pattern comportamentale. Nel caso della persona sovrappeso o obesa il processo esperienziale ed interpersonale relativo alla soddisfazione dei bisogni corporei e nutrizionali non ha comportato un adeguato apprendimento di cosa distingue le sensazioni corporee di fame, tensione e collera. Esperienze precoci inadeguate e confuse hanno interferito con la capacità di riconoscere la fame e la sazietà con l'abilità di differenziarla da altri segnali di malessere, che non hanno niente a che fare con la privazione di cibo, come gli stati di tensione emozionale. In effetti, i risultati di alcuni studi anche recenti, evidenziano che l'alimentazione viene usata dalle persone con disturbi dell'alimentazione come regolatore degli stati affettivi (Evers *et al.*, 2010a; Evers *et al.*, 2010b), in particolare come mezzo per evitare o inibire l'esperienza emozionale (Schmidt e Treasure, 2006). Tuttavia, queste prime teorie hanno alcuni limiti fra i quali il fatto di applicare un modello che potrebbe essere appropriato nel caso del *Binge Eating Disorder* a tutti i casi di obesità; inoltre, assumono che la relazione fra emozioni ed alimentazione vada sempre nella stessa direzione, ovvero che le emozioni determinino la tendenza a sovra-alimentarsi e che questa relazione sia di causa-effetto. Infine non c'è da trascurare, che i risultati empirici che dimostrano una relazione fra esperienza emozionale ed incremento del reale apporto calorico sono contraddittori, come dimostrano i risultati degli studi su *Emotional Eating* e apporto calorico.

Il termine *Emotional Eating* è stato proposto da Arnou *et al.* (1995) per indicare la tendenza a perdere il controllo sulla propria alimentazione in presenza di stati emozionali negativi. Gli *Emotional Eaters* presentano IMC più alto rispetto ai *Non Emotional Eaters* (Konttinen *et al.*, 2010), ma la relazione fra *Emotional Eating* ed effettivo introito calorico misurato in test di laboratorio è talvolta contraddittoria. Alcuni autori, per esempio, riscontrano che l'*Emotional Eating* predice sia l'introito calorico auto-riferito (Konttinen *et al.*, 2010) sia l'effettivo introito calorico (Kuijers e Boyce, 2012), mentre altri non riscontrano questa relazione (Brogan e Hevey, 2013). E' possibile che, alla base della contraddittorietà dei risultati vi sia il fatto che la relazione fra emozioni e alimentazione è complessa e può interagire con lo status nutrizionale e le abitudini alimentari. Adriaanse *et al.* (2011), per esempio, hanno dimostrato che in donne normopeso l'introito calorico ed il consumo di snack è predetto dall'abitudine e dalla restrizio-

ne alimentare e non dall'*Emotional Eating*. Mentre, persone in sovrappeso motivate a perdere peso, che riportano punteggi alti in scale che misurano l'affettività negativa, presentano episodi di sovra-alimentazione quando vengono sperimentalmente indotte emozioni negative ed esposizione a cibi "palatabili" ed ipercalorici (Jansen *et al.*, 2008). Inoltre, come suggerisce Macht (2008), le emozioni con arousal o intensità moderati potrebbero influenzare il comportamento alimentare in funzione dei comportamenti e delle abitudini precedenti: nei *Restrained Eaters* le emozioni positive e negative potrebbero incrementare l'introito di cibo a causa dell'indebolimento del controllo cognitivo; negli *Emotional Eaters* le emozioni negative potrebbero favorire il consumo di dolci e cibi ipercalorici. Le conseguenze delle emozioni positive negli *Emotional Eaters* sono state meno studiate e i risultati degli studi recenti sono contraddittori: alcuni studi (Turner *et al.*, 2010) trovano che le emozioni positive non alterano il comportamento alimentare e l'introito calorico negli *Emotional Eaters*, mentre altri (Bongers *et al.*, 2013) trovano un aumento del consumo di cibo dopo induzione di emozioni positive confrontate con le condizioni emotivamente neutre.

Per quanto riguarda le persone normopeso che non hanno problemi con il cibo, l'effetto delle emozioni potrebbe essere, secondo Macht (2008), diverso a seconda del tipo di emozione sperimentata. A questo riguardo, studi precedenti condotti dallo stesso autore (Macht *et al.*, 2002) dimostrano che la tristezza riduce la gradevolezza del cibo e la motivazione a mangiare, mentre l'allegria le aumenta. Inoltre, Koball *et al.* (2012) dimostrano che un gruppo di persone leggermente sovrappeso riferisce di mangiare di più prevalentemente in condizioni di noia che non in risposta ad altre emozioni. Anche in questo caso, però, lo studio della relazione fra emozioni e introito calorico merita ulteriori approfondimenti.

4.2 SONNO ED OBESITÀ

L'aumento della prevalenza dell'obesità osservata negli ultimi decenni in tutti i paesi occidentali, ha portato i ricercatori a studiare alcuni fattori di rischio modificabili, sui quali intervenire a scopo preventivo. Parallelamente alla crescita dell'obesità, nelle società occidentali si è assistito ad una sistematica riduzione di almeno un'ora della durata del sonno media in quasi tutte le fasce d'età (e.g. Akerstedt e Nilsson, 2003; Matricciani *et al.*, 2012). Per esempio si stima che nel 1910 un adolescente medio dormisse 9.1 ore per notte (Terman, Hocking, 1913) mentre nel 1994 la durata media del sonno degli adolescenti si sia ridotta fino a 7.4 ore per notte (Wolfson e Carskadon, 1998), a fronte di un bisogno medio di sonno per quella fascia d'età di circa 10 ore (e.g. Carskadon e Acebo, 2002). Le cause principali di questa massiccia riduzione della quantità e della qualità del sonno sembrano essere ragionevolmente gli attuali stili di vita, che lasciano sempre meno tempo al sonno o che includono comportamenti disfunzionali per il sonno quali l'abuso di caffè e bevande caffeinate o l'uso di tecnologie (telefonini, tablet, ecc) fino a tarda notte (e.g. Chaput *et al.*, 2010). Il fatto che una delle ragioni principali di questa riduzione della quantità e qualità media del sonno sia comportamentale e quindi modificabile, rende il sonno un potenziale candidato per azioni di prevenzione dell'obesità.

Studi trasversali e rassegne sistematiche della letteratura epidemiologica evidenziano che un sonno di peggiore qualità o di breve durata si associa ad obesità sia nei bambini (e.g. Liu *et*

al., 2012; Magee et al., 2012; Chaput, 2016) che negli adulti (e.g. Lauderdale et al., 2007; Patel et al., 2007). Inoltre, una meta-analisi (Cappuccio et al., 2008) evidenzia che i bambini con sonno scarso o disturbato hanno circa il doppio di probabilità di presentare anche obesità e gli adulti hanno una probabilità di 1,5 in più di essere obesi.

Nei bambini i risultati degli studi trasversali sono confermati anche dagli studi longitudinali e la relazione evidenziata è coerentemente confermata anche in tutte le rassegne sistematiche e meta-analisi, al contrario di quanto accade a partire dall'adolescenza e fino all'età adulta (e.g. Guidolin & Gradisar, 2012; Marshall et al., 2010; Lombardo, 2015).

Una rassegna sistematica (Magee e Hale, 2013) ha preso in esame venti studi longitudinali sull'argomento, pubblicati fra Ottobre 2004 e Ottobre 2010, evidenziando anche in questo caso la coerenza nei risultati riportati sui bambini e l'incoerenza degli studi condotti sugli adulti. In particolare, 4 degli studi esaminati hanno trovato un'associazione positiva e significativa fra sonno di breve durata e aumento di peso; 4 studi hanno trovato che un aumento di peso si associa sia a sonno di breve durata sia a un sonno eccessivamente lungo; 5 studi, di cui uno che adotta misure obiettive di qualità e durata di sonno, non riportano alcuna associazione fra qualità e/o durata del sonno e aumento di peso o obesità. Inoltre, la relazione fra sonno scarso o di cattiva qualità e obesità sembra più forte nei maschi rispetto alle femmine (e.g. Storfer-Isser et al., 2011; Knutson, 2005).

Fra le spiegazioni possibili dell'incoerenza nei risultati della letteratura epidemiologica si possono citare le seguenti:

1. negli adulti la relazione potrebbe essere non lineare ed avere forma ad U ovvero: potrebbe esistere una durata ottimale del sonno (collocata fra le 7 e le 8 ore di sonno in media per la maggior parte delle persone) che si associa a benessere mentre il rischio di obesità potrebbe aumentare per durate del sonno maggiori o minori di questa durata ottimale (p.e. Hairstone et al., 2010; Marshall et al., 2008).
2. Il bisogno di sonno si riduce con l'età e pertanto i rischi associati alla deprivazione di sonno potrebbero variare di conseguenza: i bambini hanno bisogno di un numero maggiore di ore di sonno e quindi sottrarre sonno ha conseguenze gravi sul metabolismo; al contrario, negli adulti, per i quali il bisogno di sonno è minore, il metabolismo potrebbe essere influenzato prevalentemente da altri fattori e non più in modo così importante dalla qualità o dalla quantità del sonno.

La possibilità di generalizzare i risultati degli studi epidemiologici è limitata dal fatto che la maggior parte di essi:

- adotta disegni trasversali
- fa riferimento a un sonno di cattiva qualità o durata, indicato come "poor sleep" ma la cui definizione risulta molto eterogenea sia sul piano concettuale (p.e. talvolta facendo riferimento alla durata e ritenendo poor sleep un sonno di durata compresa fra 2 a 4 ore per notte nell'adulto o minore di 11 ore per notte nei bambini di 5 anni, talvolta facendo riferimento ad altri indici qualitativi) sia sul piano operativo (p.e. uso di questionari differenti, non necessariamente validi ed affidabili, raro o quasi completamente assente uso di misure obiettive come la poligrafia notturna o le registrazioni attigrafiche)

- presenta ampie differenze nella valutazione dell'obesità (p.e. self-report vs accertamento obiettivo, obesità vs aumento di peso, ecc)

Le informazioni che derivano dalla ricerca sperimentale su questi temi, invece, sono molto più coerenti. Dopo il “seminal study” di Spiegel et al. (2004), molti studi sperimentali sono seguiti, i cui risultati riportano una relazione sistematica fra deprivazione di sonno parziale (p.e. 4 ore di sonno) acuta (1, 2 o 6 notti consecutive) e aumento del senso di fame, alterato metabolismo dei carboidrati, riduzione dei livelli di leptina, aumento dei livelli di grelina (e.g. Omisade et al., 2010; Schmid et al., 2008; Spiegel et al., 2004) ovvero degli ormoni responsabili rispettivamente del senso di sazietà e del senso di fame.

Questa letteratura permette anche di ipotizzare quali siano i meccanismi alla base della relazione fra obesità e sonno (e.g. Knutson 2012):

1. alterato metabolismo del glucosio: a conferma di ciò Knutson (2012) riporta prove del fatto che la deprivazione di sonno determina aumento dell'attivazione della porzione simpatica del sistema nervoso autonomo, aumento della produzione di GH e del cortisolo, ridotta utilizzazione del glucosio da parte del cervello;
2. alterazioni del comportamento alimentare: a conferma di ciò Knutson (2012) riporta prove del fatto che la deprivazione di sonno determina riduzione della leptina, aumento della grelina, aumento del tempo disponibile per mangiare, aumento della quantità di cibo assunto (in particolare di grassi e carboidrati); inoltre, anche se al momento non sono disponibili prove certe, anche la spesa energetica potrebbe essere ridotta (minore attività fisica).

Chapman e colleghi (2012) hanno condotto una meta-analisi valutando gli effetti prodotti da 3 fattori relativi allo stile di vita potenzialmente associati all'obesità ovvero l'assunzione di alcolici, la deprivazione di sonno e il tempo trascorso guardando la TV. Gli studi presi in rassegna valutavano attraverso disegni sperimentali le conseguenze della manipolazione di queste variabili sull'introito calorico in ad libitum tests. I risultati hanno evidenziato che tutte queste variabili predicono un aumento dell'introito calorico. In particolare, il consumo di alcolici è il fattore che produce un effetto più ampio (Cohen's $d = 1.03$ effetto grande), seguono la deprivazione di sonno (Cohen's $d = 0.49$ effetto medio) e il tempo trascorso davanti alla TV (Cohen's $d = 0.2$, effetto piccolo). Sebbene gli studi sperimentali abbiano prodotto risultati molto coerenti, la conclusione deve ancora essere tratta con cautela perché anche in questo caso identificabili alcune limitazioni. In particolare:

- Generalmente le manipolazioni sperimentali comportano una deprivazione drastica di sonno (circa 5 ore per notte) per un tempo limitato (da 2 a 6 notti) e pertanto nulla sappiamo riguardo cosa accade per deprivazioni di sonno spontanee che tipicamente sono di minore entità ma più croniche.
- Generalmente i partecipanti trascorrono il loro tempo di veglia in condizioni controllate e quindi anche la veglia è influenzata da condizioni ambientali innaturali; pertanto non sappiamo come le persone si comporterebbero in condizioni diurne non controllate e spontanee.

SINTESI

- L'ambiente sociale di riferimento (la famiglia nel caso dei bambini e il gruppo dei pari nel caso degli adolescenti e dei giovani adulti) può influire sul bilancio energetico e sulla probabilità di sviluppare Anoressia Nervosa, Binge Eating Disorder e Bulimia Nervosa.
- In presenza di persone familiari (famigliari, amici, conoscenti) la quantità di cibo assunto è maggiore, ma accade l'opposto in presenza di altri non familiari (persone sconosciute) (Effetto della facilitazione sociale).
- Le persone costruiscono i propri atteggiamenti e regolano i propri comportamenti osservando ed imitando il comportamento degli altri, i bambini apprendono uno stile alimentare osservando ed imitando lo stile alimentare dei propri genitori o dei propri pari (Effetto di modeling).
- In presenza di cibi "palatabili" le persone cercano di assumere ampie quantità di cibo; la presenza degli altri costituisce un vincolo determina una regola del comportamento come smettere di mangiare o continuare a mangiare a seconda di cosa si ritiene sia appropriato (Effetto delle norme sociali condivise).
- La persona con Restrictive Eating è costantemente preoccupata di cosa mangia e quanto mangia ed è costantemente protesa a limitare l'introito calorico e ad evitare alcuni specifici cibi (i cosiddetti cibi tabù), considerati ipercalorici, al fine di dimagrire o non ingrassare.
- Le persone (in particolare le donne) che inizialmente adottano un regime alimentare di tipo restrittivo, a distanza di anni hanno una maggiore probabilità di aumentare di peso e sviluppare obesità.
- La restrizione alimentare si associa ad un maggiore rischio di sviluppare disturbi alimentari come l'Anoressia Nervosa, la Bulimia Nervosa e il Binge Eating Disorder.
- La tendenza a basare il proprio comportamento alimentare sulle caratteristiche sensoriali del cibo (il gusto, l'odore, ecc) nonché sulla sua disponibilità, chiamata External Eating, si associa ad un maggiore introito calorico.
- I comportamenti alimentari possono essere influenzati dagli stati emozionali. Negli individui Restrained Eaters le emozioni positive e negative potrebbero incrementare l'introito di cibo a causa dell'indebolimento del controllo cognitivo. Negli individui Emotional Eaters le emozioni negative potrebbero favorire il consumo di dolci e cibi ipercalorici. Nelle persone normopeso che non hanno problemi con il cibo, l'effetto delle emozioni potrebbe essere diverso a seconda del tipo di emozione sperimentata: la tristezza tende a ridurre la gradevolezza del cibo e la motivazione a mangiare, mentre l'allegria tende ad aumentarle.
- Nei bambini la scarsa qualità e durata del sonno sono in relazione con un maggiore indice di massa corporea.

- Negli adolescenti e negli adulti la relazione fra scarsa qualità/durata del sonno e obesità sembra essere maggiormente presente nei maschi e potrebbe esistere una durata ideale del sonno (collocata fra le 7 e le 8 ore di sonno in media per la maggior parte delle persone) che si associa a benessere. Il rischio di obesità potrebbe aumentare per durate del sonno maggiori o minori di questa durata ottimale. Sono necessari altri studi per chiarire il ruolo della qualità e della durata del sonno sullo status nutrizionale e sul comportamento alimentare.

4.3 DETERMINANTI GENETICI

L'obesità è una condizione complessa con una comprovata base genetica, che richiede però una rilevante influenza ambientale "obesogenica" per manifestarsi. Il drive genetico è potenziale, e porta in dote una maggiore capacità di accumulare tessuto adiposo e/o un comportamento alimentare iperfagico, ma si può esprimere solo in un ambiente ad alta disponibilità alimentare o che favorisca la sedentarietà.

Già Neel negli anni 60 (Neel, 1962) ipotizzava un 'thrifty gene' (gene del risparmio). I geni che predispongono all'obesità sarebbero vantaggiosi nelle popolazioni che vivono in ambienti penalizzati da frequenti carestie: se si è capaci di risparmiare calorie e di accumulare più grasso di riserva, si sopravvive più facilmente in condizioni di ridotta disponibilità alimentare. All'opposto oggi la civiltà occidentale rende facile l'accesso al cibo e facilita la sedentarietà: chi indossa geni del risparmio nell'odierno ambiente risponde non con un modesto progressivo incremento ponderale, ma con una rilevante obesità. Gli studi classici degli anni 70 sugli indiani Americani Pima –prima ingrassati e poi diventati diabetici virando in due decenni verso uno stile di vita occidentalizzato e i più recenti studi che hanno evidenziato obesità sproporzionata negli afro-americani e negli ispanici-americani rispetto ai Caucasici confermerebbero questa tesi (Diamond, 2003).

Gli studi di gemellologia hanno evidenziato che gemelli identici sono solo raramente discordanti per adiposità, e che una larga parte del grasso corporeo (40 ed il 70%) è ereditato. Studi di correlazione genitori-figli che hanno valutato l'IMC (*indice di massa corporea*) confrontando sia genitori adottivi che genitori biologici hanno evidenziato che l'IMC dei bambini è sempre più fortemente correlato con l'IMC dei loro genitori biologici rispetto a quelli adottivi. (Wilding, 2012; Frayling, 2012).

Gli studi biologici hanno identificato almeno 50 regioni del genoma umano correlate all'obesità ed oltre 250 geni che quando mutati causano una alterazione del peso corporeo (Speliotes *et al.*, 2010).

In clinica sono note *forme sindromiche di obesità*, (Bell, 2005) rare sindromi causate da difetti genetici o anomalie autosomiche o legate al cromosoma X, e caratterizzate da obesità. La maggior parte dei pazienti presenta ritardo mentale e iperfagia. La sindrome di *Prader-Willi (PWS)* è la più frequente (1 su 25.000 nascite) ha trasmissione autosomica dominante ed è caratterizzata da obesità, iperfagia, ipotonia muscolare, ritardo mentale, bassa statura e ipogonadismo ipogonadotropo. È dovuta ad anomalie della regione critica del cromosoma 15 (15q11-q13) per

mancata espressione dei geni paterni. Lo Pseudoipoparatiroidismo tipo 1A (PHP 1a) o *sindrome di Albright*, è dovuto a una mutazione trasmessa per via materna in GNAS1, che codifica la subunità alfa della proteina Gs nel cromosoma 20. Presenta resistenza ormonale multipla con ipotiroidismo, ipogonadismo, ritardo mentale facies tonda, bassa statura, obesità, brachidattilia, (osteoma cutis), difetti olfattivi. Poiché la proteina Gs è ubiquitaria e la sua attività è ridotta in tutti i tessuti, vi è un deficit di risposta non solo dell'ormone paratiroideo (PTH) ma poliormonale verso i recettori accoppiati alle proteine G. Il comportamento alimentare anomalo in pazienti Albright potrebbe essere dovuto alla espressione anomala della proteina Gs all'interno del circuito ipotalamico che controlla l'equilibrio energetico, dove sono coinvolti molti recettori accoppiati alle proteine G (Spiegel 2004). La *sindrome di Bardet-Biedl (BBS)*, autosomica recessiva o su base triallelica, è caratterizzata da retinite pigmentosa, polidattilia, difficoltà di apprendimento, ipogonadismo nei maschi, anomalie renali e obesità precoce nei primi anni di vita. Viene considerata una ciliopatia, essendo implicati i geni coinvolti nella funzione delle ciglia. L'elevata penetranza del fenotipo dell'obesità in pazienti suggerisce che le proteine ciliari svolgono un ruolo importante nel bilancio energetico e nella regolazione del peso corporeo, inducendo probabilmente leptino-resistenza nei neuroni ipotalamici leptino-sensibili (Norann 2009).

Esistono singole mutazioni che causano obesità (*obesità genetiche non sindromiche ad eredità mendeliana*) e queste forme di obesità monogeniche in genere sono molto rare, gravi e di esordio in età pediatrica. Sono stati isolati i geni che codificano la leptina ed il recettore della leptina (LEPR), la carbossipeptidasi E coinvolta nella sintesi dell'insulina e di alcuni pro-neuropeptidi ipotalamici (la neurtensina e l'ormone concentrante la melanina) ed in grado di inibire l'assunzione di cibo, la Agouti-related peptide (AgRP) un neuropeptide prodotto nel cervello con azione regolatoria dell'appetito e con potente azione oressizzante. Tecniche di manipolazione genetica mirata hanno anche stabilito il ruolo chiave di molecole come il recettore melanocortina 4 (MC4R). Il deficit di MC4R rappresenta uno dei più comuni tipi di obesità monogenica finora identificati è presente nel 1-6% dei soggetti obesi di diverse etnie, con una prevalenza maggiore nei casi più gravi. Sono stati identificati pochi pazienti con deficit di pro-ormone convertasi 1 e di Pro-opiomelanocortina (POMC) il cui gene è localizzato sul cromosoma 2p23.3 ed è espresso sul lobo anteriore ed intermedio della ipofisi, con fenotipo di obesità per un'eccessiva assunzione di energia rispetto al dispendio energetico. In grande evidenza il gene FTO (Fat mass and obesity-associated) localizzato sul cromosoma 16 codificante un enzima diossigenasi. Alcune varianti del gene FTO sembrano essere fortemente correlate con l'obesità. L'aplotipo a rischio mutato è stato indicato come uno dei principali protagonisti genetici dell'obesità nell'uomo, essendo responsabile di una percentuale di rischio almeno del 22% per l'obesità comune (Frayling et al., 2007).

L'obesità comune è comunque poligenica, un interplay complesso tra più geni ed un ambiente facilitante: benché il contributo di ogni singolo gene possa sembrare non così rilevante -ad esempio il polimorfismo del gene con effetti ben noti sul peso corporeo, l'FTO, ha un impatto relativamente ridotto, circa 3 kg di peso in più per gli omozigoti per la variante associata con l'obesità, e circa 1,5 kg per eterozigoti- (Frayling et al., 2007), tuttavia l'insieme delle condizioni genetiche e ambientali può esprimere il fenotipo obeso. Il complesso interplay tra genetica e

comportamento alimentare è stato esplorato in diversi studi: da citare lo studio di coorte prospettico (Qi *et al.*, 2014) su più di 30.000 soggetti estratti dai database dell' Health Study Nurses, dell' Health Professionals Follow-up Study, e dal Women's Genome Health Study (WGHS). Si volevano valutare le interazioni tra predisposizione genetica all' obesità, misurata con score calcolato sul peso di 32 loci genetici associati ad elevato IMC, consumo di cibi fritti e IMC dei pazienti. Era evidente una interazione tra consumo di cibi fritti e score genetico. Inoltre l'associazione tra il consumo di cibi fritti totale e IMC elevato era più forte nei partecipanti con score genetico più elevato rispetto a quelli con un punteggio genetico più basso rischio. Uno studio analogo dello stesso gruppo (Qi *et al.*, 2012) analizzava sullo stesso vasto campione l'interazione tra lo stesso score genetico su 32 loci e l'assunzione di bevande zuccherate in relazione all'IMC. L'associazione genetica con l'IMC era più forte tra i partecipanti con una maggiore assunzione di bevande zuccherate che tra quelli con apporto basso. Per le stesse categorie di assunzione, i rischi relativi di incidenza di obesità per ogni incremento di 10 alleli di rischio erano rispettivamente 1,19, 1,67 e 5,06. L'associazione genetica con adiposità sembrava essere più pronunciata con una maggiore assunzione di bevande zuccherate.

SINTESI

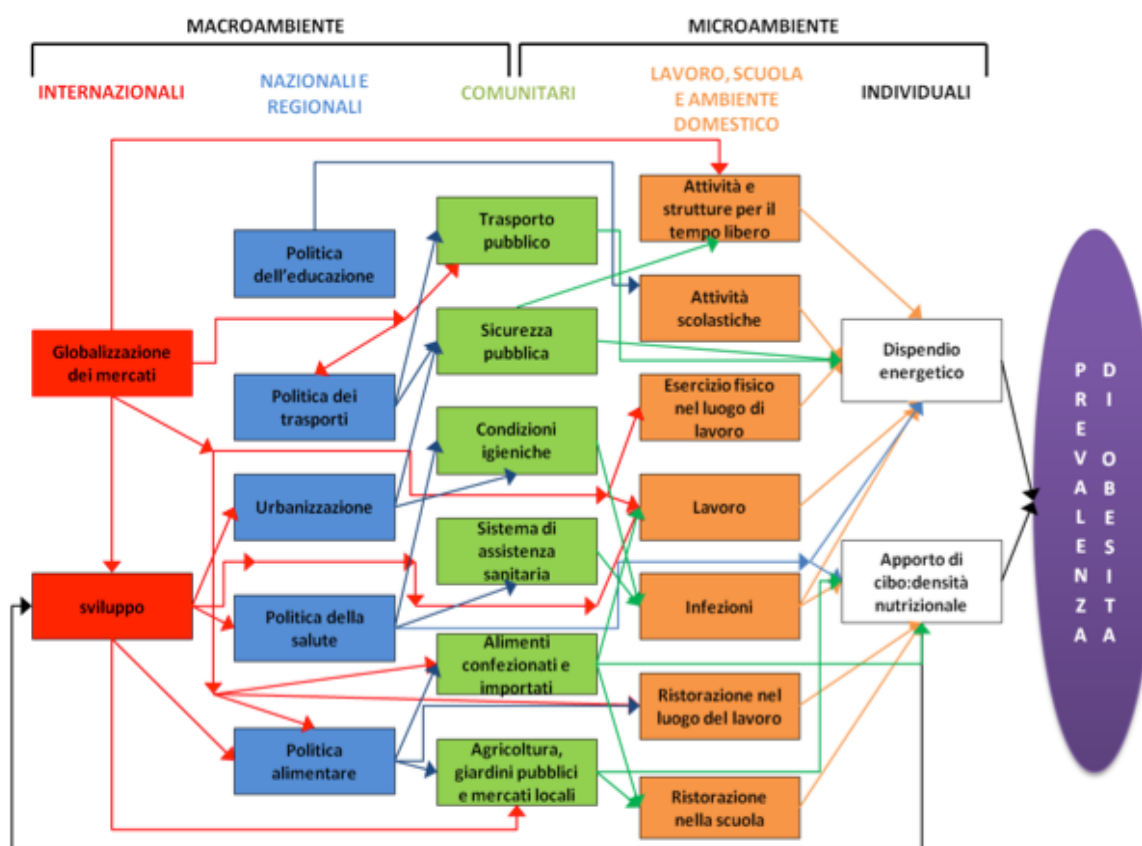
- L'obesità è una condizione complessa con una comprovata base genetica, che richiede però una rilevante influenza ambientale "obesogenica" per manifestarsi. Il drive genetico è potenziale, e porta in dote una maggiore capacità di accumulare tessuto adiposo e/o un comportamento alimentare iperfagico, ma si può esprimere solo in un ambiente ad alta disponibilità alimentare o che favorisca la sedentarietà.
- In clinica sono note forme sindromiche di obesità, rare sindromi causate da difetti genetici o anomalie autosomiche o legate al cromosoma X, e caratterizzate da obesità. La maggior parte dei pazienti presenta ritardo mentale e iperfagia.
- L' Obesità comune è poligenica, un interplay complesso tra più geni ed un ambiente facilitante: benché il contributo di ogni singolo gene possa sembrare non così rilevante (ad esempio il polimorfismo del gene con effetti ben noti sul peso corporeo, il gene FTO -Fat mass and obesity-associated, ha un impatto relativamente ridotto, circa 3 kg di peso in più per gli omozigoti per la variante associata con l'obesità, e circa 1,5 kg per gli eterozigoti) l'insieme delle condizioni genetiche e ambientali può esprimere il fenotipo obeso.

4.4 DETERMINANTI SOCIO-ECONOMICI-AMBIENTALI (AMBIENTE OBESOGENO)

La prevenzione all'obesità è una priorità della salute pubblica come conseguenza dell'aumentata incidenza a livello mondiale e delle malattie croniche ad essa associate. Anche se i fattori genetici possono essere alla base della propensione degli individui a diventare obesi, il

ritmo crescente che si osserva nella popolazione degli ultimi decenni punta verso cause soprattutto sociali e ambientali (Mackenbach *et al.*, 2014). Tali cause possono rappresentare fattori predisponenti all'aumento di peso e definiti "obesogeni". Un **ambiente obesogeno** è la *somma delle influenze che l'ambiente circostante, le opportunità e le condizioni di vita hanno sulla promozione dell'obesità negli individui e nelle popolazioni* (Swinburn *et al.*, 2002). I fattori che predispongono per l'ambiente obesogeno comprendono l'ambiente fisico (contesto urbanistico), il comportamento individuale (compresa l'assunzione di energia e la ridotta attività fisica) e l'ambiente socioculturale, così come anche la predisposizione biologica a un bilancio energetico positivo (Corsica *et al.*, 2011). Tali fattori possono essere determinati da una serie di cause, alcune delle quali si riflettono immediatamente in schemi comportamentali, mentre altre sono più remote e influenzano il contesto piuttosto che il comportamento stesso (Figura 1).

FIGURA 1. Politiche e processi sociali che influenzano direttamente e indirettamente la prevalenza dell'obesità. Modificato da: Kumanyika *et al* 2002



Negli ultimi 3 decenni, i cambiamenti ambientali hanno portato ad una riduzione dell'attività fisica attraverso innovazioni tecnologiche, come automobili, ascensori, scale mobili e telecomandi, che hanno un impatto cumulativo nella riduzione del dispendio energetico giornaliero. Allo stesso tempo, l'energia spesa in attività fisiche durante il tempo libero è diminuita, con

un incremento di attività più sedentarie come lo stare davanti al computer, TV, lettori DVD e videogiochi, riducendo ulteriormente la spesa energetica.

L'ambiente obesogeno è stato descritto in termini di “**micro-ambiente**” e “**macro-ambiente**” (Swinburn *et al.*, 1999). Gli individui interagiscono costantemente con il micro-ambiente, ovvero un luogo dove le persone si ritrovano per fini che possono coinvolgere la dieta e l'attività fisica, geograficamente distinti e relativamente piccoli; sono rappresentati da scuole, uffici, quartieri, case, negozi, aree ricreative, ect. Questi a loro volta sono influenzati dal macro-ambiente, ovvero un'industria, infrastruttura, servizio, sistema il quale influenza la dieta e l'attività fisica effettuata; è geograficamente più ampio, operando a livello regionale, nazionale ed internazionale. Ogni micro- o macro-ambiente può essere categorizzato in: fisico, economico, politico, o socio-culturale. Un esempio è rappresentato in Tabella 1.

TABELLA 1. Esempio di caratterizzazione dell'ambiente. Modificato da: Swinburn *et al.*, 1999

Tipologia								
Fisico			Economico		Politico		Socioculturale	
	dieta	attività fisica	dieta	attività fisica	dieta	attività fisica	dieta	attività fisica
Micro-ambiente	Mensa scolastica Presenza di distributori automatici nel luogo di lavoro	Strutture per lo sport e aree ricreative nel quartiere	Costo del cibo al dettaglio	Costo delle palestre	Politica nutrizionale nella scuola	Politica di educazione fisica a scuola	Genitori come modelli educativi	Cultura dell'educazione fisica a scuola
Macro-ambiente	Presenza di industrie alimentari Tecnologia alimentare	Presenza o meno di fermate per gli autobus Piste ciclabili	Costo di produzione e distribuzione del cibo	Investimenti per la realizzazione di piste ciclabili	Norme che regolano le industrie alimentari	Politiche di urbanizzazione della città	Pubblicità di prodotti alimentari	Divulgazione tramite mass media dell'attività fisica

L'ambiente “fisico” si riferisce a “*ciò che è disponibile*”. In relazione all'alimentazione, riguarda soprattutto la disponibilità di ristoranti, supermercati, distributori automatici di cibo e bevande, mense, ecc.; in riferimento all'attività fisica include la possibilità di partecipare ad attività durante il tempo libero, il lavoro oppure occasionalmente attraverso la disponibilità di piste ciclabili, l'illuminazione delle strade, il trasporto pubblico, le aree ricreative e sportive, i giardini, ecc. Una review del 2014 sull'associazione tra i fattori dell'ambiente fisico e il peso negli adulti (Mackenbach *et al.*, 2014), ha evidenziato come una grande accessibilità ai fast-food determini più facilmente scelte alimentari meno in linea con le raccomandazioni dietetiche. D'altro canto, la possibilità di partecipare ad attività fisiche spesso dipende dal contesto urbano: un quartiere è spesso descritto come ‘*praticabile*’ se possiede una rete stradale ben sviluppata, con buona disponibilità di percorsi, una buona illuminazione, giardini ed aree ricreative, strade a bassa velocità e destinazioni raggiungibili a piedi così da incentivare il movimento (Leslie *et al.*, 2007).

L'ambiente "economico" si riferisce ai costi relativi al cibo e all'attività fisica. Inerente al primo, le influenze maggiori sono quelle riguardanti la produzione, distribuzione e vendita alimentare attraverso differenti vie tra le quali gli incentivi e disincentivi monetari, politica del prezzo, sussidi, supporti finanziari per la promozione di programmi per la salute, acquisto di cibi sani ecc. A differenza della dieta, l'attività fisica può non necessariamente avere un costo diretto come i sussidi per l'iscrizione a circoli sportivi oppure investimenti per la costruzione di aree ricreative, piste ciclabili oppure attraverso il finanziamento di campagne per la comunicazione e promozione dell'attività motorie ecc. Nella maggior parte dei Paesi UE, l'obesità è più frequente tra le comunità caratterizzate da livelli inferiori di reddito, educazione e accesso all'assistenza. In soggetti con basso stato socio-economico che vivono in ambienti dove i determinanti dell'obesità descritti sono presenti in misura maggiore si evidenzia un consumo inferiore di frutta e verdura, tassi ridotti di allattamento al seno ed elevata assunzione di alimenti ad alta densità energetica. Inoltre, varie indagini mostrano che adulti e bambini di stato socio-economico inferiore tendono ad essere più sedentari di quelli di livello più alto, probabilmente per la minore disponibilità e accessibilità di strutture e attività, il tempo più limitato da destinare allo svago, scarse conoscenze ed atteggiamenti meno positivi nei confronti dei vantaggi dell'esercizio fisico (Dowler, 2001).

L'ambiente "politico" si riferisce alle leggi, regolamenti, norme e politiche istituzionali. Questi hanno una grande influenza sull'individuo e sul sistema. Le politiche relative all'alimentazione possono includere, a livello del microambiente, l'alimentazione a scuola e le norme che la regolano influenzando il cibo servito, la presenza/assenza di distributori di bibite, ecc; a livello del macro-ambiente si possono riferire alle politiche, leggi e regolamenti del governo o dell'industria alimentare determinando il tipo di etichette nutrizionali, l'uso di indicazioni salutari sui prodotti alimentari, la pubblicità di prodotti alimentari. Come la scuola anche la casa è un microambiente dove la famiglia attraverso la politica di acquisto e del consumo di cibo può determinare o meno "l'obesogenità" dell'ambiente. Riguardo l'attività fisica, la politica a livello di microambiente è difficile da determinare in quanto spesso e volentieri non è così evidente e formalizzato, come ad esempio "la politica" familiare sul tempo trascorso davanti la televisione. A livello del macro-ambiente può riferirsi alle politiche di pianificazione della città, le leggi, gli ordinamenti che danno priorità al trasporto attivo (come camminare o andare in bicicletta) a scapito dell'uso della automobili così da promuovere l'attività fisica. Un esempio può essere rappresentato dalla limitazione nel centro urbano al solo traffico pedonale o in bicicletta. È importante misurare l'ambiente politico perché può spesso portare a cambiamenti socioeconomici; gli obiettivi nutrizionali e le raccomandazioni adottate a livello paneuropeo, soprattutto quelle che riguardano zuccheri, grassi, alcol, frutta e verdura, potrebbero essere utilizzati per guidare le misure politiche che riguardano la produzione agricola, il commercio, la trasformazione, la vendita al dettaglio e il marketing (Branca *et al.*, 2007).

L'ambiente "socioculturale" si riferisce alle attitudini, le credenze e i valori delle società e comunità che risultano essere influenzate dal sesso, etnicità, età, tradizioni, religione, ecc. A livello di micro-ambiente può essere descritta come cultura, etica, "clima" di una scuola, quartiere o ufficio e sono rappresentate da diversi elementi, ad esempio nel caso della scuola, dal rapporto

insegnati e studenti e di come i primi possano essere dei modelli sani. I “modelli”, come gli atleti nello sport e le celebrità, hanno una forte influenza sull’ambiente socioculturale della società ed è per questo che sono spesso utilizzati nelle strategie di marketing così da determinare le scelte del consumatore. A livello di macro-ambiente sono soprattutto i mass media ad influenzare direttamente o indirettamente la società attraverso la pubblicità e il marketing. Continuamente siamo soggetti a messaggi sull’alimentazione numerose volte al giorno in una grande varietà di forme. Le aziende usano sofisticate strategie pubblicitarie e di marketing per i loro prodotti, soprattutto per i cibi processati (Lake *et al.*, 2006). Questo imponente marketing di alimenti ad alta densità calorica, è stato descritto come “probabile” fattore di rischio per l’obesità soprattutto nei bambini (Swinburn *et al.*, 2004). Si è osservato, infatti, una forte e significativa associazione tra una maggiore esposizione alla pubblicità televisiva e la presenza di obesità tra i bambini di 2-11 anni e gli adolescenti di 12-18 anni (McGinnis *et al.*, 2006). Dai confronti fra i Paesi emerge che, almeno in 50 Paesi più sviluppati, la prevalenza dell’obesità (e del diabete di tipo 2) è collegata soprattutto al grado di disuguaglianza sociale piuttosto che al livello assoluto di reddito o di istruzione scolastica (Pickett *et al.*, 2005). Ciò suggerisce che il “clima” sociale prevalente possa influenzare la percezione individuale dell’opportunità di migliorare la propria salute, o di controllare la propria capacità di farlo, aumentando il senso di fatalismo sulla propria salute (Branca *et al.*, 2007).

L’ambiente rappresenta un determinante significativo per sovrappeso e obesità, tuttavia bisogna sottolineare che i dati a riguardo sono ad oggi ancora scarsi e spesso non confrontabili, per l’eterogeneità nei metodi e nelle misure utilizzate. In quest’ultimo caso, per esempio, c’è differenza tra misure oggettive e soggettive. Per esempio gli aspetti del contesto urbanistico sono da considerare validi solo se oggettivamente misurati tramite audit di strada e virtuali o sulla base dei sistemi informativi geografici (GIS) (Mackenbach *et al.*, 2014). L’accordo tra misure oggettive (audit e GIS) e soggettive (interviste questionari) è relativamente basso-moderato, così che la debole associazione tra i fattori del contesto urbanistico e l’obesità, richiede ulteriori studi che possano rendere più omogenei i dati (Mackenbach *et al.*, 2014). Una review del 2012, inoltre, evidenzia come anche per la dieta ci sia difficoltà nel comparare i risultati dei vari studi, in quanto i metodi utilizzati variano notevolmente (Caitlin *et al.*, 2012) e non è facile differenziare il consumo alimenti sani e di comportamenti salutari, da quello di alimenti ricchi di grassi e ridotto consumo di alimenti fast-food (Giskes *et al.*, 2010). Inoltre è necessario sottolineare che i vari tipi di ambiente sono strettamente connessi l’uno con gli altri e c’è la necessità di considerarli insieme così da poter sviluppare e stabilire dei collegamenti tra i professionisti delle varie discipline al fine di una corretta pianificazione e attuazione di interventi innovativi per la prevenzione dell’obesità.

SINTESI

- L’ambiente obesogeno rappresenta la somma delle influenze che l’ambiente circostante, le opportunità e le condizioni di vita hanno sulla promozione dell’obesità negli individui e nelle popolazioni.

- E' descritto in termini di micro-ambiente (famiglia, scuola, amici ...) e macro-ambiente (industria alimentare, sistemi educativi e sanitari, governi, atteggiamenti e convinzioni della società) e può essere categorizzato in ambiente fisico, economico, politico e socio-culturale.
- Una grande accessibilità ai fast-food determina scelte alimentari meno in linea con le raccomandazioni dietetiche, così come la mancanza di piste ciclabili, di aree ricreative e sportive, di giardini, la scarsa illuminazione delle strade ecc non rappresenta un incentivo per il movimento.
- I soggetti con basso stato socio-economico hanno un consumo inferiore di frutta e verdura, tassi ridotti di allattamento al seno ed elevata assunzione di alimenti ad alta densità energetica, tendono ad essere più sedentari di quelli di livello più alto, probabilmente per la minore disponibilità e accessibilità di strutture e attività, scarse conoscenze ed atteggiamenti meno positivi nei confronti dei vantaggi dell'esercizio fisico.
- Le politiche relative all'alimentazione ed all'attività fisica, come l'alimentazione a scuola e le norme che la regolano influenzando il cibo servito, la presenza/assenza di distributori di bibite, l'etichettatura nutrizionale, le indicazioni salutari sui prodotti alimentari, la pubblicità di prodotti alimentari, la politica di acquisto e del consumo di cibo a livello familiare le leggi, gli ordinamenti che danno priorità al trasporto attivo (come camminare o andare in bicicletta) ecc hanno una grande influenza sull'individuo e sul sistema.
- A livello socio-culturale i mass media, attraverso la pubblicità e specifiche politiche di marketing influenzano direttamente o indirettamente la società. Ad es. marketing di alimenti ad alta densità calorica, è stato descritto come "probabile" fattore di rischio per l'obesità soprattutto nei bambini. I "modelli", come gli atleti nello sport e le celebrità, hanno una forte influenza sull'ambiente socioculturale della società ed è per questo che sono spesso utilizzati nelle strategie di marketing così da determinare le scelte del consumatore.
- I vari tipi di ambiente sono strettamente connessi l'uno con gli altri e c'è la necessità di considerarli insieme così da poter sviluppare e stabilire dei collegamenti tra i professionisti delle varie discipline al fine di una corretta pianificazione e attuazione di interventi innovativi per la prevenzione dell'obesità.

4.5 RECETTORI DEL GUSTO

Il piacere è indissolubilmente legato al gusto comunemente descritto come il senso che permette la definizione qualitativa di una sostanza in base al sapore, ovvero il senso per mezzo del quale si percepiscono i sapori. Storicamente viene accettato che i principali tipi di gusto (sapore) percepiti sono quattro (acido, amaro, salato e dolce) e che dai recettori gustativi situati nel cavo orale partono i segnali che poi saranno elaborati a livello cerebrale. Nel 1908 il fisiologo giapponese Ikeda isolò dalle alghe kombu, comunemente usate nella cucina orientale, un

componente particolare definito umami, cioè sapore in lingua giapponese; chimicamente tale componente è il glutammato. Lo studio dei recettori ha conseguito negli ultimi anni notevoli progressi tanto da riuscire a dimostrare che quelli per il gusto dolce sono espressi anche nella beta cellula pancreatica (Nakagawa et al, 2009; Kojima et al, 2015) e quelli per il gusto amaro nelle cellule muscolari delle vie aeree (Deshpande et al, 2010; Tan & Sanderson, 2014; Sharma et al, 2017). Nelle persone affette da DM2 che tendono ad ingrassare potrebbero essere alterati sia l'espressione dei recettori intestinali per il gusto dolce che il conseguente assorbimento di glucosio (Young et al, 2013; Nguyen et al, 2015, Karimian et al, 2017). Ancora più recentemente sono stati individuati i recettori per il gusto del grasso Martin et al, 2011) e le interazioni con l'asse enterico-endocrino-metabolico (Degraze-Passilly & Besnard 2012; Martin et al 2012; Talukdar et al, 2011). La completa comprensione dei meccanismi alla base della percezione oro-gustativa dei grassi nella dieta sarà fondamentale per spiegare l'innata preferenza di alcuni per i grassi e facilitare la prevenzione e il trattamento dell'obesità e dei disturbi del comportamento alimentare. (Ozdener et al, 2014; Abdoul-Azize et al, 2014; Zhou et al, 2016; Kindleysides et al, 2017). Infine vista, udito, olfatto, gusto e tatto ci guidano come componenti integrate del sistema società-ambiente dotate di caratteristiche individuali autobiografiche che possiamo definire nell'insieme come il personale senso del sé (sesto senso) (Damasio, 2012). E' ormai chiaro che la risposta cerebrale agli stimoli alimentari può essere diversa da individuo a individuo, influenzare i comportamenti alimentari e dagli stessi essere influenzata. Tale risposta può risentire anche degli impulsi ambientali e della capacità soggettiva di mediarli. La mente può indurre il cervello a fare cose straordinarie, modificando le dinamiche dei sistemi neurali (Le Van Quyen, 2016). Nell'evoluzione della specie, e soprattutto con l'imporsi della scrittura come mezzo per trasmettere conoscenze e sapere, l'intelligenza dell'uomo si è evoluta da una forma che possiamo definire simultanea, perché basata sull'esistenza di codici iconici o immagini emozionali legate a sentimenti istintivi, ad un tipo sequenziale per l'uso di codici alfabetici. In cucina e nell'atto alimentare i due tipi di intelligenza hanno presentato, nel tempo, una simbiosi perfetta. Ancora oggi le ricette e i libri di cucina sono un insieme di immagini, scritti e ricordi. Nel mondo moderno caratterizzato da un ambiente in cui i media elettronici in rete sono prioritari (media sfera) la scrittura e la lettura intese in senso tradizionale si sono indebolite e le immagini e gli impulsi primordiali sono tornati ad essere dominanti. Secondo qualcuno, internet avrebbe limitato le nostre capacità intellettive (Simone, 2012). L'uso distratto di innumerevoli frammenti di informazioni può farci perdere la capacità di concentrazione e ragionamento. La corteccia cerebrale si è trovata costretta a memorizzare e coordinare una serie di mappe e informazioni sempre più numerose e confondenti. Il senso del sé ne risente negativamente e l'intelligenza sequenziale viene, ormai, costantemente soverchiata da quella simultanea che riesce a trattare nello stesso tempo più informazioni ma non può stabilire tra di esse un ordine, una successione, una gerarchia e quindi una memoria cosciente e ragionata. L'intelligenza simultanea che riconosce, ad esempio, al gusto dolce un valore fondamentale e prioritario rimane stabile e spesso rafforzata. Possiamo tradurre in modo semplice queste deduzioni con l'affermazione che l'uomo moderno trova sempre più difficile limitare il consumo di alimenti dolci o grassi perché non riesce a razionalizzare le emozioni e gli stimoli provenienti dai recettori del gusto.

SINTESI

- Il piacere è indissolubilmente legato al gusto.
- Lo studio dei recettori ha conseguito negli ultimi anni notevoli progressi tanto da riuscire a dimostrare che i recettori per il gusto dolce sono espressi anche nella cellula beta pancreatica.
- Nelle persone affette da DM2 che tendono ad ingrassare potrebbero essere alterati sia l'espressione dei recettori intestinali per il gusto dolce che il conseguente assorbimento di glucosio
- La completa comprensione dei meccanismi alla base della percezione oro-gustativa dei grassi nella dieta è fondamentale per spiegare l'innata preferenza di alcuni per i grassi e facilitare la prevenzione e il trattamento dell'obesità.
- La risposta cerebrale agli stimoli alimentari può essere diversa da individuo a individuo, influenzare i comportamenti alimentari e dagli stessi essere influenzata. Tale risposta può risentire anche degli impulsi ambientali e della capacità soggettiva di mediarli.
- L'uomo moderno trova sempre più difficile limitare il consumo di alimenti dolci o grassi perché non riesce a razionalizzare le emozioni e gli stimoli provenienti dai recettori del gusto.

4.6 RUOLO DELL'ORGANO ADIPOSO E DEL SISTEMA NERVOSO SUL BILANCIO ENERGETICO

Il bilancio energetico è regolato dalla spesa energetica e dall'introito calorico giornaliero e può essere influenzato dal metabolismo basale, dall'attività fisica e dalla termogenesi. Un complesso insieme di sistemi fisiologici in equilibrio fra loro forniscono segnali di sazietà e fame al cervello regolando la capacità dell'organismo di consumare energia. Il danneggiamento delle vie di segnale centrali e periferiche che regolano il bilancio energetico può portare allo sviluppo di obesità (Zhang *et al.*, 2014).

L'obesità viscerale, caratterizzata dall'accumulo di grasso a livello addominale, spesso associata alla sindrome metabolica (Sellayah *et al.*, 2014), è il risultato di un bilancio energetico positivo in cui l'energia in eccesso è immagazzinata sotto forma di grasso. In generale i disordini metabolici (obesità e diabete) come anche l'invecchiamento e altre condizioni acute e croniche quali il cancro, le malattie infiammatorie, la neurodegenerazione, le malattie cardiovascolari sono spesso associate a disfunzioni a livello mitocondriale (Aon *et al.*, 2014). Il mitocondrio, infatti, è un organello di vitale importanza per il mantenimento dell'omeostasi metabolica dei tessuti in quanto è coinvolto nell'adipogenesi, nella sintesi ed esterificazione di acidi grassi, nel catabolismo di amminoacidi a catena ramificata, nella lipolisi e nella produzione di energia sotto forma di Adenosina trifosfato (ATP) (Boudina e Graham, 2014). In particolare i pazienti

obesi presentano bassi livelli di ATP in molti tessuti associati ad un aumento dell'appetito e ad una diminuzione della capacità di esercizio correlata ad un aumento della faticabilità (Wlodek e Gonzales, 2003). La diminuzione nella funzionalità mitocondriale è, inoltre, compatibile con una riduzione della ossidazione dei lipidi osservabile nei pazienti obesi (Kim *et al.*, 2000). Nell'obesità si sviluppa anche uno stato di infiammazione cronica, localizzato prevalentemente a livello del tessuto muscolare scheletrico e del tessuto adiposo, dove si osserva un aumento dei livelli della molecola pro-infiammatoria Tumor Necrosis Factor (TNF)- α (Gregor e Hotamisligil, 2011). E' stato dimostrato che lo sviluppo di questo stato infiammatorio è associato ad un deficit nella produzione di ATP nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo. La diminuzione dei livelli di ATP osservata nei modelli sperimentali di obesità di tipo genetico (topi ob/ob, ratti fa/fa) o indotta mediante la somministrazione di una dieta ricca in grassi (High Fat Diet - HFD) correla con un deficit nell'attività sia dell'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) che della biogenesi mitocondriale; la delezione genica del recettore per TNF- α nei topi obesi ripristina l'espressione di eNOS e la funzionalità dei mitocondri negli stessi tessuti. Si ritiene pertanto che l'aumento di TNF- α sia uno dei meccanismi alla base del danno mitocondriale nei tessuti metabolicamente attivi (tessuto adiposo bianco, bruno e muscolare) proprio per la sua capacità di inibire l'espressione e l'attività dell'enzima eNOS (Valerio *et al.*, 2006). Molti studi hanno dimostrato che l'enzima eNOS è importante nella regolazione del metabolismo energetico; la produzione di ossido nitrico (NO) mediata da eNOS, infatti, stimola la mitocondriogenesi portando ad un aumento dei geni mitocondriali (PGC-1 α , NRF-1, Tfam) e della funzione dei mitocondri stessi (aumento del consumo di ossigeno e della produzione di ATP) in molti tessuti tra cui quello muscolare e adiposo (Nisoli *et al.*, 2003; Nisoli *et al.*, 2004). Nei modelli sperimentali in cui il gene eNOS è deletato in tutti i tessuti (eNOS^{-/-}) si osserva un marcato deficit mitocondriale, sviluppo di obesità di tipo viscerale e sindrome metabolica (Nisoli *et al.*, 2003; Nisoli *et al.*, 2004). In questo contesto la somministrazione di una dieta arricchita in L-arginina, substrato dell'enzima eNOS, nel modello sperimentale di diabete di tipo 2 è in grado di aumentare i livelli plasmatici di NO con conseguente attivazione delle funzioni mitocondriali nel tessuto adiposo bianco che correlano con la riduzione della massa grassa (Fu *et al.*, 2005). Anche una specifica dieta arricchita in amminoacidi a catena ramificata ha un importante ruolo anti-invecchiamento, stimolando la mitocondriogenesi e il sistema di difesa contro i radicali liberi nel tessuto muscolare scheletrico e cardiaco con un meccanismo eNOS dipendente, aumentando la vita media dei topi (D'Antona *et al.*, 2010). L'ossido nitrico come attivatore della mitocondriogenesi rappresenta una fonte di energia, pertanto la stimolazione dell'enzima eNOS attraverso terapie farmacologiche e nutrizionali potrebbe rappresentare un ulteriore bersaglio terapeutico nella cura dell'obesità (Valerio *et al.*, 2006). Nonostante numerosi studi abbiano messo in luce il ruolo del mitocondrio nella patogenesi dell'obesità e delle malattie metaboliche ad esso associate, ad oggi non è ancora possibile definire se il danno mitocondriale osservato nei pazienti sia causa o effetto di obesità.

Nel controllo del metabolismo energetico dell'organismo il **sistema nervoso centrale** (SNC) svolge un ruolo dominante, influenzando l'attività di altri sistemi e ricevendo informazioni da essi. L'ipotalamo, ad esempio, è sottoposto a un flusso continuo di segnali provenienti dalle aree cerebrali superiori e dalla periferia, dotati di azione oressizzante o anoressizzante, che lo informano sulle condizioni energetico-nutrizionali dell'organismo. All'interno dell'ipotalamo, il nu-

cleo arcuato, localizzato attorno al terzo ventricolo, contiene almeno due distinte popolazioni neuronali che controllano il bilancio energetico, definite con il nome di “sistema melanocortinico”: i neuroni contenenti il neuropeptide oressigenico agouti gene-related protein (AgRP) e il neuropeptide Y (NPY) e i neuroni che esprimono il neuropeptide anoressigenico proopiomelanocortina (POMC). Entrambe queste popolazioni neuronali (AgRP/NPY e POMC) sono state identificate come i principali regolatori dell'appetito, sazietà e della regolazione della spesa energetica (Diano, 2013). NPY, in particolare, è un peptide di 36 amminoacidi con potente azione oressigenica secreto dai neuroni ipotalamici, che promuove l'adipogenesi ed inibisce la lipolisi nel tessuto adiposo. In base alla sua localizzazione anatomica ed ai sottotipi recettoriali con cui interagisce questo peptide interviene anche in altri processi fisiopatologici, quali locomozione, apprendimento, memoria, ansia, epilessia, regolazione del ritmo circadiano e delle funzioni cardiovascolari (Mercer *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2014). Anche sostanze prodotte a livello periferico sono in grado di influenzare l'omeostasi energetica attivando e inibendo il sistema melanocortinico. La leptina, ad esempio, è un ormone proteico di 167 amminoacidi secreto dalle cellule adipose, la cui concentrazione plasmatica dipende della massa grassa presente nell'organismo. Questa molecola svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del peso corporeo mediando effetti centrali sull'appetito e periferici sul consumo energetico. La leptina è, infatti, in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e, legandosi al recettore per la leptina (Ob-R), esercita il suo effetto endocrino a livello dell'ipotalamo, dove regola il senso di fame (riducendo l'appetito), aumenta il metabolismo ossidativo e stimola la termogenesi. L'effetto anoressizzante della leptina è mediato dall'attivazione dei neuroni POMC che porta al rilascio dell'ormone stimolante la melanocortina di tipo α (α -MSH) che interagisce con il recettore per la melanocortina di tipo 4 (MC4R) presente sui neuroni oressigenici dell'area ipotalamica laterale, inibendo l'appetito. L'ormone α -MSH, inoltre, stimola i neuroni presenti nel nucleo paraventricolare ipotalamico, permettendo così la produzione e la liberazione di alcune sostanze anoressigene, quali l'ossitocina, l'ormone stimolante il rilascio della tireotropina e l'ormone stimolante il rilascio della corticotropina. Parallelamente la leptina sopprime l'attività dei neuroni NPY/AgRP nel nucleo arcuato inibendo la liberazione delle oressine AgRP ed NPY, capaci a loro volta di inibire l'effetto di α -MSH (Diano, 2013). La leptina possiede anche un effetto autocrino, inibendo la lipogenesi e stimolando la lipolisi e il metabolismo del glucosio negli adipociti, e un effetto paracrino, promuovendo l'assorbimento di glucosio a livello del muscolo scheletrico, con un effetto insulino-simile (Mantzoros *et al.*, 2011). I soggetti obesi sono leptino-resistenti, cioè presentano elevati livelli di leptina circolante, che risulta incapace di attivare il meccanismo anoressizzante che regola il senso di fame/sazietà. Ad oggi non è stato ancora chiarito quale possa essere il meccanismo alla base della leptino resistenza, alcuni ipotizzano un danno a livello dei neuroni POMC mediato dagli elevati livelli di leptina presenti nell'obeso, che potrebbero stimolare meccanismi intracellulari dannosi che portano a sviluppo di stress del reticolo endoplasmatico e all'instaurarsi di una condizione infiammatoria a livello centrale (Diano, 2013). Recentemente è stato ipotizzato un ruolo dei radicali liberi (ROS) nello sviluppo di leptino-resistenza da parte dei neuroni POMC. Il corretto funzionamento dei neuroni POMC in condizioni fisiologiche sembra essere legato alla produzione di ROS intracellulari. In caso di eccessiva nutrizione, quando cioè sono disponibili elevati livelli di substrati, a livello neuronale si osserva un anormale aumento della concentrazione di ROS (potenzialmente

dannosa), che attiva meccanismi cellulari di protezione (come ad esempio la proliferazione dei perossisomi) che consentono di mantenere bassi i livelli di ROS, questo meccanismo potrebbe essere responsabile della diminuita capacità dei neuroni POMC di rispondere anche ad elevati livelli di leptina circolante (Diano *et al.*, 2011).

Il legame tra il sistema nervoso e il tessuto adiposo nella regolazione del bilancio energetico ha portato allo sviluppo di una nuova ipotesi che potrebbe spiegare in parte il malfunzionamento dell'omeostasi energetica nel paziente obeso. Secondo questa ipotesi l'eccessiva assunzione di cibo e la conduzione di una vita sedentaria, che portano all'accumulo di grasso, non rappresentano le uniche basi fisiopatologiche dell'obesità; queste due condizioni potrebbero in realtà essere il risultato di un "metabolismo alterato" a livello centrale e periferico, che induce l'individuo a mangiare eccessivamente e a preservare l'energia, attraverso l'aumento di sedentarietà. Nei pazienti obesi l'inadeguato smaltimento di energia e la leptino-resistenza potrebbero comunicare al cervello che l'organismo necessita di maggiore energia per sopravvivere; di conseguenza, il SNC del paziente obeso stimola ulteriormente l'assunzione di cibo e promuove la sedentarietà con lo scopo di conservare l'energia (Valerio *et al.*, 2006).

Numerosi studi riconoscono, quindi, l'importanza dell'asse ipotalamo-tessuto adiposo e dei peptidi/ormoni rilasciati da questi organi nella regolazione, accumulo e spesa dell'energia immagazzinata dall'organismo (Zhang *et al.*, 2014). La modulazione di questo asse, attraverso l'uso di farmaci o specifiche diete o supplementi dietetici, potrebbe rappresentare un nuovo target terapeutico per la prevenzione e cura dei disturbi del comportamento alimentare.

Anche il **sistema nervoso simpatico** (SNS) β -adrenergico regola il metabolismo energetico, oltre a modulare le funzioni cardiovascolari e respiratorie. Fra i diversi sottotipi recettoriali (β_1 , β_2 , β_3), il sottotipo β_3 sembra essere il recettore maggiormente implicato nella regolazione di questo meccanismo (Tonello *et al.*, 1998), in quanto è espresso in diversi tessuti coinvolti nella modulazione del bilancio energetico (tessuto adiposo, intestino, cervello, muscolo scheletrico, fegato) (Van Baak, 2001). La noradrenalina rilasciata dai neuroni simpatici stimola il recettore β_3 -adrenergico regolando il comportamento alimentare e la spesa energetica: topi knockout condizionali in cui il recettore β_3 è stato selettivamente deletato nel tessuto adiposo bianco e bruno, mostrano una riduzione nell'assunzione di cibo, indicando come l'attività funzionale periferica del SNS possa indurre ipofagia agendo a livello dei tessuti periferici (Grujic *et al.*, 1997). Tuttavia ad oggi non è ancora chiaro quale sia l'effettivo meccanismo che intercorre nella regolazione del SNS sulla spesa energetica nell'uomo. Un importante contributo del SNS nel controllo del peso corporeo potrebbe essere dato dalla capacità di questo sistema di regolare la termogenesi indotta dalla dieta (Cannon e Nedergaard, 2004), sia nei modelli sperimentali che nell'uomo (Van Baak, 2001). L'attivazione dei recettori β_3 -adrenergici mediata dalla noradrenalina ha anche un ruolo di stimolazione della lipolisi nel tessuto adiposo e diversi studi indicano come gli individui obesi abbiano una ridotta sensibilità alla lipolisi noradrenalina-dipendente, questo meccanismo potrebbe essere coinvolto nel mantenimento della condizione di obesità (Van Baak, 2001). Il sistema nervoso simpatico rappresenta pertanto un fattore chiave nella regolazione del bilancio energetico, agendo sia a livello centrale, sulla regolazione del senso della fame e della sazietà, che attraverso la regolazione della spesa energetica nei tessuti periferici, giocando un ruolo importante nella patogenesi dell'obesità.

Il **tessuto adiposo** oltre a rappresentare una notevole riserva energetica per l'organismo

riveste anche un'importante azione trofica regolando il metabolismo energetico. Questo tessuto, a lungo considerato come un deposito inattivo, svolge in realtà un ruolo estremamente importante nei processi metabolici; l'adipocita, infatti, possiede funzioni endocrine, mediate dalla produzione di diverse sostanze ad attività autocrina, paracrina ed endocrina, quali TNF- α , interleuchina 6, leptina, adiponectina, angiotensina, resistina. Le adipochine, dopo essere state rilasciate, sono in grado di influenzare la funzione di altri tessuti/organi quali muscolo scheletrico, fegato, sistema nervoso centrale, cellule β -pancreatiche, gonadi, organi linfatici e apparato cardiovascolare (De Luca e Olefsky, 2008; Kahn e Flier, 2000).

Nei mammiferi esistono tre tipi di tessuto adiposo: I) il tessuto adiposo bianco univacuolare (White Adipose Tissue - WAT), specializzato nell'immagazzinamento di energia chimica e caratterizzato da adipociti molto voluminosi in cui un'unica goccia lipidica occupa la quasi totalità del volume cellulare, spingendo verso la periferia il nucleo e gli altri organelli; II) il tessuto adiposo bruno multivacuolare (Brown Adipose Tissue - BAT), specializzato nella produzione di calore (termogenesi) e costituito da cellule contenenti gocce lipidiche di piccole dimensioni e da una grande quantità di mitocondri; III) il tessuto adiposo beige o "bright", di recente identificazione, con fenotipo e caratteristiche intermedie tra gli adipociti bianchi e bruni, coinvolto nel processo di trans-differenziamento cellulare definito con il nome di browning (Spiegelman, 2013).

Il processo di termogenesi, promosso da una prolungata esposizione al freddo o dalla stimolazione del sistema β -adrenergico, è reso possibile dalla presenza nel BAT della proteina disaccoppiante di tipo 1 (Uncoupling Protein 1 - UCP1), inserita nella membrana mitocondriale interna, che favorisce il processo di dissipazione di energia sotto forma di calore a discapito della produzione di ATP da parte del mitocondrio. Il BAT è abbondantemente presente nei roditori e in altri piccoli mammiferi, mentre nell'uomo questi depositi sono presenti principalmente durante l'infanzia, per poi ridursi nell'età adulta fino ad occupare zone molto limitate dell'organismo (regione sopra-clavicolare e del collo) (Wu *et al.*, 2012). La possibilità di manipolare questo tessuto nell'uomo potrebbe rappresentare un nuovo approccio terapeutico per il controllo dell'equilibrio energetico e il peso corporeo. Diverse evidenze sperimentali ottenute su modelli animali indicano che l'attività metabolica del BAT può regolare l'efficienza metabolica e il peso corporeo, infatti, la mancata attività funzionale di UCP1 nel tessuto adiposo bruno è sufficiente per indurre obesità o per aumentarne la sua progressione (Feldmann *et al.*, 2009). Sebbene non esistano evidenze dirette che nell'uomo la termogenesi del BAT sia coinvolta nei meccanismi patogenetici dell'obesità, tutti gli studi relativi all'identificazione delle aree di BAT metabolicamente attive mostrano come la presenza e l'attività metabolica di questo tessuto correli negativamente con l'indice di massa corporea ed il peso corporeo del paziente. E' ragionevole, quindi, pensare che questo tessuto abbia un ruolo importante nel regolare il peso corporeo non solo negli animali, ma anche negli esseri umani e che approcci farmacologici mirati ad aumentare l'attività funzionale di questo tessuto possano rappresentare una nuova strategia farmacologica nei confronti dell'obesità (Giordano *et al.*, 2016).

Un recente studio ha dimostrato la presenza, all'interno del WAT, di cellule definite adipociti beige (o brite), con fenotipo e caratteristiche intermedie tra gli adipociti bianchi e bruni (Wu *et al.*, 2012). Questo tipo cellulare, presente soprattutto a livello del tessuto adiposo sottocutaneo e inguinale, possiede un aspetto univacuolare (simile a quello caratteristico degli

adipociti bianchi) ed in seguito ad una prolungata esposizione al freddo oppure ad una stimolazione cronica della via β -adrenergica, va incontro ad un processo di trans-differenziamento, assumendo un aspetto multivacuolare tipico delle cellule del BAT; questo fenomeno cellulare è stato definito con il nome di browning del tessuto adiposo bianco. Allo stato basale, i livelli di espressione dei geni caratteristici del processo di browning (UCP1, PGC-1 α , CIDEA) negli adipociti beige sono bassi e molto simili a quelli del WAT, in seguito a stimolazione i livelli di espressione di questi geni e proteine aumentano e correlano con un aumento dei livelli di cAMP intracellulare, questo effetto correla con un cambiamento morfologico e funzionale degli adipociti stessi. Gli adipociti beige sono, pertanto, in grado di passare da un fenotipo univacuolare, che accumula energia chimica, ad uno multivacuolare, in grado di dissipare energia sotto forma di calore (Wu *et al.*, 2012). Il browning del tessuto adiposo bianco non risente solo della stimolazione β -adrenergica o di una prolungata esposizione al freddo, ma risulta essere favorito o inibito da diverse molecole. In particolare uno studio condotto da Bostrom nel 2012 ha messo in luce l'importanza dell'irisina, un ormone secreto dal muscolo scheletrico in seguito ad esercizio fisico prolungato in modo PGC-1 α dipendente che, una volta in circolo, stimola il browning del tessuto adiposo bianco con un incremento significativo del dispendio energetico (Bostrom *et al.*, 2012).

La possibilità di incrementare la massa di tessuto adiposo bruno inducendo il trans-differenziamento a partire da cellule adipose beige e bianche, ad esempio attraverso la stimolazione della secrezione di irisina dal muscolo attraverso l'esercizio fisico, potrebbe rappresentare un ulteriore approccio terapeutico nella prevenzione e cura di numerose malattie metaboliche quali obesità e diabete di tipo 2 (Spiegelman, 2013; Maurizi *et al.*, 2017). In conclusione ad oggi l'attenzione dei ricercatori si sta focalizzando sullo studio di nuove terapie farmacologiche e nutrizionali atte a prevenire e/o curare le malattie legate allo squilibrio del metabolismo energetico, come l'obesità e le malattie ad essa correlate, usando come target terapeutici le vie di segnale periferiche e centrali responsabili della regolazione del bilancio energetico.

SINTESI

- Un complesso insieme di sistemi fisiologici in equilibrio fra loro forniscono segnali di sazietà e fame al cervello regolando la capacità dell'organismo di consumare energia. Il danneggiamento delle vie di segnale centrali e periferiche che regolano il bilancio energetico può portare allo sviluppo di obesità.
- I disordini metabolici (obesità e diabete) come anche l'invecchiamento e altre condizioni acute e croniche quali il cancro, le malattie infiammatorie, la neurodegenerazione, le malattie cardiovascolari sono spesso associate a disfunzioni a livello mitocondriale
- Il mitocondrio è coinvolto nell'adipogenesi, nella sintesi ed esterificazione di acidi grassi, nel catabolismo di amminoacidi a catena ramificata, nella lipolisi e nella produzione di energia sotto forma di ATP.
- Nonostante numerosi studi abbiano messo in luce il ruolo del mitocondrio nella pato-

genesì dell'obesità e delle malattie metaboliche ad esso associate, ad oggi non è ancora possibile definire se il danno mitocondriale osservato nei pazienti sia causa o effetto di obesità.

- Il sistema nervoso centrale (SNC) svolge un ruolo dominante nel controllo del metabolismo energetico dell'organismo, influenzando l'attività di altri sistemi e ricevendo informazioni da essi.
- Il sistema nervoso simpatico (SNS) β -adrenergico regola il metabolismo energetico, soprattutto attraverso il recettore β_3 espresso in quasi tutti i tessuti, tra cui tessuto adiposo, intestino, cervello, muscolo scheletrico, fegato. L'attivazione dei recettori β_3 -adrenergici mediata dalla noradrenalina ha anche un ruolo di stimolazione della lipolisi nel tessuto adiposo.
- L'adipocita possiede funzioni endocrine mediante la produzione di diverse sostanze ad attività autocrina, paracrina ed endocrina, quali TNF- α , interleuchina 6, leptina, adiponectina, angiotensina, resistina, in grado di influenzare la funzione di altri tessuti/organismi.
- Nei mammiferi esistono tre tipi di tessuto adiposo: I) il tessuto adiposo bianco univacuolare (White Adipose Tissue - WAT), II) il tessuto adiposo bruno multivacuolare (Brown Adipose Tissue - BAT), III) il tessuto adiposo beige o "bright", di recente identificazione.
- Il processo di termogenesi, promosso da una prolungata esposizione al freddo o dalla stimolazione del sistema β -adrenergico, è reso possibile dalla presenza nel BAT (tessuto adiposo bruno multivacuolare, coinvolto nella termogenesi) della proteina disaccoppiante di tipo 1 (Uncoupling Protein 1 – UCP 1), che favorisce il processo di dissipazione di energia sotto forma di calore.
- La presenza e l'attività metabolica del BAT è inversamente proporzionale all'indice di massa corporea ed il peso corporeo.

4.7 RUOLO DEI MACRONUTRIENTI NEL BILANCIO DI ENERGIA

L'ossidazione dei macronutrienti ingeriti con gli alimenti fornisce l'energia di cui l'organismo ha bisogno per le sue funzioni vitali. I carboidrati (CHO) e i grassi sono la maggior fonte di energia e il glucosio e gli acidi grassi rappresentano la principale forma con la quale essi sono distribuiti nel corpo. Questi substrati sono utilizzati per rigenerare l'ATP utilizzata dall'organismo per le sue attività metaboliche. Il sistema nervoso e poche altre cellule dell'organismo utilizzano come substrato energetico solo il glucosio perché non sono in grado di utilizzare gli acidi grassi. In condizioni fisiologiche l'organismo presenta un'elevata flessibilità nell'utilizzo dei substrati adattandosi rapidamente anche a variazioni estreme delle quantità di carboidrati e grassi della dieta. Poiché la frazione di energia derivante dalle proteine è relativamente piccola e costante e l'organismo spontaneamente mantiene costante la quota proteica, aggiustando l'ossidazione di aminoacidi in base al loro introito, ne deriva che il mantenimento del peso corporeo è determinato principalmente dall'introito ed utilizzazione di carboidrati e grassi.

4.7.1 Deposito di carboidrati

I carboidrati assunti con la dieta per poter essere assorbiti devono essere digeriti a monosaccaridi. In genere la quota di carboidrati assunti con i pasti è pari a circa 50-150g, questa quantità è di gran lunga superiore ai 15-25g di glucosio libero presente nell'organismo dei quali solo 5g si trovano nel sangue. Per evitare l'iperglicemia e la perdita di glucosio nelle urine, nel periodo postprandiale il glucosio è trasferito dal sangue nelle cellule. Poiché l'ossidazione di glucosio nel periodo postprandiale è di circa 10g/h, la maggior parte del glucosio deve essere depositato sotto forma di glicogeno, principalmente a livello del fegato e del muscolo. L'assorbimento del glucosio da parte delle cellule e la sua conversione in glicogeno sono regolati dall'insulina, ormone la cui secrezione incrementa all'aumentare della concentrazione ematica di glucosio. Per ogni mole di glucosio incorporata nel glicogeno due moli di ATP sono spese. Poiché l'ossidazione completa di una molecola di glucosio fornisce 36 molecole di ATP circa $2/36$, cioè circa il 5% dell'energia contenuta nel glucosio è spesa per il suo deposito in glicogeno. Le più alte concentrazioni di glicogeno si ritrovano a livello epatico, circa il 4% dopo una notte di digiuno e circa l'8% dopo i pasti. La capacità del fegato di accumulare glicogeno è limitata a circa 120g. Nel muscolo la concentrazione di glicogeno è più bassa, circa il 2%, ma rappresentando la massa muscolare circa il 20-30% del peso corporeo totale la quantità di glicogeno muscolare è da tre a quattro volte maggiore di quella epatica. Nell'adulto la capacità massima di deposito di glicogeno è di 200-500g a seconda della struttura corporea, della quantità di carboidrati ingerita con i pasti e della quota utilizzata. La quantità di glicogeno depositato a livello dei tessuti non supera la quantità di carboidrati abitualmente introdotta in 1 giorno e il suo mantenimento richiede un aggiustamento del rapporto tra glucosio ossidato e quello ingerito. Una deplezione marcata del glicogeno mette a rischio la capacità del fegato di assicurare un livello circolante di glucosio costante che richiede un rilascio di glucosio $\geq 5\text{g/h}$ (oppure $\approx 100\text{mg/min}$) per rimpiazzare il glucosio rimosso dal sistema nervoso. Dei carboidrati ingeriti col pasto una quota pari a circa un quarto/un terzo è utilizzata per costituire la riserva di glicogeno epatico, un terzo/la metà per ricostituire il glicogeno muscolare e la rimanente parte per l'ossidazione (Flatt, 1995).

4.7.2 Deposito di Grassi

I grassi alimentari sono emulsionati nell'intestino con l'aiuto della bile e degradati ad acidi grassi e glicerolo ad opera delle lipasi pancreatiche ed intestinale. Questi sono riassorbiti dal lume intestinale, riesterificati nell'enterocita a trigliceridi e secreti nei vasi linfatici dove circolano sotto forma di chilomicroni. Per essere trasferiti alle cellule i trigliceridi dei chilomicroni devono essere idrolizzati e questo avviene ad opera della Lipasi Lipoproteica (LPL), un enzima prodotto abbondantemente dalle cellule endoteliali dei vasi capillari che circondano il tessuto adiposo. Gli acidi grassi liberi (FFA) così ottenuti entrano nelle cellule dove sono riesterificati a trigliceridi. Ogni grammo di grasso depositato comporta un deposito di $\approx 33.5\text{ kJ}$ (8 kcal) di energia che può essere utilizzato durante i periodi di digiuno prolungati. Solo una piccola parte degli acidi grassi liberi raggiunge il pool ematico legato all'albumina ed è disponibile per essere ossidato dalle cellule. I grassi rappresentano, pertanto, essenzialmente un substrato di deposito (Flatt, 1995).

4.7.3 Conversione dei carboidrati in grassi

Una piccola parte dei carboidrati ingeriti con i pasti è convertita in grassi (Hellerstein, 1996; Schutz, 2004). Questo processo chiamato “lipogenesi de novo” nell’uomo avviene principalmente a livello epatico ed è quantitativamente irrilevante. Anche dopo l’ingestione di 500 g di carboidrati il quoziente respiratorio non proteico (QR) non eccede il valore di 1.0. Perciò, in occasione di pasti particolarmente ricchi in carboidrati, l’organismo attiva la conversione di glucosio in glicogeno con una massiva espansione di quest’ultimo nei depositi e utilizza esclusivamente il glucosio come substrato energetico. La conversione di glucosio in grassi si osserva quando l’accumulo di glicogeno nell’organismo incrementa dall’abituale 4-6 g/kg di peso corporeo a più di 10g/kg di peso. Questo richiede un deliberato e sostenuto superconsumo di carboidrati per più di 2-3 giorni (Acheson *et al.*, 1988).

Riassumendo, in condizioni di normale alimentazione: 1) le riserve di glicogeno sono spontaneamente mantenute al di sotto della massima capacità di deposito; 2) la sintesi di grassi a partire dai carboidrati è inesistente; 3) l’introito di carboidrati riduce la necessità di utilizzare i grassi come substrato energetico. Pertanto, il contenuto di carboidrati della dieta è il principale fattore che determina quanto dei grassi ingeriti saranno depositati e/o ossidati.

4.7.4 Ossidazione dei carboidrati e regolazione dell’omeostasi glicidica

Il glucosio è costantemente utilizzato dalle cellule per cui il mantenimento dei livelli circolanti di glucosio a valori costanti (euglicemia) è assicurato da una serie di meccanismi regolatori. A digiuno (fase post-assorbitiva) la riduzione delle glicemia inibisce la secrezione di insulina e stimola quella del glucagone che incrementa il rilascio epatico di glucosio attraverso l’attivazione dell’enzima fosforilasi che degrada il glicogeno, promuove la neoglucogenesi a partire dagli aminoacidi e lattato circolanti e inibisce la liposintesi e il conseguente deposito dei grassi. A livello muscolare le catecolamine attivano le fosforilasi favorendo la sintesi di ATP dalla glicolisi anaerobica e dall’ossidazione del glucosio. Nel periodo postprandiale l’incremento della glicemia stimola la secrezione dell’insulina con un aumento dei livelli circolanti dell’ormone che promuove la captazione di glucosio da parte delle cellule e la sintesi di glicogeno, sopprime la produzione epatica di glucosio, stimola la sintesi dei trigliceridi e il deposito dei grassi nel tessuto adiposo. In particolare, l’utilizzazione del glucosio a livello del muscolo scheletrico in risposta all’insulina incrementa del 60%–80% (Ng *et al.*, 2012).

4.7.5 Ossidazione dei grassi e regolazione del bilancio lipidico

L’ossidazione dei grassi dipende principalmente dalla differenza tra dispendio energetico e introito di energia sotto forma di carboidrati e proteine, piuttosto che dalla quantità di grassi ingeriti. Questo dipende dal fatto che l’ossidazione dei substrati è influenzata dalla composizione corporea e dall’attività fisica, che la quota di ossidazione di aminoacidi e glucosio si modifica in relazione al loro apporto con i pasti e che l’ossidazione dei grassi può essere facilmente condizionata da fattori

non correlati con la massa adiposa dell'organismo dato che le riserve di grasso corporeo sono veramente ampie. L'assenza di una regolazione tra grassi introdotti con la dieta e lipidi ossidati è dimostrata dalle modifiche nell'utilizzazione dei substrati indotti dal pasto. I grassi sono abitualmente consumati insieme ai carboidrati e questi ultimi incrementando i livelli d'insulina stimolano l'ossidazione del glucosio piuttosto che quello dei lipidi. L'impossibilità di adeguare l'ossidazione dei grassi all'apporto è uno dei fattori responsabili dell'espansione della massa grassa negli individui che consumano cronicamente diete ricche in grassi. Diversi studi condotti in individui sani hanno, infatti, mostrato che la capacità dell'organismo di adattare l'ossidazione dei grassi alla quantità di grassi ingeriti dopo l'esposizione ad una dieta ad alto contenuto in grassi richiedeva almeno 7 giorni, ed è proprio questo ritardato adattamento che può contribuire ad incrementare il rischio di obesità nei soggetti esposti a diete particolarmente ricche in grassi (Astrup *et al.*, 1994). Diversi studi hanno, però, dimostrato che se la dieta ad alto contenuto in grassi è associata ad un incremento dell'attività fisica il tempo di adattamento per adeguare l'ossidazione dei grassi all'apporto si riduce sia nelle donne che negli uomini (Smith *et al.*, 2000; Hansen *et al.*, 2007; Cooper *et al.*, 2010). Infatti, la deplezione di glicogeno indotta dall'esercizio fisico incrementa l'ossidazione dei grassi, facilita l'adattamento e il raggiungimento del bilancio dei grassi.

Se la qualità degli acidi grassi di una dieta è in grado di influenzare l'ossidazione lipidica è poco chiaro, infatti alcuni studi hanno riportato un aumento dell'ossidazione lipidica dopo un pasto ad alto contenuto in grassi monoinsaturi (MUFA) rispetto ad uno ricco in grassi saturi (SAFA) (Piers *et al.*, 2002,) mentre altri hanno mostrato risultati completamente opposti (Lovejoy *et al.*, 2002). Pertanto, i risultati degli studi fino ad ora disponibili non permettono di trarre conclusioni sugli effetti della composizione degli acidi grassi sull'ossidazione lipidica e sul bilancio lipidico (Krishnan e Cooper, 2014).

4.7.6 Insulino-resistenza e Flessibilità metabolica

Come prima riportato l'insulina riveste un ruolo importante nella regolazione dell'utilizzazione dei substrati energetici nella fase postprandiale. Il muscolo scheletrico svolge un ruolo fondamentale nel determinare la sensibilità insulinica in quanto esso è la principale sede di captazione del glucosio in condizioni di stimolazione insulinica e l'entità della riduzione di questo processo determina il grado di severità dell'insulino-resistenza nelle più comuni malattie metaboliche come l'obesità e il diabete mellito tipo 2. In condizioni normali, il muscolo scheletrico si adatta a 2 condizioni fisiologiche opposte: ridotto intake di energia durante il digiuno e aumentata spesa energetica durante l'esercizio fisico sostenuto, che dipende dall'ossidazione dei grassi. L'ossidazione dei grassi nel muscolo scheletrico è aumentata in soggetti magri e attivi (Kelley, 2005). Attraverso la misurazione del Quoziente Respiratorio (QR) è stato dimostrato che nei soggetti magri, metabolicamente sani, il muscolo in condizioni di digiuno ossida acidi grassi (QR di 0.6). Negli stessi individui l'infusione d'insulina sopprime l'ossidazione dei grassi e incrementa l'ossidazione del glucosio (QR di 1.0). Questa capacità dell'organismo di passare da una condizione di prevalente ossidazione lipidica ed elevata utilizzazione cellulare di acidi grassi durante la fase di digiuno alla soppressione dell'ossidazione lipidica e all'incremento dell'uptake di glucosio, della sua ossidazione e deposito sotto forma di glicogeno è

definita “**Flessibilità Metabolica**” (Goodpaster & Sparks, 2017). Nei soggetti affetti da insulino-resistenza (diabetici tipo 2 e obesi) la flessibilità metabolica è alterata per cui il muscolo non è in grado di utilizzare alternativamente carboidrati o lipidi a seconda della disponibilità dei substrati energetici (**Inflessibilità metabolica**) (Kelley, 2005). In questi soggetti l’ossidazione lipidica in condizioni di digiuno è ridotta (il QR a digiuno è elevato); al contrario, durante lo stimolo insulinico essa non è adeguatamente soppressa, mentre l’ossidazione glicidica non è adeguatamente stimolata. L’insulino-resistenza è una condizione clinico-metabolica caratterizzata da una ridotta capacità delle cellule o dei tessuti a rispondere a livelli fisiologici di insulina. Ciò determina una maggiore produzione di insulina da parte delle beta-cellule pancreatiche al fine di rendere possibile un’azione biologica adeguata (iperinsulinemia compensatoria). Dal punto di vista clinico i soggetti affetti da insulino-resistenza presentano obesità viscerale associata a una o più alterazioni metaboliche a carico del metabolismo glicidico a digiuno e/o dopo carico di glucosio fino al diabete conclamato; alterazioni lipidiche, di tipo quantitativo, quali aumento di trigliceridi e VLDL e ridotti livelli di HDL, e di tipo qualitativo, aumentati livelli di LDL piccole e dense dotate di un rilevante potere atero-trombotico; elevati livelli di pressione arteriosa, tutti noti fattori di rischio cardiovascolare.

I meccanismi responsabili del ridotto effetto biologico dell’insulina non sono stati del tutto identificati, ma possono essere raggruppati in due possibili tipi di alterazione: 1) difetto del numero e/o funzione del recettore insulinico; 2) difetto nella cascata degli eventi che segue al legame insulina-recettore e perciò definito post-recettoriale. Il difetto recettoriale consiste in un’alterazione intrinseca, verosimilmente su base genetica, del recettore insulinico (0,1% dei casi), oppure in un’alterazione funzionale del recettore per l’azione inibente di fattori estrinseci (ad es. TNF α ed altre citochine liberate dal tessuto adiposo). Il difetto post-recettoriale può essere dovuto all’alterazione di una o più delle tappe che riguardano la trasmissione del segnale insulinico, il trasporto intracellulare del glucosio e l’attività degli enzimi-chiave che regolano l’utilizzazione intracellulare del glucosio (glicogeno-sintetasi e piruvico-deidrogenasi). Nei pazienti con diabete di tipo 2, condizione in cui la resistenza insulinica svolge un importante ruolo patogenetico, sono state dimostrate alterazioni a carico di tutti gli eventi intracellulari (signaling insulinico, trasporto intracellulare del glucosio e dell’attività dell’enzima glicogeno-sintetasi e piruvico-deidrogenasi (Saltier e Kahn, 2001; Pessin e Saltiel, 2000; Petersen e Shulman, 2006). Oltre al muscolo scheletrico anche il tessuto adiposo e il fegato sono coinvolti nella genesi dell’insulino-resistenza. A livello del tessuto adiposo, specialmente a carico del grasso viscerale, l’insulino-resistenza determina una maggiore produzione di acidi grassi liberi (FFA). A livello epatico l’insulino-resistenza impedisce una adeguata soppressione della produzione di glucosio. La ridotta attività dell’insulina circolante determina un aumento in circolo di glucosio e FFA che concorrono ulteriormente a peggiorare il quadro dell’insulino-resistenza; gli FFA riducono ulteriormente il trasporto e l’utilizzo di glucosio a livello della cellula muscolare. Oltre 40 anni fa Randle PJ *et al.*, (1964) dimostrarono che gli acidi grassi liberi causano insulino-resistenza in preparati di muscolo di ratto in vitro e ipotizzarono che questo si manifesta mediante un meccanismo di competizione di substrato. I mitocondri hanno un ruolo importante nella genesi dell’inflessibilità metabolica del muscolo scheletrico di soggetti con insulino-resistenza (diabetici o obesi). Infatti, la regolazione metabolica è largamente dipendente dai mitocondri che controllano l’omeostasi energetica attraverso il metabolismo dei nutrienti e la produzione

di ATP e calore (Brehm *et al.*, 2006). E' a livello dei mitocondri, infatti, che si manifesta la competizione tra ossidazione glicidica e ossidazione lipidica. Studi nell'uomo hanno dimostrato un effetto stimolante dell'insulina sulla capacità ossidativa mitocondriale nel soggetto normale e, al contrario, una ridotta produzione di ATP mitocondriale in condizione di stimolazione insulinica in soggetti con diabete mellito tipo 2 (Lowell e Shulman, 2005). La riduzione dei processi ossidativi mitocondriali del muscolo scheletrico comporta l'accumulo di composti lipidici, quali trigliceridi, diacilglicerolo e ceramidi che, interferendo a vari livelli con la trasmissione del segnale insulinico, riducono gli effetti metabolici dell'ormone, determinando lo sviluppo di insulino-resistenza (Hegarty *et al.*, 2003). In accordo con questa interpretazione, l'aumentata ossidazione muscolare di FFA produce aumentati livelli intracellulari di metaboliti come il diacilglicerolo (DAG) e 16- acetil CoA che determina l'attivazione della protein chinasi C (PKC), una serin-treonin K che lega il recettore dell'insulina e inibisce la sua attività tirosin-kinasi. Questa inibizione blocca la traslocazione del GLUT4, il trasportatore muscolare di glucosio con conseguente riduzione del trasporto del glucosio. Questi dati sono rafforzati dall'osservazione che il contenuto intramiocellulare di trigliceridi correla inversamente con la sensibilità insulinica e suggerisce che l'accumulo di composti lipidici potrebbe avere un ruolo importante nella genesi dell'insulino-resistenza (Roden, 2005). Inoltre, studi condotti con risonanza magnetica (Arikawa *et al.*, 2007) hanno dimostrato che il meccanismo attraverso cui gli acidi grassi inibiscono il metabolismo del glucosio si esplica a livello del trasporto/fosforilazione del glucosio e a livello del fosfatidil-inositolo3-chinasi (PI 3-K), con conseguente riduzione dell'attività ossidativa mitocondriale e quindi una minore produzione di ATP.

SINTESI

- In condizioni fisiologiche l'organismo presenta un'elevata flessibilità nell'utilizzo dei substrati adattandosi rapidamente anche a variazioni estreme delle quantità di carboidrati e grassi della dieta.
- Il mantenimento del peso corporeo è determinato principalmente dall'introito ed utilizzazione di carboidrati e grassi.
- Il glucosio è la fonte energetica preferita dalle cellule dell'organismo. In genere la quota di carboidrati assunti con i pasti è superiore a quella che l'organismo utilizza per l'ossidazione per cui la maggior parte del glucosio viene depositato sotto forma di glicogeno sia a livello del fegato che del muscolo. Nell'adulto la capacità massima di deposito di glicogeno è di 200-500g, di questi circa 120 g nel fegato. Il glicogeno epatico è fondamentale per assicurare l'omeostasi glicemica. Durante i periodi di digiuno l'attivazione della glicogenolisi fornisce il glucosio sufficiente a mantenere la glicemia costante. Tale riserva si esaurisce nelle 24 ore. Si calcola che la quantità minima di carboidrati disponibili sufficiente a evitare lo stato di chetosi sia di 50-100 g al giorno e 130 g al giorno quella per assicurare al cervello la quantità di glucosio giornaliera per svolgere le sue funzioni vitali.
- Il principale regolatore del metabolismo del glucosio è rappresentato dall'insulina.

- L'organismo trae l'energia necessaria per le sue funzioni biologiche prevalentemente dall'ossidazione di glucosio e acidi grassi. Attraverso la misurazione del Quoziente Respiratorio (QR) è stato dimostrato che nei soggetti magri, metabolicamente sani, il muscolo in condizioni di digiuno ossida acidi grassi (QR di 0.6). Negli stessi individui l'infusione d'insulina sopprime l'ossidazione dei grassi e incrementa l'ossidazione del glucosio (QR di 1.0). Questa capacità dell'organismo di passare da una condizione di prevalente ossidazione lipidica, durante la fase di digiuno, alla soppressione dell'ossidazione lipidica e all'incremento dell'uptake di glucosio, della sua ossidazione e deposito sotto forma di glicogeno, durante la fase postprandiale, è definita "Flessibilità Metabolica".
- Nei soggetti affetti da insulino-resistenza (diabetici tipo 2 e obesi) la flessibilità metabolica è alterata, per cui il muscolo non è in grado di utilizzare alternativamente carboidrati o lipidi a seconda della disponibilità dei substrati energetici (Inflessibilità metabolica). In questi soggetti, in condizioni di digiuno, l'ossidazione lipidica è ridotta (il QR a digiuno è elevato) mentre durante lo stimolo insulinico essa non è adeguatamente soppressa e l'ossidazione glicidica non è adeguatamente stimolata.

4.8 MICROBIOTA ED OBESITÀ

L'intestino è colonizzato da un enorme numero di microrganismi, appartenenti a circa 500-1000 specie diverse, definiti collettivamente "microbiota intestinale". Si stima che il microbiota umano sia costituito da circa 10^{14} batteri, un numero 10 volte superiore alle cellule eucariotiche del nostro corpo, e che i loro genomi contengano un numero di geni 100 volte superiore a quello del nostro genoma (Xu e Gordon, 2003).

Negli ultimi dieci anni il microbiota intestinale ha acquisito un crescente interesse come fattore in grado di influenzare l'accumulo di tessuto adiposo e di influire sulla regolazione del dispendio energetico; è infatti ormai accertato che l'obesità è associata ad una riduzione della diversità della composizione microbica e ad una differente distribuzione percentuale delle varie specie batteriche nell'intestino (Moreno-Indias *et al.*, 2014; Gérard, 2016). I primi studi sono stati effettuati in modelli animali, in particolare in topi geneticamente obesi, in cui fu osservata una differenza nella composizione del microbiota rispetto ai topi magri, ossia un cambiamento nell'abbondanza relativa delle due divisioni batteriche predominanti nell'intestino, i Bacteroidetes e i Firmicutes, con una riduzione significativa dei primi rispetto ai secondi (Ley *et al.*, 2005). Il gruppo di Ley *et al.*, (2006) fu anche il primo a dimostrare che le stesse alterazioni nel rapporto Bacteroidetes/Firmicutes si ritrovavano anche nell'uomo, studiando 12 soggetti obesi e paragonandoli con soggetti magri. Un altro studio effettuato sull'uomo ha confermato la riduzione dei Bacteroidetes insieme ad un aumento selettivo di diversi lattobacilli appartenenti ai Firmicutes (Armougom *et al.*, 2009), mentre ulteriori studi condotti successivamente hanno trovato risultati diversi, se non addirittura opposti (Collado *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2009; Zuo *et al.*, 2011; Schwartz *et al.*, 2010; Duncan *et al.*, 2008; Jumpertz *et al.*, 2011). Ad oggi dunque, il dato sullo squilibrio Bacteroidetes/Firmicutes associato all'obesità rimane controverso, probabilmente a causa della grande variabilità riscontrata nella composizione del microbiota umano,

dovuta a differenze genetiche, oppure legate allo stile di vita e soprattutto alla dieta (Marchesi *et al.*, 2015). Pertanto, cambiamenti macroscopici a livello di *phyla* non possono essere considerati biomarcatori dell'obesità, mentre differenze riscontrate a livelli tassonomici inferiori possono meglio definire la disbiosi associata all'obesità; diversi generi batterici, infatti, sono stati trovati aumentati o diminuiti negli obesi. Ad esempio, un interessante studio in bambini con predisposizione al sovrappeso ha dimostrato che differenze a livello di genere nella composizione del microbiota intestinale possono precedere l'insorgenza del sovrappeso, in quanto il numero di vari batteri appartenenti al genere *Bifidobacterium* era più alto nei bambini che rimanevano con un peso normale rispetto a quelli in sovrappeso, mentre *Staphylococcus aureus* aumentava nei bambini divenuti poi in sovrappeso. Da qui è stato ipotizzato un ruolo per *S. aureus* nell'innescare la risposta infiammatoria cronica a bassa intensità che si instaura nel tessuto adiposo dei soggetti in sovrappeso o obesi (Kalliomaki *et al.*, 2008).

Sono state formulate diverse ipotesi per spiegare come i cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale possano influire sulle interazioni tra dieta, adiposità e malattie metaboliche, anche se, ad oggi, la maggior parte dei meccanismi postulati sono basati su modelli animali. Un'ipotesi è quella della "raccolta di energia", che ha origine dalla capacità di alcuni batteri di estrarre energia dai residui indigeribili, non completamente idrolizzati dagli enzimi intestinali, come l'amido resistente e le fibre alimentari (Turnbaugh *et al.*, 2006). Questi autori, sempre paragonando il microbiota di topi obesi con quello di topi non obesi, hanno infatti osservato che i cambiamenti nella composizione batterica erano associati ad una aumentata capacità di immagazzinare il grasso derivante dalla dieta, e hanno anche scoperto che questa caratteristica era trasmissibile, in quanto la colonizzazione di topi "germ free" con il microbiota derivante da topi obesi portava ad un aumento del grasso corporeo rispetto alla colonizzazione con batteri derivanti da topi non obesi. Il microbiota possiede infatti gli enzimi che scindono i polisaccaridi indigeribili, con conseguente aumento di monosaccaridi e soprattutto di acidi grassi a catena corta (short chain fatty acids, SCFA), acetato, propionato, e butirato, che sono i principali prodotti di fermentazione del catabolismo delle fibre. Gli SCFA, assorbiti attraverso la mucosa del colon, possono essere utilizzati per la sintesi de novo dei lipidi o del glucosio, ed inoltre rallentano il transito intestinale, tutti questi meccanismi contribuiscono ad un maggior assorbimento ed accumulo dei nutrienti, e quindi ad un aumento dell'estrazione calorica dal cibo ingerito; infatti è stimato che gli SCFA siano in grado di fornire un'ulteriore fonte di energia, pari al 10% del consumo calorico giornaliero (Macfarlane GT e Macfarlane S, 2011; Erejuwa *et al.*, 2014). Schwartz *et al.*, (2010), analizzando le concentrazioni fecali degli SCFA in soggetti magri e obesi, ne ha osservato un aumento negli obesi pari al 20%. Altri studi in individui obesi hanno invece trovato un aumento simultaneo sia di batteri idrogeno-produttori sia di archeobatteri metanogeni, che utilizzano l'idrogeno nell'ultimo tratto gastrointestinale; gli autori hanno ipotizzato che ciò potrebbe portare ad un trasferimento interspecie di idrogeno, e quindi ad un aumento dell'assunzione di energia dai nutrienti nell'intestino crasso (Zhang *et al.*, 2009). Va notato, tuttavia, che l'ipotesi della "raccolta di energia" è in contrasto con i dati epidemiologici che suggeriscono un effetto protettivo dell'elevata assunzione di fibre alimentari (la principale fonte di SCFA) nei confronti dello sviluppo dell'obesità. Pertanto, le prove in merito a tale ipotesi sono lontane dall'essere conclusive nell'uomo, e altri meccanismi di raccolta di energia sono stati studiati. Backhed *et al.*, (2007) hanno suggerito che il microbiota

intestinale e/o loro metaboliti possano regolare l'espressione genica dell'ospite. Gli SCFA sono infatti in grado di indurre in vitro l'espressione della leptina in adipociti murini e di stimolare l'adipogenesi nel tessuto adiposo del topo (Macfarlane et al., 2011). Inoltre, alcuni componenti del microbiota intestinale riducono la produzione del fasting-induced adipose factor, un inibitore della lipoproteina lipasi circolante; l'aumento dei livelli di tale lipoproteina porta all'accumulo dei trigliceridi nel fegato (Backhed et al., 2007). Gli stessi autori (Backhed et al., 2004) avevano anche dimostrato che topi "germ free" alimentati con una dieta ad alto contenuto di grassi prendevano meno peso rispetto ai topi convenzionali. Il microbiota sembra avere inoltre un ruolo nell'instaurarsi dell'infiammazione cronica a bassa intensità tipica dell'obesità, date le proprietà pro-infiammatorie attribuite a specifici ceppi (Hotamisligil, 2006). Alcuni batteri potrebbero indurre l'infiammazione attraverso l'azione del lipopolisaccaride (LPS), un componente essenziale della parete cellulare dei batteri Gram-negativi (come i Bacteroidetes), che a sua volta attiva il toll-like receptor (TLR)4. I TLR sono recettori fondamentali dell'immunità innata, espressi sia sulle cellule del sistema immunitario, sia su molte altre cellule, come ad esempio gli enterociti (Kawai e Akira, 2006). La relazione tra una dieta ricca di grassi e l'aumento dei livelli circolanti di LPS è stata dimostrata sia nel topo (Cani et al., 2007) che nell'uomo (Amar et al., 2008); mentre uno studio sui ratti ha osservato che gli animali obesi mostrano, oltre all'alterazione del microbiota, un'aumentata attivazione di TLR4 (De La Serre et al., 2010). Infine, topi knockout per il TLR5 sviluppano sia l'obesità, sia le caratteristiche della sindrome metabolica, quali intolleranza al glucosio, steatosi epatica ed insulino-resistenza; questo suggerisce che il malfunzionamento del sistema immunitario possa promuovere lo sviluppo della sindrome metabolica coinvolgendo direttamente il microbiota intestinale (Vijay-Kumar et al., 2010). Concludendo, numerose evidenze suggeriscono che il microbiota intestinale svolge un ruolo importante nella regolazione del bilancio energetico e contribuisce in modo significativo all'attività metabolica dell'ospite. Tuttavia, il dibattito rimane ancora aperto circa il ruolo svolto dai cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale come causa o conseguenza di sovrappeso e obesità. Si rendono quindi necessari, nel prossimo futuro, ulteriori studi volti ad approfondire il ruolo del microbiota in tali processi.

SINTESI

- Il microbiota intestinale è una complessa comunità microbica, recentemente emerso come fattore importante in grado di influenzare l'accumulo di tessuto adiposo e di influire sulla regolazione del dispendio energetico.
- L'obesità è associata a riduzione della diversità della composizione microbica e a differente distribuzione percentuale delle varie specie batteriche nell'intestino, a cui si associa una diversa capacità metabolica del microbiota
- Esistono diverse ipotesi per spiegare come il microbiota intestinale possa aumentare l'estrazione calorica dal cibo e l'assunzione di energia dai nutrienti, quali ad esempio l'ipotesi della "raccolta di energia" o quella del "trasferimento interspecie di idrogeno"

- “raccolta di energia”: capacità di alcuni batteri di digerire residui non completamente idrolizzati dagli enzimi intestinali dell’ospite, come l’amido resistente e le fibre alimentari: portando ad un conseguente aumento di monosaccaridi e soprattutto di acidi grassi a catena corta (short chain fatty acids, SCFA) che, assorbiti attraverso la mucosa del colon, possono essere utilizzati per la sintesi de novo di lipidi o glucosio.
- “trasferimento interspecie di idrogeno”: individui obesi mostrano un aumento simultaneo sia di batteri idrogeno-produttori sia di archeobatteri metanogeni, che utilizzano l’idrogeno nell’ultimo tratto gastrointestinale, ciò a portato ad ipotizzare un trasferimento di idrogeno tra i diversi ceppi batterici e quindi ad un aumento dell’assunzione di energia dai nutrienti nell’intestino crasso
- Il dibattito circa il ruolo svolto dai cambiamenti del microbiota come causa o conseguenza di sovrappeso e obesità è ancora aperto

PAROLE CHIAVE E METODOLOGIA DI REVISIONE DELLA LETTERATURA PER CAPITOLI

Apporto Energetico

Parole chiave: *Energy intake – Italian food consumption- food consumption survey – energy density – caloric density – energy dense – obesity.*

Motori di ricerca: Medline, Google Scholar, pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese: nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2015.

Dispendio Energetico

Parole chiave: *Energy expenditure, basal metabolic rate, physical activity, sedentarism, determinants, Thermogenesis adaptative*

Motori di ricerca: Pubmed, ScienceDirect, Scopus pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2016

Attività fisica e ruolo nella regolazione del peso corporeo

Parole chiave: *Energy expenditure, physical activity, sedentarism, health benefits, physical activity recommendations*

Motori di ricerca: Pubmed, ScienceDirect, Scopus pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2017

La composizione corporea

Parole chiave: *Body composition, fat mass, fat free mass, BMI, children, techniques of measurements*

Motori di ricerca: Pubmed, ScienceDirect, Scopus pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo tra il 2000 ed il 2016 più alcuni articoli precedenti considerati punti di riferimento classici.

Prevalenza di obesità nella popolazione italiana

Parole chiave: ((“Obesity/epidemiology”[MeSH Terms]) AND Overweight/ epidemiology” [MAJR]) AND “Prevalence”[MeSH Terms]) AND “Italy/epidemiology”[MeSH Terms]

Motori di ricerca: Pubmed, pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese e in lingua italiana, nel periodo compreso tra 2004 – 2014; aggiornamento al 2017 per le indagini ISTAT ed i sistemi di sorveglianza OKkio alla SALUTE, PASSI e Passi D’argento e lo studio HBSC

Prevalenza dei disturbi del comportamento alimentare

Parole chiave: *eating disorders, epidemiology, classification; body image, orthorexia*

Motori di ricerca: Medline/PubMed; Psychinfo; EMBASE; Web of Science (ISI); and Cochrane Central Register of Controlled Trials; pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese nel periodo compreso tra 2000 e 2017.

Sovrappeso, obesità, eccessiva magrezza: quali i rischi per la salute?

Parole chiave: *Obesity, Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa, Eating Disorders.*

Motori di ricerca: Pubmed pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo compreso tra 2000 e 2016.

Determinanti psicologiche

Parole chiave: *eating habits & (BMI or obesity or nutritional status), restrictive eating & (BMI or obesity or nutritional status), emotional eating & (BMI or obesity or nutritional status), (social or psychological) factors and eating*

Motori di ricerca: Medline, PsychInfo, PsychArticles, Scopus; pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo compreso tra 2000 e 2016 più alcuni volumi e articoli precedenti considerati punti di riferimento classici.

Determinanti genetici

Parole chiave: *obesity genetics , gene et simili, Polygenic Obesity Syndromic obesity*

Motori di ricerca: Pubmed, pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2014 più un articolo precedente considerato punto di riferimento classico.

Determinanti socio-economici-ambientali (ambiente obesogeno)

Parole chiave: *obesogenic environments, weight status, prevention*

Motori di ricerca: Pubmed, Scopus, pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2014

Recettori del gusto

Parole chiave: *Taste receptor, Sweet taste receptor, Fat taste receptor, Taste receptor and obesity, Taste receptor and diabetes, Taste receptor and brain*

Motori di ricerca: Pubmed, Medline, Scopus pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo compreso tra il 2009 e agosto 2017

Ruolo dell'organo adiposo e del sistema nervoso sul bilancio energetico

Parole chiave: *Metabolism, Mitochondria, White Adipose Tissue, Brown Adipose tissue, Brite Adipocytes, β_3 Adrenoceptors*

Motori di ricerca: Pubmed, pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo compreso tra 2000 e 2016.

Ruolo dei macronutrienti nel bilancio di energia

Parole chiave: *substrate oxidation, skeletal muscle, adipose tissue, insulin, obesity, metabolic flexibility, insulin-resistance.*

Motori di ricerca: Pubmed, pubblicazioni su riviste indicizzate *peer-reviewed*, in lingua inglese, nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2017 più alcuni articoli precedenti considerati punti di riferimento classici

Microbiota ed obesità

Parole chiave: *microbiota, obesity, review*

Motori di ricerca: Pubmed nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2016

BIBLIOGRAFIA

1. Abdoul-Azize S, Selvakumar S, Sadou H, Besnard P, Khan NA. Ca^{2+} signaling in taste bud cells and spontaneous preference for fat: unresolved roles of CD36 and GPR120. *Biochimie*. 2014 Jan;96:8-13. doi: 10.1016/j.biochi.2013.06.005. Epub 2013 Jun 15.
2. Acheson KJ, Schutz Y, Bessard T, Anantharaman K, Flatt JP, Jéquier E. Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(2):240-7.
3. Adriaanse MA, De Ridder DTD, Evers C. Emotional eating: Eating when emotional or emotional about eating? *Psychol Health* 2011; 26: 23-39.
4. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. Compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. Traduzione in italiano a cura di Pasquale Di Gioia. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43 (8): 1575-81.
5. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med* 2003; 254:6-12.
6. Akpinar E, Bashan I, Bozdemir N, Saatci E. Which is the best anthropometric technique to identify obesity: body mass index, waist circumference or waist-hip ratio? *Coll Antropol*. 2007 Jun;31(2):387-93.
7. Albertini A, Tripodi A, Fabbri A, Mattioli M, et al. Prevalence of obesity in 6- and 9-year-old children living in Central-North Italy. Analysis of determinants and indicators of risk of overweight. *Obes Rev*. 2008; 9(1): 4-10.
8. Alexander Mk. The postmortem estimation of total body fat, muscle and bone *Clin Sci*. 1964 Apr;26:193-202.
9. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1219-1223.
10. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE) "2014 Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease." Retrieved 2014, June 29.
11. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Expert Panel Report: Guidelines for the man-

- agement of overweight and obesity in adults. *Obesity* (Silver Spring). 2014 Jul; 22 Suppl 2:S41-410.
12. American College of Sports Medicine (ACSM) Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41 (2): 459-71.
 13. American College of Sports Medicine position stand (ACSM) Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43 (7): 1334-59.
 14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5, 5th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, 2013.
 15. Anschutz DJ, Van Strien T, Van De Ven MOM, Engels RCME. Eating styles and energy intake in young women. *Appetite* 2009; 53: 119–122.
 16. Aon MA, Bhatt N, Cortassa SC. Mitochondrial and cellular mechanisms for managing lipid excess. *Front Physiol.* 2014; 31;5:282.
 17. Apfeldorfer G. *Je mange donc je suis*, Paris: Payot, 1991.
 18. Arcelus, J., G. L. Witcomb, A. Mitchell. Prevalence of eating disorders amongst dancers: a systemic review and meta-analysis. *Eur Eat Disord Rev* 2014; 22(2): 92-101.
 19. Arikawa E, Ma RC, Isshiki K, Luptak I, He Z, Yasuda Y, Maeno Y, Patti ME, Weir GC, Harris RA, Zammit VA, Tian R, King GL. Effects of insulin replacements, inhibitors of angiotensin, and PKCbeta's actions to normalize cardiac gene expression and fuel metabolism in diabetic rats. *Diabetes.* 2007;56(5):1410-20.
 20. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and methanogens in anorexic patients. *PlosOne* 2009; 4: e7125.
 21. Arnow B, Kenardy J, Agras WS. The Emotional Eating Scale: The Development of a Measure to Assess Coping with Negative Affect by Eating. *Int J Eat Disord* 1995; 1: 79-90.
 22. Astrup A, Buemann B, Western P, Toubro S, et al. Obesity as an adaptation to a high-fat diet: evidence from a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59(2):350-5.
 23. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723.
 24. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 979-984.
 25. Ballor D L, Keesey R A : A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat-free mass in male and females. *Int J Obes.* 1991; 15: 717-726.
 26. Bandura A. *Social learning theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1977.
 27. Baratta R, Degano C, Leonardi D, Vigneri R, et al. High prevalence of overweight and

- obesity in 11-15-year-old children from Sicily. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16(4):249-55.
28. Barba G, Troiano E, Russo P, Strazzullo P, et al. Body mass, fat distribution and blood pressure in Southern Italian children: Results of the ARCA project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16: 239-48.
 29. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert committee recommendations. *Pediatrics*, 1998; 102: 1-11.
 30. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007; 120 (4):S164-92.
 31. Behnke AR. New concepts of height-weight relationships. In Wilson NL (ed) *Obesity*. FA Davis, Philadelphia, pp25-53, 1969
 32. Bell C. The genetics of human obesity. *Nature Reviews Genetics* 2005; 6 (3): 221-234
 33. Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL, Thorwart ML, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1998;67: 412-20.
 34. Bellisari A, Roche AF. Anthropometry and ultrasound. In: *Human Body Composition* (eds Heymsfield, SB, Lohman, TG, Wang, Z, Going, SB), 2005, pp. 109-128.
 35. Bellizzi MC & Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70:173S-177S.
 36. Bertino G, Ardiri AM, Ali FT, Boemi PM, et al. Obesity and related diseases: an epidemiologic study in eastern Sicily. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006 Dec; 52(4):379-85.
 37. Bertoncello C, Cazzaro R, Ferraresso A, Mazzer R, et al. Prevalence of overweight and obesity among school-aged children in urban, rural and mountain areas of the Veneto Region, Italy. *Public Health Nutr.* 2008; 11(9):887-90.
 38. Bevelander KE, Anschutz DJ, Engels RC. Social norms in food intake among normal weight and overweight children *Appetite* 2012; 58: 864-72.
 39. Bevilacqua N, Censi L, Cairella G, Martone D, et al. Obesità e prima colazione nei bambini del Lazio. *La Rivista di Scienza dell’Alimentazione* 2011; 40: 10-17.
 40. Binkin N, Fontana G, Lamberti A, Cattaneo C, et al. A national survey of the prevalence of childhood overweight and obesity in Italy. *Obes Rev.* 2010; 11(1):2-10.
 41. Birò G, Hulshof K, Ovesen L and Amorim Cruz JA. Selection of methodology to assess food intake. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002; 56 (2): S25-S32
 42. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 123-32.
 43. Blatt AD, Roe LS, Rolls BJ. Hidden vegetables: An effective strategy to reduce energy intake and increase vegetable intake in adults. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93 (4):756-763
 44. Blössner M, Siyam A, Borghi E, Onyango A, de Onis M. WHO AnthroPlus for Personal

- Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents. 2009. Geneva: WHO; (www.who.int/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf)
45. Bongers P, Jansen A, Havermans R, Roefs A, Nederkoorn C: Happy eating. The underestimated role of overeating in a positive Mood. *Appetite* 2013; 67: 74–80.
 46. Borg G. A category scale with ratio properties for intermodal and interindividual comparisons. In: Geissler HG, Petzold P, ed. *Psychophysical judgment and the process of perception*. Berlin: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften: 1982 25-34.
 47. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health*, 1990. 16 (1): 55-58.
 48. Bosello O, Cuzzolaro M. *Obesità*. ed. Il Mulino – Universale Paperbacks, 2013.
 49. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012 Jan; 481(7382):463-8.
 50. Bosy-Westphal A, Eichhorn C, Kutzner D, Illner K, Heller M, Muller M.J. The Age-Related Decline in Resting Energy Expenditure in Humans Is Due to the Loss of Fat-Free Mass and to Alterations in Its Metabolically Active Components. *J Nutr*. 2003; 133, 2356- 2362.
 51. Boudina S, Graham TE. Mitochondrial function/dysfunction in white adipose tissue. *Exp Physiol*. 2014; 99(9):1168-78.
 52. Brambilla P, Vezzoni M, Lucchini R, Acerbi L, et al. Is the prevalence of overweight reducing at age 5-6 years? Ten years data collection in ASL Milano 2. *Ital J Pediatr*. 2012; 38:24.
 53. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. *La sfida dell'obesità nella Regione europea dell'OMS e le strategie di risposta*. Compendio. Geneva: WHO; 2007. Traduzione italiana curata dal Ministero della Salute e dalla Società Italiana di Nutrizione Umana.
 54. Bray GA, Smith SR, de Jonge L, Xie H, Rood J, Martin CK, Most M, Brock C, Mancuso S, Redman LM. Effect of dietary protein content on weight gain, energy expenditure, and body composition during overeating: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jan 4;307(1):47-55.
 55. Brehm A, Krssac M, Schmid AI, Nowotny P, et al. Increased lipid availability impairs insulin stimulated ATP synthesis in human skeletal muscle. *Diabetes* 2006; 55:136 140 9.
 56. Brogan A, Hevey D. Eating styles in the morbidly obese: restraint eating, but not emotional and external eating, predicts dietary behaviour. *Psychol Health* 2013; 28: 714-725.
 57. Browning MG, Franco RL, Cyrus JC, Celi F, Evans RK. Changes in resting energy expenditure in relation to body weight and composition following gastric restriction: a systematic review. *Obes Surg*. 2016; 26:1607–16.
 58. Bruch H. *Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa, and the Person Within*. 1st edition. NewYork: Basic Books, 1973.
 59. Brytek-Matera AKrupa, M, Poggiogalle E, Donini LM. i. Adaptation of the ORTHO-15 test to Polish women and men. *Eat Weight Disord* 2014; 19(1): 69-76.

60. Buchholz AC, Rafii M, Pencharz PB. Is resting metabolic rate different between men and women? *British Journal of Nutrition*. 2001; 86, 641–646
61. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest*. 2006; 29:581-593.
62. Cairella G, Casagni L, Lamberti A, Censi L. Prevalenza di sovrappeso ed obesità in Italia nella fascia di età 6-11 anni. *Ann Ig* 2008; 20(4):315-27.
63. Cairella G, Menghetti E, Scanu A, Bevilacqua N, et al. Elevated blood pressure in adolescents from Rome, Italy. Nutritional risk factors and physical activity. *Ann Ig*. 2007; 19(3):203-14.
64. Caitlin E. Caspi, Glorian Sorensen, S.V. Subramanian, and Ichiro Kawachi. The local food environment and diet: A systematic review. *Health Place*. 2012 September ; 18(5): 1172–1187
65. Calamaro C. J ., Park S., Mason T.B. A., Marcus C.L., Weaver T.E ., Pack A. and Ratcliffe S.J. Shortened sleep duration does not predict obesity in adolescen *J. Sleep Res.* (2010) 19, 559–566.
66. Caldarone G, Spada R, Berlutti G, Callari L, Fiore A, Giampietro M, Lista R. Nutrition and exercise in children. *Ann Ist Super Sanita*. 1995;31(4):445-53.
67. Calza S, Decarli A, Ferraroni M. Obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999-2000 Italian National Health Survey. *BMC Public Health*. 2008; 8:140.
68. Cani P, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772.
69. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004 Jan;84(1):277-359.
70. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008; 31:619–26.
71. Carnovale E e Marletta L. Tabelle di Composizione degli Alimenti - Aggiornamento 2000 INRAN- ed. EDRA 2000
72. Caroli M, Gianfreda V. Curve di crescita: quali scegliere e come leggerle. *AreaPediatria*. 2014; 15:27-32.
73. Carskadon MA, Acebo C. Regulation of sleepiness in adolescents: update, insights, and speculation. *Sleep* 2002;25:606-14
74. Carson V, Hunter S, Kuzik N, Gray CE, Poitras VJ, Chaput JP et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: an update. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2016; 41 (6): S311-S327. doi:10.1139/apnm-2015-0630.
75. Cavallo F, Lemma P, Dalmaso P, Vieno A, Lazzeri G, Galeone D, et al. (Ed.) 4° Rapporto sui dati italiani dello studio internazionale HBSC 2014. Strampatre s.r.l. – Torino 2016 http://www.hbsc.unito.it/it/images/pdf/hbsc/report_nazionale_2014.comp.pdf (accesso il 31 luglio 2017).

76. Chang SH, Beason TS, Hunleth JM, Colditz GA. A systematic review of body fat distribution and mortality in older people. *Maturitas* 2012; 72(3):175-91
77. Chapman CD, Benedict C, Brooks SJ, Schiöth HB. Lifestyle determinants of the drive to eat: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;96:492-7.
78. Chaput JP, Klingenberg L, Sjödin A. Do all sedentary activities lead to weight gain: sleep does not. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13: 601-7.
79. Chaput JP, Leblanc C, Pérusse L, Després JP, et al. Risk factors for adult overweight and obesity in the Quebec Family Study. Have we been barking up the wrong tree?. *Obesity* 2009; 17: 1964-1970.
80. Chaput JP. Is sleep deprivation a contributor to obesity in children? *Eat Weight Disord.* 2016; 21:5-11. doi: 10.1007/s40519-015-0233-9.
81. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahm B, Frystyk J, Schwarz P, Faber J. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine* 2012; 43:626-624.
82. Chung JY, Kang HT, Lee DC, Lee HR, Lee YJ. Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: a focus on sarcopenic obesity. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013; 56: 270-278
83. Colao MG, Asur Marche, Zona territoriale 6 Fabriano. Sorveglianza nutrizionale ed educazione alimentare nella popolazione scolastica delle Marche. *Lavoro & Salute* 2007; 3: 11-5
84. Cole TJ & Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 2012; 7:284-294
85. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000; 320:1240-1243.
86. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ.* 2007; 335:194-202.
87. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 894-899.
88. Conceição EM, Gomes FVS, Vaz AR, Pinto-Bastos A, Machado PPP. Prevalence of eating disorders and picking/nibbling in elderly women. *Int J Eat Disord.* 2017;50(7):793-800.
89. Cooper JA, Watras AC, Shriver T, Adams AK, et al. Influence of dietary fatty acid composition and exercise on changes in fat oxidation from a high-fat diet. *J Appl Physiol.* 2010; 109(4):1011-8.
90. Corsica JA, Hood MM. Eating disorders in an obesogenic environment. *J Am Diet Assoc.* 2011 Jul;111(7):996-1000.
91. Cox DN, Mela DJ. Determination of energy density of freely selected diets: methodological issues and implications. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24 (1):49-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10702750>. Accessed January 9, 2015.
92. Cucó G, Arija V, Martí-Henneberg C, Fernández-Ballart J. Food and nutritional profile of

- high energy density consumers in an adult Mediterranean population. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001; 55:192-199.
93. Cureau FV, Ekelund U, Bloch KV, Schaun BD. Does body mass index modify the association between physical activity and screen time with cardiometabolic risk factors in adolescents? Findings from a country-wide survey. *Int J Obes (Lond)*. 2017; 41 (4), 551-559.
 94. Cuzzolaro M, Donini LM. Orthorexia nervosa by proxy? *Eat Weight Disord*. 2016;1-3
 95. Cuzzolaro M. Eating Disorders. In: Sbraccia P, Finer N, editors. *Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1-24.
 96. Cuzzolaro, M. Anoressie e bulimie. Un'epidemia del nostro tempo. Seconda edizione. Bologna, Il Mulino, 2014.
 97. Cuzzolaro, M. Obesity. Psychiatric aspects. Disabling obesity. From determinants to health care models. Ed. P. Capodaglio, J. Faintuch and A. Liuzzi. New York, Springer 2013; 183-197.
 98. D'Addesa D, D'Addezio L, Martone D, Censi L, et al. Dietary Intake and Physical Activity of Normal Weight and Overweight/Obese Adolescents. *Int J Pediatrics* 2010; Article ID 785649, 9 pages.
 99. Damasio A. *Il sé viene alla mente*. Milano, Adelphi Edizioni 2012
 100. D'Antona G, Ragni M, Cardile A, Tedesco L, et al. Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice. *Cell Metab*. 2010; 12(4):362-72.
 101. Darmon N, Briand A, Drewnowski A. Energy-dense diets are associated with lower diet costs: a community study of French adults. *Public Health Nutr*. 2004; 7:21-27.
 102. Day J, Ternouth A, Collier DA. "Eating disorders and obesity: two sides of the same coin?" *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2009; 18(2): 96-100.
 103. De Castro JM. Family and friends produce greater social facilitation of food intake than other companions. *Physiol Behav*. 1994; 56: 445-55.
 104. De Giovanni L, Casile C, De Giovanni D. Rilevazione epidemiologica ed incidenza dell'obesità infantile nel Salento. *Pediatrics Preventiva & Sociale* 2006; 3-4: 37-39.
 105. De La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G440-448.
 106. De Lauzon-Guillain B, Basdevant A, Romon M, Karlsson J, et al. Is restrained eating a risk factor for weight gain in a general population?. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 132-138.
 107. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *Febs Letters*. 2008; 582(1): 97-105.
 108. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *Febs Letters*. 2008; 582(1): 97-105.
 109. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blössner M, Lutter C; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth

- Standards. *Public Health Nutr.* 2012; 15:1603-1610.
110. de Onis M, Onyango AW, Borghi E et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85: 660–667.
 111. Degli Esposti E, Sturani A, Valpiani G, Di Martino M, et al. The relationship between body weight and drug costs: An Italian population-based study. *Clin Ther.* 2006; 28(9):1472-81.
 112. Degrace-Passilly P, Besnard P. CD36 and taste of fat. CD36 and GPR120 mRNA transcripts display different diurnal rhythms in mouse circumvallate papillae *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012 Mar;15(2):107-11
 113. Dela F, Handberg A, Mikines KJ, Vinten J, Galbo H. GLUT 4 and insulin receptor binding and kinase activity in trained human muscle. *J Physiol.* 1993; 469: 615–624.
 114. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (NIH), National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). “NIAAA Council Approves Definition of Binge Drinking”. *NIAA Newsletter Winter 2004* (3):3
 115. Deshpande DA, Wang WCH, McIlmoyle EL, Robinett KS, Schillinger RM, An SS, Sham JSK, and Liggett SB. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med.* 2010 Oct 24
 116. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991; 65: 105-114.
 117. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Krznarić Z, Nair KS, Singer P, Teta D, Tipton K, Calder PC. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition.* 2014; 33(6): 929-36.
 118. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature* 2003; 423: 599–602.
 119. Diano S, Liu ZW, Jeong JK, Dietrich MO, et al. Peroxisome proliferation-associated control of reactive oxygen species sets melanocortin tone and feeding in diet-induced obesity. *Nat Med* 2011;17:1121-7.
 120. Diano S. Role of reactive oxygen species in hypothalamic regulation of energy metabolism. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28(1):3-5.
 121. Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292, R77-R85.
 122. Dietz W. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics.* 1998; 101: 518–525.
 123. Dowler E. Inequalities in diet and physical activity in Europe. *Public Health Nutrition,* 2001, 4:701–709.
 124. Drapeau V, Provencher V, Lemieux S, Després JP, et al. Do 6-y changes in eating behaviors predict changes in body weight? Results from the Québec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 808-814.
 125. Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79(1):6-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- pubmed/14684391. Accessed December 22, 2014.
126. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008; 32: 1720-1724.
 127. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, Cameron Chumlea W. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Nov; 2(6):1139-46.
 128. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 1974 Jul;32(1):77-97.
 129. Ekelund U, Brage S, Froberg K, Harro M, Anderssen SA, Sardinha LB et al. TV viewing and physical activity are independently associated with metabolic risk in children: the European Youth Heart Study. *PLoS Med*. 2006; 3(12): e488.
 130. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. for the Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee and the Lancet Sedentary Behaviour Working Group. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016; 388:1302–1310.
 131. Ekman P. An argument for basic emotions. *Cognition Emotion*, 1992; 6: 169-200.
 132. Elia M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. In: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Energy Metabolism. Tissue Determinants and Cellular Corrolaries*. Raven Press: New York, 1992; 61–77.
 133. Ello-Martin JA, Ledikwe JH, Rolls BJ. The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(suppl): 236S-241S.
 134. Enrique Silva JE. The Thermogenic Effect of Thyroid Hormone and Its Clinical Implications. *Ann Intern Med*. 2003; 139:205-213
 135. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSW. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 4158-4188.
 136. Ergasti G, Fovi G, Visalli N, De Luca d'Alessandro E. Obesity in school-aged children: Interpretation of the Body Mass Index in a sample of children and adolescents in Rome. *Clin Ter*. 2010; 161(4):e137-41.
 137. Erskine HE, Baxter AJ, Patton G, Moffitt TE, et al. The global coverage of prevalence data for mental disorders in children and adolescents. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2017;26(4):395-402.
 138. Evers C, De Ridder DTD, Adriaanse MA. Adequately predicting emotional eating with self-reports: Not as easy as pie. *Health Psychol* 2010a; 29: 344-345.
 139. Evers C, Stok FM, de Ridder DT. Feeding your feelings: Emotion regulation strategies and emotional eating *Pers Soc Psychol Bull* 2010b Jun;36(6):792-804
 140. Fairburn CG, Harrison PJ. *Lancet*. Eating Disorders. *Lancet* 2003; 361, 407-416.
 141. Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity

- and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab.* 2009 Feb; 9(2):203-9.
142. Ferrante M, Fiore M, Sciacca GE, Leon L, et al. The role of weight status, gender and self-esteem in following a diet among middle-school children in Sicily (Italy). *BMC Public Health.* 2010 May 11; 10:241.
 143. Field AE, Sonnevile KR, Crosby RD, Swanson SA, et al. Prospective associations of concerns about physique and the development of obesity, binge drinking, and drug use among adolescent boys and young adult men. *JAMA Pediatr* 2014; 168(1): 34-39.
 144. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region and age: statistics from world health organization and united nations. *International Journal of Cardiology.* 2013; 168(2):934-45.
 145. Finucane MM, Stevens GA, Cowan M.J, Danaei G, et al. "National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and pidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants." *Lancet* 2011, 377(9765): 557-567.
 146. Fisher JO, Liu Y, Birch LL, Rolls BJ. Effects of portion size and energy density on young children's intake at a meal. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (1): 174-179
 147. Flatt JP. Use and storage of carbohydrate and fat. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(4 Suppl):952S-959S.
 148. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013 Jan 2; 309(1):71-82.
 149. Flegal KM. Defining obesity in children and adolescents: epidemiologic approaches. *Crit Rev Sci Nutr*, 1993; 33: 307-312.
 150. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1769-1778.
 151. Fosbøl MO, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014 Apr 15.
 152. Francis KT. Body-composition assessment using underwater weighing techniques. *Phys Ther.* 1990 Oct;70(10):657-62;
 153. Frayling T.M. Are the causes of obesity primarily environmental? No. *BMJ* 2012; 345:e5844
 154. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316:889-94.
 155. Fu WJ, Haynes TE, Kohli R, Hu J, et al. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. *J Nutr.* 2005 Apr; 135(4):714-21.
 156. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep; 72(3):694-701.
 157. Gallagher D, Shaheen I, Zafar K. State-of-the-art measurements in human body

- composition: A moving frontier of clinical importance. *Int J Body Compos Res.* 2008;6(4):141-148.
158. Gallus S, Colombo P, Scarpino V, Zuccaro P, et al. Overweight and obesity in Italian adults 2004, and an overview of trends since 1983. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(10):1174-9.
159. Gallus S, Odone A, Lugo A, Bosetti C, et al. Overweight and obesity prevalence and determinants in Italy: an update to 2010. *Eur J Nutr* 2013; 52(2):677-85.
160. Genovesi S, Giussani M, Faini A, Vigorita F, et al. Maternal perception of excess weight in children: a survey conducted by pediatricians in the province of Milan. *Acta Paediatr* 2005b; 94(6): 747-52.
161. Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, Vigorita F, et al. Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight. *J Hypertens* 2005a; 23(3): 493-7.
162. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73: 147-162.
163. Giampietro M, Caldarone G. Attività fisica e salute in Fatati G, Amerio ML. *Dietetica e nutrizione. Clinica, terapia e organizzazione*, 2nd ed., Rome: Il Pensiero Scientifico Roma, 2012.
164. Gibson RS. Validity in dietary assessment methods. In: *Principles of nutritional assessment*. 2 th ed. Oxford University Press, 2005: 149-196
165. Gidding SS, Bao W, Srinivasan SR, Berenson GW. Effects of secular trends in obesity on coronary risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatrics.* 1995; 127: 868-874.
166. Giordano A, Frontini A, Cinti S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jun;15(6):405-24
167. Giskes K, van Lenthe F, Avendano-Pabon M, Brug J. A systematic review of environmental factors and obesogenic dietary intakes among adults: are we getting closer to understanding obesogenic environments?. *Obes Rev.* 2011 May;12(5):e95-e106.
168. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metab.* 2017; 25(5):1027-1036.
169. Gregor ME, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29:415-45.
170. Gross JJ, Thompson RA. Emotion regulation: Conceptual foundations. In: Gross JJ Ed. *Handbook of emotion regulation*. New York, NY: Guilford Press, 2007: 3-24.
171. Grujic D, Susulic VS, Harper ME, Himms-Hagen J, et al. Beta3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate beta3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake. A study using transgenic and gene knockout mice. *J Biol Chem.* 1997 Jul 11; 272(28):17686-93.
172. Gruppo Tecnico di Coordinamento del Sistema di Sorveglianza PASSI d'Argento, Luzi P (Ed.). *Sperimentazione PASSI d'Argento (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia): verso un sistema nazionale di sorveglianza della popolazione ultra64enne*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/9).

173. Guida B, Pietrobelli A, Trio R, Laccetti R, et al. Body mass index and bioelectrical vector distribution in 8-year-old children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(2): 133-41.
174. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Smith GD. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: A 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67:1111-1118.
175. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr*. 2012 Apr; 95(4):989-94.
176. Hand GA, Shook RP, Paluch AE, Baruth M, Crowley EP, Jagers JR, Prasad VK, Hurley TG, Hebert JR, O'Connor DP, Archer E, Burgess S, Blair SN. The Energy Balance Study: The Design and Baseline Results for a Longitudinal Study of Energy Balance. *Res Q Exerc Sport*. 2013 Sep;84(3):275-86.
177. Hansen KC, Zhang Z, Gomez T, Adams AK, et al. Exercise increases the proportion of fat utilization during short-term consumption of a high-fat diet. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(1):109-16.
178. Hansen M, Morthorst R, Larsson B, Flyvbjerg A, Rasmussen M.H, Orskov H, Astrup A, Kjaer M, Lange KHW. Effects of 2 wk of GH administration on 24-h indirect calorimetry in young, healthy, lean men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289, E1030- E1038
179. Haslam, D. W., & James, W. P. Obesity. *Lancet* 2005; 366(9492), 1197 – 1209.
180. Hebestreit A, Bornhorst C, Pala V, et al, IDEFICS consortium. Dietary energy density in young children across Europe. *Int J Obes (Lond)* . 2014;38(Suppl 2): S124–S134.
181. Hegarty BD, Furler SM, Ye J, Cooney GJ, et al. The role of intramuscular lipid in insulin resistance,. *Acta Physiol Scand* 2003; 178:373-383.
182. Hellerstein MK. De novo lipogenesis in humans: metabolic and regulatory aspects. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53 Suppl 1:S53-65.
183. Herman CP, Mack D. Restraint and Unrestraint Eating. *J Pers* 1975; 4: 647-660.
184. Herman CP, Roth DA, Polivy J. Effects of the presence of others on food intake: a normative interpretation. *Psychol Bull* 2003; 129: 873-86.
185. Herpertz-Dahlmann B. Adolescent Eating Disorders: Update on Definitions, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2015 24 (1):177-196. doi:10.1016/j.chc.2014.08.003
186. Higgings MW, Keller JB, Metzner HL, Moore FE, Ostrander LD Jr. Studies of blood pressure in Tecumseh, Michigan. II. Antecedents in childhood of high blood pressure in young adults. *HPN*. 1980; 2: 117-123.
187. Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. Energy balance and obesity. *Circulation* 2012; 126, 126 – 132
188. Himes JH & Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: Recommendations from an expert committee. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59: 307-316.
189. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.

190. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006;144(1):21–28.
191. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation.* 1983; 67(5):968–77.
192. Hukshorn CJ, Saris WHM, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly Subcutaneous Pegylated Recombinant Native Human Leptin (PEG-OB) Administration in Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85, 4003–4009.
193. Hukshorn CJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. Pegylated human recombinant leptin (PEG-OB) causes additional weight loss in severely energy-restricted, overweight men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77, 771–776
194. Inoue S, Zimmet P, Caterson I, Chunming C, Ikeda I, Khalid AK, et al. The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. 2000. Disponibile all'indirizzo: www.vepachedu.org/TSJ/BMI-Guidelines.pdf.
195. ISTAT. Health for All – Italia. ISTAT 2016. <https://www.istat.it/it/archivio/14562> (accesso il 31 luglio 2017).
196. ISTAT. Salute. In: Rapporto sul benessere equo e sostenibile in Italia. Bes 2014
197. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, Sakai Y, Maruyama T, Kaji Y, Harada M, Jingu S, Sakamoto M. Excess accumulation of body fat is related to dyslipidemia in normal-weight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28: 242–247.
198. Jansen A, Vanreyten A, van Balveren T, Roefs A, et al. Negative affect and cue-induced overeating in non-eating disordered obesity. *Appetite* 2008; 51: 556–562.
199. Javed A, Jumean M, Murad MH, Okorodudu D, Kumar S, Somers VK, Sochor O, Lopez-Jimenez F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Obes.* 2015;10:234–244.
200. Jéquier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev.* 1999 Apr;79(2):451–80.
201. Jessen AB, Toubro S, Astrup A. Effect of chewing gum containing nicotine and caffeine on energy expenditure and substrate utilization in men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77, 1442–1447
202. Johnson L, Mander AP, Jones LR, Emmett PM, Jebb SA. Energy-dense, low-fiber, high-fat dietary pattern is associated with increased fatness in childhood. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87(4):846–54. Available at: <http://ajcn.nutrition.org/content/87/4/846.long>. Accessed January 8, 2015.
203. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 941–8.
204. Lask B, Bryant-Waugh R (eds) (2013) *Eating Disorders in Childhood and Adolescence*. 4th Edition. Routledge, London.

205. Lazzeri G, Casorelli A, Giallombardo D, Grasso A, et al. Nutritional surveillance in Tuscany. Nutritional status among 8- 9 y-old school children. *J Prev Med Hyg.* 2006 Mar; 47(1):16-21.
206. Lazzeri G, Giacchi MV, Spinelli A, Pammolli A, et al. Overweight among students aged 11-15 years and its relationship with breakfast, area of residence and parents' education: results from the Italian HBSC 2010 cross-sectional study. *Nutr J.* 2014 Jul 5; 13(1):69.
207. Lazzeri G, Pammolli A, Pilato V, Giacchi MV. Relationship between 8/9-yr-old school children BMI, parents' BMI and educational level: a cross sectional survey. *Nutr J* 2011b; 10:76.
208. Lazzeri G, Pammolli A, Simi R, Pilato V, et al. BMI from nutritional surveillance of 8-9 years old children in Tuscany (Italy). *J Prev Med Hyg* 2011a; 52(4):181-5.
209. Lazzeri G, Rossi S, Pammolli A, Pilato V, et al. Underweight and overweight among children and adolescents in Tuscany (Italy). Prevalence and short-term trends. *J Prev Med Hyg.* 2008 Mar; 49(1):13-21.
210. Le Van Quyen M. Il potere della mente. Come il pensiero agisce sul nostro cervello. Edizioni Dedalo, Bari 2016
211. Leahy KE, Birch LL, Fisher JO, Rolls BJ. Reductions in entree energy density increase children's vegetable intake and reduce energy intake. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(7):1559-1565.
212. Leahy KE, Birch LL, Rolls BJ. Reducing the energy density of an entrée decreases children's energy intake at lunch. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(1): 41-48.
213. Leahy KE, Birch LL, Rolls BJ. Reducing the energy density of multiple meals decreases the energy intake of preschool-age children. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (6): 1459-1468
214. Leclercq C, Arcella D, Piccinelli R, Sette S, Le Donne C, Turrini A, on behalf of the IN-RAN-SCAI 2005_06 Study Group. The Italian National Food Consumption Survey IN-RAN-SCAI 2005e06: main results in terms of food consumption. *Public Health Nutr* 2009; 12: 2504-32.
215. Ledikwe JH, Blanck HM, Khan LK, Serdula MK, Seymour JD, Tohill BC, Rolls BJ. Dietary energy density is associated with energy intake and weight status in US adults *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1362-8.
216. Ledikwe JK, Blanck HM, Khan LK, Serdula MK, Seymour JD, Tohill BC, Rolls BJ. Reductions in Dietary Energy Density as a Weight Management Strategy, in *Treatment of the Obese Patient*, R.F. Kushner and D.H. Bessesen, Editors. 2007, Humana Press: Totowa, New Jersey. p. 265-280.
217. Ledikwe JK, Blanck HM, Serdula MK, Seymour JD, Tohill BC, Rolls BJ. Dietary energy density determined by eight calculation methods in a nationally representative United States population. *J Nutr.* 2005; 135 (2): 273-8. Available at: <http://jn.nutrition.org/content/135/2/273.long>. Accessed October 30, 2014
218. Leslie, E., et al., Walkability of local communities: using geographic information systems to objectively assess relevant environmental attributes. *Health and Place*, 2007. 13: p. 111-122.

219. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr.* 1992 May;55(5):950-4.
220. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075.
221. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023.
222. Lissner L, Lanfer A, Gwozdz W, Olafsdottir S, et al. Television habits in relation to overweight, diet and taste preferences in European children: the IDEFICS study. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 705-715
223. Litmanen J, Frojd S, Marttunen M, Isomaa R, Kaltiala-Heino R. Are eating disorders and their symptoms increasing in prevalence among adolescent population? *Nord J Psychiatry.* 2017;71(1):61-6.
224. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Manuale di riferimento per la standardizzazione antropometrica, Edra 1994
225. Lombardo C. Regolazione e disregolazione delle emozioni. In Orsolini M. (a cura di): *Bambini con disturbi dell'apprendimento: Studi sulla valutazione e l'intervento.* Roma: Carocci, 2011.
226. Lombardo C. Sleep and obesity: an introduction. *Eat Weight Disord.* 2016;21:1-4. doi: 10.1007/s40519-015-0234-8.
227. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, et al. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care.* 2002; 25(8):1283-8.
228. Loviselli A, Ghiani ME, Velluzzi F, Piras IS, et al. Prevalence and trend of overweight and obesity among Sardinian conscripts (Italy) of 1969 and 1998. *J Biosoc Sci.* 2010; 42(2): 201-11.
229. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science.* 2005; 21; 307(5708):384-7.
230. Lührmann PM, Bender R, Edelmann-Schafer B and Neuhäuser-Berthold M. Longitudinal changes in energy expenditure in an elderly German population: a 12-year follow-up. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2009 63, 986-992.
231. Lyn P. Eating Disorders: A Review of the Literature with Emphasis on Medical Complications and Clinical Nutrition. *Alternative Medicine Review* 2002; 7 (3): 184-202.
232. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: S120-127.
233. Macht M, Roth S, Ellgring H. Chocolate eating in healthy men during experimentally induced sadness and joy. *Appetite* 2002; 39: 147-158.
234. Macht M. How emotions affect eating: A five-way model. *Appetite* 2008; 1: 11.
235. Mackenbach JD, Rutter H, Compennolle S, Glonti K, Oppert JM, Charreire H, De Bourdeaudhuij I, Brug J, Nijpels G, Lakerveld J. Obesogenic environments: a systematic review

- of the association between the physical environment and adult weight status, the SPOT-LIGHT project. *BMC Public Health*. 2014 Mar 6;14:233.
236. Maffeis C, Consolaro A, Cavarzere P, Chini L, et al. Prevalence of overweight and obesity in 2- to 6-year-old Italian children. *Obesity*. 2006; 14(5): 765-9.
 237. Major GC, Doucet E, Trayhurn P, Astrup A, Tremblay A. Clinical significance of adaptive thermogenesis. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 204–212.
 238. Mangweth-Matzek B, Hoek HW, Rupp C, Lackner-Seifert K, et al. Prevalence of eating disorders in middle-aged women. *Int J Eat Disord* 2014; 47(3): 320-324.
 239. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med* 2014; 44: 211- 221.
 240. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2011; 301(4):E567-84.
 241. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016; 65: 330-339.
 242. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:5695–700
 243. Marras V, Macchis R, Foschini ML, Pilia S, et al. Prevalence of overweight and obesity in primary school children in Southern Sardinia, Italy. *Ital J Pediatr* 2006; 32: 251-5.
 244. Martin C, Passilly-Degrace P, Chevrot M, Ancel D, Sparks SM, Drucker DJ and Besnard P. Lipid-mediated release of GLP-1 by mouse taste buds from circumvallate papillae: putative involvement of GPR120 and impact on taste sensitivity. *J Lipid Res*. 2012; 53(11):2256-65
 245. Martin C, Passilly-Degrace P, Gaillard D, Merlin J-F, Chevrot M, Besnard P. The Lipid-Sensor Candidates CD36 and GPR120 Are Differentially Regulated by Dietary Lipids in Mouse Taste Buds: Impact on Spontaneous Fat Preference. *PLoS ONE* 2011 6(8): e24014. doi: 10.1371 /journal.pone.0024014 [http:// www.plosone.org/article/ info:doi/ 10.1371/ journal.pone.0024014](http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0024014)
 246. Martin-Calvo N, Moreno-Galarraga L, Martinez-Gonzalez MA. Association between Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016 20;8 pii: E512.
 247. Martinelli D, Colucci G, Iacovazzo P, Pavone F, et al. Obesity and lifestyles among teenagers in Apulia. Survey run by a team of general practitioners. *Ann Ig* 2006; 18(5):383-9.
 248. Matricciani L, Olds T, Petkov J. In search of lost sleep: secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents. *Sleep Med Rev* 2012;16: 203–11.
 249. Mattes RD, Campbell WW. Effects of food form and timing of ingestion on appetite and energy intake in lean young adults and in young adults with obesity. *J. Am. Diet. Assoc.*

- 2009; 109 (3):430-7. doi:10.1016/j.jada.2008.11.031.
250. Mattes RD. Fluid Energy-Where's the Problem? J. Am. Diet. Assoc. 2006; 106: 1956-1961. doi:10.1016/j.jada.2006.10.026.
251. Maurizi G, Poloni A, Mattiucci D, Santi S, Maurizi A, Izzi V, Giuliani A, Mancini S, Zingarretti MC, Perugini J, Severi I, Falconi M, Vivarelli M, Rippo MR, Corvera S, Giordano A, Leoni P, Cinti S. Human White Adipocytes Convert Into "Rainbow" Adipocytes In Vitro. J. Cell Physiol. 2017 Oct;232(10):2887-2899.
252. McAninch EA, Bianco AC. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2014; 1311: 77-87
253. McGinnis JM Gootman JA, Kraak VI. Food marketing to children and youth: threat or opportunity? Washington, DC, National Academies Press, 2006.
254. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, et al. The metabolic syndrome and 11-year of risk incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care. 2005, 28(2):385-390.
255. Medeiros D.M , Wildman R. Advanced Human Nutrition. 3th ed. Jones & Bartlett Learning, 2013
256. Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa - medical complications. J Eat Disord. 2015 Mar 31;3:11
257. Mehler PS, Brown C. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Their Treatments: An Update on Some Critical Aspects. J Eat Weight Disord 2015; 20 (4): 419-25
258. Menghetti E, Carletti M, Strisciuglio P, Spagnolo A. High percentage of obesity during childhood and adolescence and subsequent increases in childhood arterial hypertension. Minerva Pediatr 2010; 62(2):133-7.
259. Menghetti E, Musacchio P, Tawill L, Vicini S, et al. Obesity and arterial hypertension in children: current calamity. Clin Ter 2012; 163(3):e107-10.
260. Mercer RE, Chee MJ, Colmers WF. The role of NPY in hypothalamic mediated food intake. Front Neuroendocrinol 2011; 32:398-415.
261. Merry AH, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. 2007. Gut. 56,11,1503-1511.
262. Meule A, Lutz AP, Vogele C., Kubler A. "Impulsive reactions to food-cues predict subsequent food craving." Eat Behav 2014; 15(1): 99-105
263. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, et al. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. BMC medicine. 2017;15(1): 12 p.
264. Micciolo R, Canal L, Minniti A, Mazzali G, et al. The association between excess weight and comorbidity and self-rated health in the Italian population. Ann Epidemiol. 2013; 23(4):172-8.
265. Micciolo R, Di Francesco V, Fantin F, Canal L, et al. Prevalence of overweight and obesity in Italy (2001-2008): is there a rising obesity epidemic? Ann Epidemiol. 2010; 20(4):258-

- 64.
266. Misraa M, Klibanskia A. Anorexia Nervosa and Bone. *J Endocrinol.* 2014a; 221(3): R163–R176.
267. Misraa M, Klibanskia A. Endocrine Consequences of Anorexia Nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014b; 2(7): 581–592.
268. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol* 2014; 5: 190.
269. Muller MJ, Bosy-Westphal A, Klaus S. World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2004; 80, 1379-1390
270. Müller MJ, Bosy-Westphal A. Adaptive thermogenesis with weight loss in humans. *Obesity.* 2013; 21:218–28.
271. Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with weight gain and weight loss in humans. *Curr Obes Rep.* 2016 Dec; 5(4):413-423. Review
272. Murray SB, Maguire S, Russell J, Touyz SW. The emotional regulatory features of bulimic episodes and compulsive exercise in muscle dysmorphia: a case report. *Eur Eat Disord Rev.* 2012b; 20(1): 68-73.
273. Murray SB, Rieger E, Hildebrandt T, Karlov L, et al. “A comparison of eating, exercise, shape, and weight related symptomatology in males with muscle dysmorphia and anorexia nervosa.” *Body Image* 2012a; 9(2): 193-200.
274. Must A & Strauss RS. Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23: S2-S11.
275. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema DJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *New Engl J Med.* 1992; 327:1350-1355.
276. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000; 320: 26–30.
277. Nagy E, Vicente-Rodriguez G, Manios Y, Beghin L, Iliescu C, Censi L, Dietrich S, Ortega FB, De VT, Plada M, Moreno LA, Molnar D. Harmonization process and reliability assessment of anthropometric measurements in a multicenter study in adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(Suppl 5): S58–S65.
278. Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, Lohse MJ, Shigemura N, Ninomiya Y, Kojima I. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS One.* 2009;4(4):e5106.
279. Nakai, Y., K. Nin and S. Noma. Eating disorder symptoms among Japanese female students in 1982, 1992 and 2002. *Psychiatry Res* 2014; 219(1): 151-156.

280. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014 Sep 18;7:421-35.
281. Neel J.V. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962, 14:353-62.
282. Neumark-Sztainer D, Wall M, Guo J, Story M, et al. Obesity, disordered eating, and eating disorders in a longitudinal study of adolescents: How do dieters fare 5 years later? *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 559-68.
283. Neumark-Sztainer D. “The interface between the eating disorders and obesity fields: moving toward a model of shared knowledge and collaboration.” *Eat Weight Disord* 2009; 14(1): 51-58
284. Ng JM, Azuma K, Kelley C, Pencek R, Radikova Z, Laymon C, Price J, Goodpaster BH, Kelley DE. PET imaging reveals distinctive roles for different regional adipose tissue depots in systemic glucose metabolism in nonobese humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 303(9):E1134-41.
285. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766-81.
286. Nguyen NQ, Debrececi TL, Bambrick JE, Chia B, Wishart J, Deane AM, Rayner CK, Horowitz M, Young RL. Accelerated intestinal glucose absorption in morbidly obese humans: relationship to glucose transporters, incretin hormones, and glycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):968-76
287. NHLBI Obesity Education Initiative. *The practical guide: Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults*. National Institutes of Health (NIH Publication Number 00- 4084), 2000.
288. Nisoli E, Clementi E, Moncada S, Carruba MO. Mitochondrial biogenesis by NO yields functionally active mitochondria in mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101:16507–16512.
289. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003; 299:896–899.
290. NNR Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity, 5th ed. Copenhagen, Denmark: Nordic Council of Ministers, 2014.
291. Norann A, Zaghoul1 and Nicholas Katsanis1 Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy *J Clin Invest*. 2009 Mar 2; 119(3): 428–437.
292. O'Connor L, Walton J, Flynn A. Dietary energy density and its association with the nutritional quality of the diet of children and teenagers. *J. Nutr. Sci.* 2013; 2: e10. doi:10.1017/jns.2013.8.
293. OKkio alla SALUTE: Sintesi dei risultati 2016. <http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/dati2016.asp> (accesso il 31 luglio 2017).
294. Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav* 2010;99:651–6.

295. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IF, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003054.
296. Othman M, Kavar B, El Nahas AM. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephron Clin Pract.* 2009; 113(1):c16–c23.
297. Ozdener MH, Subramaniam S, Sundaresan S, Sery O, Hashimoto T, Asakawa Y, Besnard P2, Abumrad NA, Khan NA: CD36- and GPR120-mediated Ca^{2+} signaling in human taste bud cells mediates differential responses to fatty acids and is altered in obese mice. *Gastroenterology.* 2014 Apr;146(4):995-1005. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.006. Epub 2014 Jan 9.
298. Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Dima F, et al. Il progetto CUORE: 15 anni di attività per la prevenzione e la riduzione del rischio cardiovascolare. *Not Ist Super Sanità* 2013; 26(2):3-8.
299. Passi: Sovrappeso – Obesità 2013 – 2016, <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso.asp> (accesso il 31 luglio 2017).
300. Patterson E, Wärnberg J, Poortvliet E, Kearney JM, Sjöström M. Dietary energy density as a marker of dietary quality in Swedish children and adolescents: the European Youth Heart Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010; 64: 356-363.
301. Pearson N, Biddle S. Sedentary behavior and dietary intake in children, adolescents and adults. *Am J Prev Med* 2011; 41:178–88
302. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015 Dec; 25 Suppl 3:1-72.
303. Pérez-Escamilla R, Obbagy JE, Altman JM, Essery EV, McGrane MM, Wong YP, Spahn JM, Williams CL. Dietary Energy Density and Body Weight in Adults and Children: A Systematic Review. *J Acad Nutr Diet.* 2012; 112: 671-684
304. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106(2):165-9.
305. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med.* 2006; 119(5 Suppl 1):S10-6.
306. Pickett KE, Kelly S, Brunner E, Lobstein T, et al. Wider income gaps, wider waistbands? An ecological study of obesity and income inequality. *Journal of Epidemiology and Community Health,* 2005, 59:670–674.
307. Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, et al. The influence of the type of dietary fat on postprandial fat oxidation rates: monounsaturated (olive oil) vs saturated fat (cream). *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26(6):814-21.
308. Plowman SA, Smith DL. *Exercise Physiology for Health, Fitness, and Performance.* Lippincott Williams & Wilkins, 2007. pp. 218-219.
309. Power C, Lake JK & Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21: 507-526.

310. Praga M, Hernández E, Herrero JC, Morales E, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 2000; 58(5): 2111–2118.
311. Prudhon C, Briend A, Laurier D, Golden MH, Mary JY. Comparison of weight- and height-based indices for assessing the risk of death in severely malnourished children. *Am. J. Epidemiol.* 1996;144:116-123.
312. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Huang J, et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ* 2014; 348:g1610
313. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, et al. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity *N Engl J Med* 2012; 367:1387-1396
314. Raevuori A, Hoek HW, Susser E, Kaprio J, et al. "Epidemiology of anorexia nervosa in men: a nationwide study of Finnish twins." *PLoS One* 2009; 4(2): e4402.
315. Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB. Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J.* 1964;93(3):652-65.
316. Rehkopf DH, Laraia BA, Segal M, Braithwaite D, et al. The relative importance of predictors of body mass index change, overweight and obesity in adolescent girls. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6: e233-e242.
317. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International Journal of Obesity.* 2011; 35(7): 891-898.
318. Renehan AG Tyson M, Egger M, Heller RF et al. Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371 (9612): 569-578.
319. Rhodes RE, Warburton DER, Murray H. Characteristic of physical activity guidelines and their effect on adherence. *Sports Med* 2009; 39: 355–75.
320. Roden M. Muscle triglycerides and mitochondrial function: possible mechanism for the development of type 2 diabetes. *Int J Obes* 2005;(Suppl 2) :S111-S115, 2005
321. Rolland-Cachera MF. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *Int. J. Pediatr Obes.* 2011; 6:325-331. <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/17477166.2011.607458>
322. Rolland-Cachera MF. Towards a simplified definition of childhood obesity? A focus on the extended IOTF references. *Pediatr Obes.* 2012; 7:259-260.
323. Rolls B J. The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiology & Behavior* 2009; 97: 609–615
324. Rolls BJ, Drewnowski A, Jenny H. Ledikwe JH. Changing the Energy Density of the Diet as a Strategy for Weight Management. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:S98-S103.
325. Rolls BJ, Roe LS, Kral TVE, Meengs JS, Wall DE. Increasing the portion size of a packaged snack increases energy intake in men and women. *Appetite* 2004;42(1):63-9.

326. Rolls BJ, Roe LS, Meengs JS. Reductions in portion size and energy density of foods are additive and lead to sustained decreases in energy intake. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):11-17
327. Rosati P, Triunfo S, Scambia G. Child nutritional status: a representative survey in a metropolitan school. *J Obes.* 2013; 2013: 395671.
328. Roux H, Chapelo E, Godart N. Epidemiology of anorexia nervosa: a review. *Encephale* 2013; 39(2): 85-93.
329. Saba A, Turrini A, Mistura G, Cialfa E & Vichi M. Indagine nazionale sui consumi alimentari delle famiglie 1980–84: alcuni principali risultati (Nation-wide survey on Italian households food consumption 1980–84: main results). *J It Soc Food Sci.* 1990; 19, 53–65.
330. SACN (The Scientific Advisory Committee on Nutrition). Dietary recommendations for Energy. UK Department of Health, 2011
331. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414(6865):799-806.
332. Saltin B, Helge JW. Metabolic capacity of skeletal muscles and health. *Ugeskr Laeger* 2000; 162: 2159-2164.
333. Salvy SJ, De La Haye K, Bowker JC, Hermans RC. Influence of peers and friends on children's and adolescents' eating and activity behaviours. *Physiol Behav* 2012; 106: 369-378.
334. Saunders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clin Med.* 2010 Dec; 10(6):624-7.
335. Schachter S, Gross LP. Manipulated time and eating behaviour. *J Pers Soc Psychol* 1968; 10: 98-106.
336. Schmid SM, Hallschmid M, Jauchchara K, Born J, Schultes B. A single night of sleep deprivation increase ghrelin levels and feelings of hunger in normal weight healthy men. *J Sleep Res* 2008;17:331–4.
337. Schmidt U, Treasure J. Anorexia nervosa: Valued and visible. A cognitive-interpersonal maintenance model and its implications for research and practice. *Br J Clin Psychol* 2006; 45: 343-366.
338. Schoffelen PFM, Westerterp KR. Intra-individual variability and adaptation of overnight- and sleeping metabolic rate. *Physiology & Behavior* 2008; 94, 158–163
339. Schrack JA, Knuth ND, Simonsick EM, Ferrucci L. “IDEAL” aging is associated with lower resting metabolic rate: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 667-672.
340. Schutz Y. Dietary fat, lipogenesis and energy balance. *Physiol Behav.* 2004;83(4):557-64.
341. Schwiertz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 190-195.
342. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Dietary reference values for energy. London: Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2011.
343. Seeger JP, Thijssen DH, Noordam K, Cranen ME, Hopman MT, Nijhuisvan der Sanden MW. Exercise training improves physical fitness and vascular function in children with

- type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 382-384.
344. Sellayah D, Cagampang FR, Cox RD. On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology* 2014; 155(5):1573-88.
 345. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A & Leclercq C. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06 – Part 1: Nutrient intakes in the population. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2011; 21, 922-932
 346. Sharkey AN, Williams IN, Guerin BJ. The role of exercise in the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis. *Nurs. Clin. North Am.* 2000; 35 (1): 209-221.
 347. Sharma P, Yi R, Nayak AP, Wang N, Tang F, Knight MJ, Pan S, Oliver B, Deshpande DA Bitter Taste Receptor Agonists Mitigate Features of Allergic Asthma in Mice. *Sci Rep*. 2017 Apr 11;7:46166. doi: 10.1038/srep46166.
 348. Shetty P. Energy requirements of adults. *Public Health Nutr.* 2005 Oct; 8 (7A): 994-1009.
 349. Shils M, Shike M, Ross A.C., Caballero B., et al. *Modern nutrition in health and disease* Philadelphia, Pa. [u.a.] : Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 350. Simone R: *Presi nella rete*. Milano, Garzanti 2012
 351. SINU, Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione. Coordinamento editoriale SINU-INRAN. Milano: SICS, 2014.
 352. SIO-ADI Standard Italiani per la cura dell'obesità SIO-ADI 2016-2017. Società Italiana dell'Obesità e Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica. 2017
 353. SIO-ADI. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità – 2012-2013.
 354. Skelton DA. Physical activity and osteoporosis. *Bone* 2009; 44 :s200–10.
 355. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. “Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates.” *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14(4): 406-414.
 356. Smink FR, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *Int J Eat Disord*. 2014 Sep;47(6):610-9.
 357. Smith SR, de Jonge L, Zachwieja JJ, Roy H, et al. Concurrent physical activity increases fat oxidation during the shift to a high-fat diet. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1):131-8.
 358. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42:937-48.
 359. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435-9.
 360. Spiegel, A. M. & Weinstein, L. S. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu. Rev. Med.* 2004; 55, 27–39.
 361. Spiegelman BM. Banting Lecture 2012. Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes* 2013; 62(6):1774-82.
 362. Staiano AE, Katzmarzyk PT. Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2012 October ; 36(10):

- 1261–1269.
363. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *Journal of Internal Medicine* 2004; 255(4):439-47.
 364. Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, Incidence, Impairment, and Course of the Proposed DSM-5 Eating Disorder Diagnoses in an 8-Year Prospective Community Study of Young Women. *J Abnorm Psychol*. 2013 May; 122(2):445-57.
 365. Stubbs RJ, Johnstone AM, O'Reilly LM, Barton K, Reid C. The effect of covertly manipulating the energy density of mixed diets on ad libitum food intake in 'pseudo free-living' humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 980–7.
 366. Sung J, Lee K, Song YK. Relationship of eating behavior to long-term weight change and body mass index: the Healthy Twin study. *Eat Weight Disord* 2009; 14: 98-105.
 367. Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity*1. *Preventive Medicine* 1999;29(6):563–70
 368. Swinburn B, Egger G. Preventive strategies against weight gain and obesity. *Obesity Reviews* 2002;3(4):289–301
 369. Swinburn BA, Caterson I, James WP. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutrition* 2004;7(1A):123–46
 370. Swinburn, B., Sacks, G., & Ravussin, E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2009; 90: 1453 – 1456.
 371. Talukdar S, Olefsky JM, Osborn O. Targeting GPR120 and other fatty acid-sensing GPCRs ameliorates insulin resistance and inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Sep;32(9):543-50
 372. Tan X, Sanderson MJ: Bitter tasting compounds dilate airways by inhibiting airway smooth muscle calcium oscillations and calcium sensitivity. *Br J Pharmacol*. 2014 Feb;171(3):646-62.
 373. Tang M, Armstrong CL, Leidy HJ, Campbell WW. Normal vs. high-protein weight loss diets in men: effects on body composition and indices of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Mar;21(3):E204-10
 374. Taylor RW, Grant AM, Williams SM, Goulding A. Sex differences in regional body fat distribution from pre- to postpuberty. *Obesity*. 2010; 18: 1410–1416.
 375. Terman L, Hocking A. The sleep of school children: its distribution according to age, and its relation to physical and mental efficiency. *J Educ Psychol* 1913;4:138-47.
 376. Thyfault JP, Du M, Kraus WE, Levine JA, Booth FW. Physiology of Sedentary Behavior and Its Relationship to Health Outcomes. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 Jun; 47(6): 1301–1305.
 377. Tonello C, Dioni L, Briscini L, Nisoli E, Carruba MO. SR59230A blocks beta3-adrenoceptor-linked modulation of upcoupling protein-1 and leptin in rat brown adipocytes. *Eur J Pharmacol*. 1998 Jul 3;352(1):125-9.
 378. Toselli S, Argnani L, Canducci E, Ricci E, et al. Food habits and nutritional status of ado-

- lescents in Emilia-Romagna, Italy. *Nutr Hosp* 2010; 25(4):613-21.
379. Tremblay A, Major GC, Doucet E, Trayhurn P, Astrup A. Role of adaptive thermogenesis in unsuccessful weight-loss intervention. *Future Lipidol* 2007; 2: 651–658.
380. Tremblay A, Royer M-M, Chaput J-P and Doucet E. Adaptive thermogenesis can make a difference in the ability of obese individuals to lose body weight. *International Journal of Obesity* (2013) 37, 759–764
381. Turchetta F, Gatto G, Saulle R, Romano F, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of overweight and obesity among school-age children in Italy. *Epidemiol Prev* 2012; 36(3-4):188-95.
382. Turconi G, Guarcello M, Maccarini L, Bazzano R, et al. BMI values and other anthropometric and functional measurements as predictors of obesity in a selected group of adolescents. *Eur J Nutr* 2006 Mar; 45(3):136-43.
383. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031.
384. Turner SA, Luszczynska A, Warner L, Schwarzer R. Emotional and uncontrolled eating styles and chocolate chip cookie consumption. A controlled trial of the effects of positive mood enhancement. *Appetite* 2010; 54: 143–149.
385. Turrini A, Saba A, Perrone D, Cialfa E & D'Amicis A. Food consumption patterns in Italy: the . *Eur J Clin Nutr* 2001.55, 571–588.
386. Ullrich-French SC, Power TG, Daratha KB, Bindler RC, Steele MM. Examination of adolescents' screen time and physical fitness as independent correlates of weight status and blood pressure. *J Sports Sci* 2010; 28(11): 1189-96.
387. USDA- U.S. Department of Agriculture . Center for Nutrition Policy and Promotion. Dietary Energy Density and Body Weight: A Review of the Evidence. *Nutrition Insight* 50. April 2012.
388. USDA- U.S. Department of Agriculture Dietary Guidelines for Americans, 2010 7th ed.) US Government Printing Office, Washington, DC
389. Valerio A, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, et al. TNF- α downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116(10):2791-8
390. Valerio G, D'Amico O, Adinolfi M, Munciguerra A, et al. Determinants of weight gain in children from 7 to 10 years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 272-8.
391. Van Baak MA. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. *Obes. Rev*. 2001; 2(1):3-14.
392. Van den Eynde F, Koskina A, Syrad H, Guillaume S, et al. State and trait food craving in people with bulimic eating disorders. *Eat Behav* 2012; 13(4): 414-417.
393. van Emmerik NM, Renders CM, van de Veer M, van Buuren S, et al. High cardiovascular risk in severely obese ypung children and adolescens. *Arch Dis Child*. 2012 Sep; 97(9):818-21
394. Van Strien T, Herman CP, Verheijden MW. Dietary restraint and body mass change. A

- 3-year follow up study in a representative Dutch sample. *Appetite* 2014; 76: 44-49.
395. Van Zwieten PA. The metabolic syndrome – background and treatment. *Netherlands Heart Journal*. 2006; 14(9):301-304, 305-308.
 396. Vandewalle J, Moens E, Braet C. Comprehending emotional eating in obese youngsters: the role of parental rejection and emotion regulation.” *Int J Obes (Lond)* 2014; 38(4): 525-530.
 397. Varga M, Dukay-Szabo S, Tury F, van Furth EF. “Evidence and gaps in the literature on orthorexia nervosa.” *Eat Weight Disord* 2013; 18(2): 103-111.
 398. Velluzzi F, Lai A, Secci G, Mastinu R, et al. Prevalence of overweight and obesity in Sardinian adolescents. *Eat Weight Disord* 2007; 12(2):e44-50.
 399. Vernarelli JA, Mitchell DC, Rolls BJ, Hartman TJ. Methods for calculating dietary energy density in a nationally representative sample. *Procedia Food Science* 2013; 2: 68 – 74
 400. Vieno A, Santinello M, Martini MC. Epidemiology of overweight and obesity among Italian early adolescents: relation with physical activity and sedentary behaviour. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2005 Apr-Jun; 14(2):100-7.
 401. Vignolo M, Pistorio A, Torrisi C, Parodi A, Grassi S, Aicardi G. Overweight and obesity in a group of Italian children and adolescents: prevalence estimates using different reference standards. *Ital J Pediatr* 2004; 30:53-57.
 402. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science* 2010; 328: 228-231.
 403. Volkow ND, Wang G J, Tomasi D, Baler RD. “Obesity and addiction: neurobiological overlaps.” *Obes Rev* 2013; 14(1): 2-18.
 404. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN Jr. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann N Y Acad. Sci.* 2000; 904:317–326.
 405. Wang Y & Wang JQ. A comparison of international references for the assessments of child and adolescent overweight and obesity in different populations. *Eur J Clin Nutr*, 2002; 56: 973-982.
 406. Wang Y, Wang JQ, Hesketh T, Ding QJ, Mulligan J & Kinra S. Standard definition of child overweight and obesity worldwide. *BMJ*. 2000; 321:1158-1159
 407. Wang ZM, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*. 1992 Jul;56(1):19-28.
 408. Wannamethee SG, Lowe GDO, Whincup PH, Rumley A, Walzer M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002; 105: 1785-1790.
 409. Warburton DER, Nicol CW, Bredon SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174: 801–9.
 410. WCRF - World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007

411. WCRF - World Cancer Research Fund. Energy Density: Finding the Balance for Cancer Prevention. 2009
412. Weber DR, Leonard MB, Zemel BS. Body composition analysis in the pediatric population. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 10: 130–139.
413. Wegner M, Helmich I, Machado S, Nardi AE, Arias-Carrion O, Budde H. Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of metaanalyses and neurobiological mechanisms. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 1002–1014.
414. Weiss CO, Cappola AR, Varadhan R, Fried LP. Resting metabolic rate in old-old women with and without frailty: variability and estimation of energy requirements. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1695-1700.
415. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *The Lancet* 2011; 378: 1.244-1.253.
416. WHO - World Health Organization. Obesity and overweight. 2006. Fact sheet no. 311.
417. WHO - World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report on a WHO Consultation. Geneva: WHO, 2000 Technical Report Series, 894.
418. WHO - World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1995 Technical Report Series, 854, 368-9.
419. WHO Europe Young people's health — a challenge for society. Report of a WHO Study Group on young people and Health for All by the Year 2000. Geneva: WHO, 1986 Technical Report Series, 731, 1-117
420. WHO - World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World.
421. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet* 2004; 157-163.
422. WHO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. (WHO, ed.). World Health Organization; 2003:149. Available at: http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/\nhttp://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf.
423. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio. Geneva: World Health Organization, 8-11 December 2008
424. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Starc G, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6–9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health* 2014, 14:806.
425. Wiklund P, Toss F, Weinehall L, Hallmans G, Franks PW, Nordström A, Nordström P. Abdominal and gynoid fat mass are associated with cardiovascular risk factors in men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4360-6.

426. Wilding J. Are the causes of obesity primarily environmental? Yes. *BMJ* 2012; 345:e5843
427. Willett WC. Food-frequency methods. In: Willett WC, ed. *Nutritional epidemiology*. 2th ed. New York, NY: Oxford University Press, 1998: 74–100.
428. Wilmore JH, Brown CH. Physiological profiles of women distance runners. *Med Sci Sports*. 1974 Fall;6(3):178-81.
429. Wlodek, D, Gonzales M. Decreased energy levels can cause and sustain obesity. *J. Theor. Biol.* 2003; 225:33–44.
430. Wolfson A, Carskadon MA. Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child Dev* 1998; 69: 875-87.
431. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-76.
432. Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10452-10459.
433. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, et al. The α -derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature medicine*. 2001; 7(8):941-6.
434. Young RL, Chia B, Isaacs NJ, Ma J, Khoo J, Wu T, Horowitz M, Rayner CK. Disordered Control of Intestinal Sweet Taste Receptor Expression and Glucose Absorption in Type 2 Diabetes. *Diabetes* October 2013 62:3532-41.
435. Zero-to-Three (Organization), DC:0-3 Revision Task Force (2005) DC:0-3R - Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood : Revised Edition. Zero to Three, Washington, DC
436. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2365-2370.
437. Zhang K, Sun M, Werner P, Kovera AJ, Albu J, Pi-Sunyer FX, Boozer CN. Sleeping metabolic rate in relation to body mass index and body composition. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Mar;26(3):376-83.
438. Zhang W, Cline MA, Gilbert ER. Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism. *Nutr Metab (Lond)* 2014 Jun; 10;11:27.
439. Zhou X, Shen Y, Parker JK, Kennedy OB, Methven L: . Relative Effects of Sensory Modalities and Importance of Fatty Acid Sensitivity on Fat Perception in a Real Food Model. *Chemosens Percept*. 2016;9:105-119
440. Zuo HJ, Xie ZM, Zhang WW, Li YR, et al. Gut bacteria alteration in obese people and its relationship with gene polymorphism. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1076-1081.

SITOGRAFIA

1. British Nutrition Foundation: <http://www.nutrition.org.uk/healthyliving/fuller/what-is-energy-density>
2. CDC: Low-Energy-Dense Foods and Weight Management: Cutting Calories While
3. Controlling Hunger http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/nutrition/pdf/r2p_energy_density.pdf
4. EUFIC: Energy balance <http://www.eufic.org/page/en/page/what-is-energy/>
5. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf.
6. <http://www.cuore.iss.it/fattori/progetto.asp>
7. <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
8. <http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>
9. <http://www.hbsc.unito.it/it/>
10. <http://www.istat.it/it/archivio/14562>
11. <https://www.okkioallasalute.it/>
12. World Health Organization. 2000. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. In: Technical Report Series no 894. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf

