

Trattare l'obesità per ridurre il rischio cardiovascolare

Numerose alterazioni metaboliche sono state descritte nei pazienti obesi, nei quali la riduzione dell'eccesso ponderale costituisce una misura obbligata per ridurre il rischio cardiovascolare. Benché le basi genetiche del diabete di tipo 2 (DM-2) non siano ancora completamente note, importanti evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono che l'obesità e la sedentarietà sono i principali fattori di rischio non genetici correlati allo sviluppo di questa malattia, la cui tappa intermedia è costituita dalla ridotta tolleranza glucidica (RTG). I soggetti obesi presentano un rischio di diabete, ipertensione e dislipidemia maggiore rispetto ai pazienti di controllo e devono quindi essere sottoposti a tutte le misure di intervento volte a ridurre tali fattori. Ne consegue, che la riduzione del peso in eccesso costituisce una misura cruciale per prevenire la progressione verso il diabete conclamato ed il conseguente aumento della mortalità cardio e cerebrovascolare. *Trends Med 2002; 2(4):243-258.*

© 2002 Pharma Project Group srl

Domenico Maugeri, Nadia Puglisi, Domenica Fichera, Salvatore Gozzo, Matilde Franco, Pietra Panebianco

Dipartimento Scienze della Senescenza
Urologiche e Neurologiche
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"
Catania

Key words:

**obesity
diabetes
glucose tolerance
anti-obesity drugs**

✉ **Domenico Maugeri**

Cattedra di Geriatria
Dipartimento Scienze della Senescenza
Urologiche e Neurologiche
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"
Via Messina, 829
95126 Catania
tel. 095-7263056/ fax 095-498811
e-mail: dmaugeri@fin.it

Le malattie cardiovascolari sono oggi al centro dell'attenzione degli operatori sanitari per le loro implicazioni di carattere medico, sociale ed economico. Questo interesse è dettato dalla constatazione che le malattie cardiovascolari raggiungono nei Paesi industrializzati l'ampiezza dei grandi flagelli epidemici del passato. Ne consegue che, oggi più che mai, le istituzioni preposte tendono ad attuare specifiche misure di prevenzione, la cui realizzazione rimane tuttavia difficile. Le difficoltà sono inerenti alle caratteristiche della malattia vascolare, che ha le sue basi nella progressione lenta, subdola ed asintomatica dell'ateroma ed alla mancanza di una precisa e ben determinata causa. Tutto ciò impegna i ricercatori su fronti di-

versi, che devono tener conto in primo luogo della multifattorialità della malattia cardiovascolare. La prevenzione può essere considerata come quel complesso di attività e procedure volte ad evitare, dilazionare o rallentare la comparsa della malattia. La strada per dimostrare la possibilità di prevenire la malattia cardiovascolare consiste nel dimostrare la causalità dei fattori di rischio. Il Framingham Study ha introdotto il termine di fattore di rischio, definito come fattore associato ad una malattia o condizione clinica e sospettato di essere patogenetico. Sempre nello studio Framingham i fattori di rischio sono stati distinti in maggiori e minori. Quelli maggiori sono stati studiati più diffusamente: fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, iper-

colesterolemia, diabete mellito ed età¹.

Tuttavia, numerosi rilievi di natura sia epidemiologica che clinica, suggeriscono la crescente importanza anche dei fattori minori nell'incrementare la probabilità di sviluppare una coronaropatia: l'obesità, l'inattività fisica, la storia familiare, l'ipertrigliceridemia, l'aumento delle lipoproteine, dell'omocisteina e le anomalie dei fattori della coagulazione. Ancora, i fattori di rischio vengono differenziati in modificabili e non modificabili: i primi devono essere individuati e controllati per intraprendere una campagna preventiva, mentre i secondi (familiarità, età e sesso) sfuggono da ogni possibilità di controllo. In questa rassegna focalizzeremo la nostra attenzione sull'obesità, sia come malattia in se sia come fattore di rischio associato ad altre patologie².

Definizione e classificazione

In modo assai semplice, l'obesità consiste in un eccesso di tessuto adiposo nell'organismo, una condizione che esita frequentemente in importanti alterazioni dello stato di salute. L'obesità è provocata da uno squilibrio fra l'apporto calorico

in eccesso ed il consumo energetico in difetto. Le cause più frequenti di obesità sono, oltre alla componente genetica che incide fino al 33%, l'eccessivo apporto alimentare di calorie, l'insufficiente attività fisica, l'abbandono del fumo, i contraccettivi orali, i farmaci che influiscono sul metabolismo (fenotiazinici, corticosteroidi, antistaminici) ed alcuni squilibri ormonali. L'influenza genetica è stata studiata nei topi, nei quali è stato individuato un gene *ob*, la cui mutazione induce aumento massivo del peso. Questo gene codifica una proteina, la *leptina*, che è prodotta nelle cellule adipose ed esplica azione regolatrice sul peso corporeo. Essa agisce da segnale tra il tessuto adiposo e l'area del cervello che controlla il metabolismo energetico. Il trattamento con leptina di ratti con mutazione del gene *ob*, provoca diminuzione dell'appetito e riduzione del peso. Inoltre, la somministrazione di leptina determina normalizzazione del tasso insulinico e della tolleranza al glucosio.

Le alterazioni ormonali con ruolo determinante nell'obesità sono l'ipercorticosurrenalismo e l'iperinsulinismo. L'insulina è una proteina con peso molecolare di 5734 kD composta da due catene di aminoacidi tenute

assieme da due ponti disulfidrilici. La catena A è costituita da 21 aminoacidi e la catena B è costituita da 30 aminoacidi. Secreta dalle cellule β delle isole di Langerhans, l'insulina facilita l'ingresso cellulare del glucosio, del potassio, degli aminoacidi e facilita la sintesi proteica. L'insulina facilita inoltre la trasformazione dei carboidrati in grassi ed il loro accumulo nei tessuti; infine, inibendo la lipolisi può essere considerata l'ormone dell'ingrassamento.

Fino ad oggi ogni definizione di obesità è risultata arbitraria o non esaustiva, in quanto la distribuzione del peso della popolazione generale descrive una curva continua piuttosto che bimodale, senza una chiara distinzione fra individui normopeso e sovrappeso. Negli anni '40-'60, utilizzando i concetti di peso ideale, altezza e sesso si erano definite tre "taglie" dell'individuo: la taglia piccola, media e grande.

Un certo accordo si è ormai trovato nel mondo scientifico utilizzando l'indice di massa corporea (Body Mass Index-BMI), che si ottiene dal rapporto fra peso corporeo, espresso in kg, e statura espressa in metri al quadrato, secondo l'equazione $BMI = \text{Peso (Kg)} / H^2 (\text{m}^2)$. Sulla scorta di numerosi rilevamenti epi-

Tabella 1. Classificazione della massa corporea e correlazione con il rischio cardiovascolare. Nella definizione posta dai NIH il rischio relativo è stato correlato alla circonferenza addominale, un predittore di adiposità viscerale. (Adattata da NHI 1998⁴).

BMI (kg/m ²)	<18,5	18,5-24,9	25-29,9	30-34,9	35-39,9	>40
Definizione	Sottopeso	Normopeso	Sovrappeso	Classe I	Obesità Classe II	Classe III
Rischio relativo di altre malattie						
<i>Circonferenza vita:</i>						
Uomini ≤ 102 cm			+	++	+++	++++
Donne ≤ 88 cm			+	++	+++	++++
Uomini >102 cm			++	+++	+++	++++
Donne >88 cm			++	+++	+++	++++

demagogici e delle correlazioni esistenti fra peso corporeo ed altre malattie, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed i National Institutes of Health (NIH) hanno definito separatamente che cosa debba intendersi per sovrappeso ed obesità, con risultati pressoché sovrapponibili^{3,4}. I soggetti con BMI <18,5 sono sottopeso, quelli con valori compresi fra 18,5 e 24,9 sono normopeso e quelli con valori maggiori sono classificati come sovrappeso o obesi. Deve essere notato che valori inferiori o superiori al range di normalità (BMI =18,5-24,9) identificano comunque una condizione patologica (tabella 1). Notevole importanza viene inoltre attribuita, soprattutto nel mondo anglosassone, alla circonferenza addominale, un marcatore surrogato attendibile di adiposità viscerale. In termini pratici si può quindi affermare che un uomo alto 180

cm (1,8 m) diventa sovrappeso quando il suo BMI è >24,9, ovvero quando supera gli 81 Kg di peso corporeo (BMI = 81 Kg/1,8² = 81/3,24 = 25) e diventa affetto da obesità lieve (classe I; BMI >30) o severa (classe III; BMI >40) quando il suo peso supererà rispettivamente i 98 Kg (BMI = 98/1,8²= 98/3,24= 30,2) o i 130 Kg (BMI = 130/1,8²= 130/3,24= 40,1). Un metodo precedente e meno "raffinato" rispetto a quello qui descritto, consiste nel mettere in rapporto la circonferenza addominale, misurata due dita sotto l'ombelico, con quella misurata alle anche all'altezza della cresta iliaca superiore: nei maschi obesi il rapporto risulta essere ≥1, mentre nelle donne obese, caratterizzate da un accumulo adiposo prevalentemente localizzato all'altezza delle cosce e dei glutei, tale rapporto risulta essere ≤0,8 (figura 1A); un metodo più immediato che tenga

conto dell'indice di BMI per i due sessi, è quello di impiegare un nomogramma che mette in rapporto peso ed altezza con l'impiego di un segmento che intersechi i due parametri (figura 1B).

Epidemiologia

Sulla base di questa classificazione è possibile individuare in modo univoco la prevalenza di sovrappeso ed obesità nella popolazione generale. Numerosi dati indicano che l'obesità è in continuo aumento in tutte le popolazioni occidentali. Stime recenti indicano che nei Paesi del nord-Europa, il 10-20% della popolazione generale è obeso (BMI >30) e quasi la metà è in sovrappeso (BMI>25), con un trend positivo (figura 2). Le stime derivanti dall'Indagine Multiscopo condotta dall'ISTAT nel periodo Settembre-Dicembre 1999 su un campio-

Figura 1. Distribuzione del pannicolo adiposo nel maschio e nella femmina: la circonferenza ombelicale sarà maggiore di quella misurata all'altezza delle anche nel maschio e minore nella femmina (A); nomogramma per il calcolo della massa ponderale nei due sessi (B).

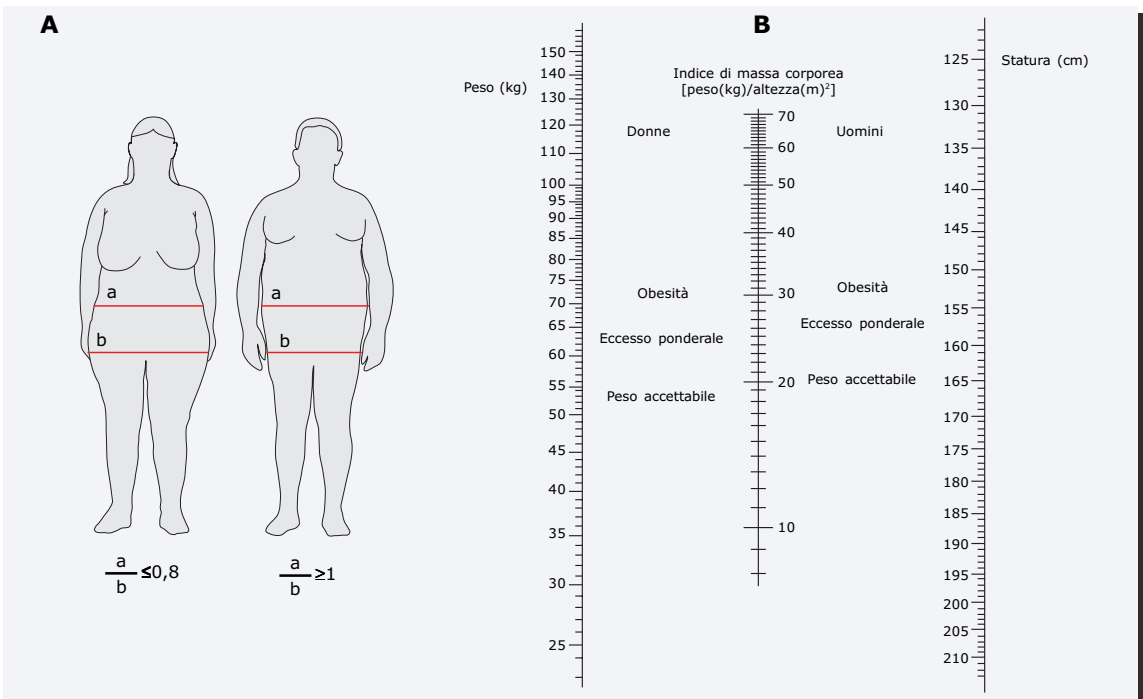
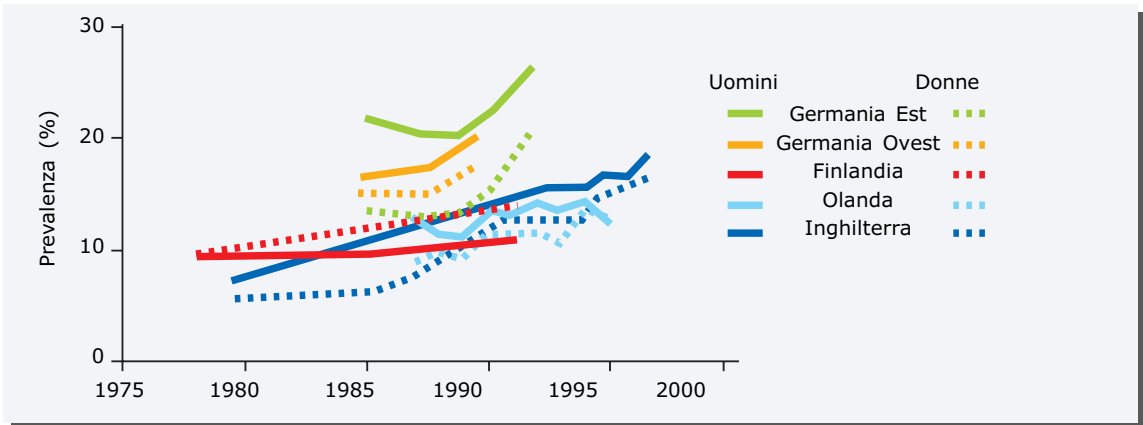


Figura 2. Prevalenza dell'obesità in soggetti adulti in vari Paesi europei. I dati indicano l'andamento nel tempo del BMI. (Dati adattati da Watson R 2000⁵).



ne di italiani adulti rappresentativo della popolazione generale, evidenziano una situazione meno critica di quella USA e nord-Europea ma comunque preoccupante; la metà degli italiani è in condizione di normopeso ed il 33.4% risulta sovrappeso, valori non distanti da quelli precedentemente citati per altri Paesi della Comunità Europea; più rassicuranti risultano i dati relativi all'obesità (figura 3).

Sulla base dei risultati di questa indagine si stima in circa 4 milioni il numero di persone obese in Italia, con un incremento del 25% rispetto ad un analogo rilevamento condotto nel 1994, un valore in linea con la media europea (30%). E' interessante notare che i soggetti in sovrappeso sono circa 15 milioni e non sono sostanzialmente aumentati rispetto al 1994. L'obesità aumenta al crescere dell'età, con particolare rilevanza nella fascia

45-65 anni, dove si raggiungono valori prossimi al 15%. Paradossalmente si registra un gradiente Nord→Sud con maggiore prevalenza del fenomeno nell'Italia meridionale ed insulare (tabella 2).

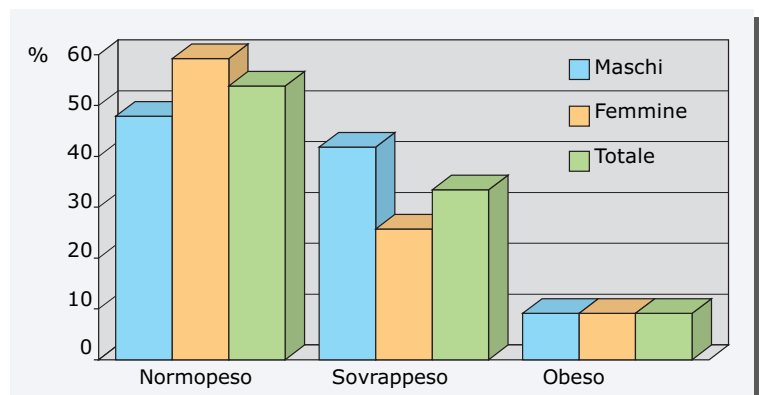
Un fenomeno allarmante è quello dei bambini obesi, che rischiano di rimanere tali anche da adulti e quindi aggiungono rischio a rischio per più tempo^{7,8}.

Obesità e comorbidità

Il sovrappeso e l'obesità incrementano significativamente il rischio di diabete, ipertensione, cardiopatia ischemica ed ictus; correlazioni importanti sono

state rilevate anche per la calcolosi biliare e l'osteoartrite (tabella 3). L'esame di questi dati evidenzia che la correlazione fra aumento del peso corporeo e patologie associate è costante a partire dalla condizione di sovrappeso, e ciò vale non solo per il diabete di tipo 2 ma per tutte le comorbidità prese in esame. In termini pratici ciò significa che in un soggetto alto 1,75 metri, un'eccedenza del peso corporeo comunemente giudicata "moderata" (8-10 Kg), raddoppia il rischio di diabete, calcolosi biliare ed osteoartrite. Se si confrontano i dati di un soggetto normopeso con quelli di un soggetto con obesità di grado lieve si

Figura 3. Prevalenza di sovrappeso ed obesità in un campione di italiani adulti omogeneo per regione e ceto sociale. Rilevamento effettuato nell'ambito dell'Indagine Multiscopo sulle "Condizioni di salute e ricorso ai Servizi Sanitari" nel 1999. (Dati ISTAT⁶).



A fronte dei continui tentativi della popolazione adulta di ridurre il proprio peso corporeo, negli ultimi sei anni il numero degli obesi è aumentato in Italia del 25%.

Tabella 2. Stratificazione della popolazione adulta (%) per aree geografiche sulla base del BMI. (Dati ISTAT⁶).

Indice di Massa Corporea (distribuzione %)					
Ripartizione geografica	Sottopeso	Normopeso	Sovrappeso	Obesità	Totale popolazione
Italia nord occidentale	4,7	56,4	30,8	8,0	12.646.000
Italia nord orientale	3,4	53,6	33,5	9,5	8.841.000
Italia centrale	3,3	55,8	32,5	8,4	9.214.000
Italia meridionale	2,6	49,8	36,9	10,7	10.910.000
Italia insulare	4,2	52,4	33,9	9,4	5.244.000
Italia	3,6	53,8	33,4	9,1	46.854.000

osserva che il rischio di diabete aumenta di oltre 5 volte, mentre il rischio di ipertensione e malattia coronarica aumenta di quasi 3 volte.

L'obesità costituisce un fattore di rischio cardiovascolare indiretto, in grado cioè di indurre una maggiore incidenza di infarti cardio- e cerebrovascolari, incrementando la frequenza e la gravità di altri fattori noti di rischio (figura 4). Dati recenti suggeriscono però che l'obesità potrebbe essere anche un fattore di rischio cardiovascolare "indipendente" ed esercitare cioè i

suoi effetti indipendentemente dall'insulinoresistenza e dalla dislipidemia ad essa associati^{10,11}. Esiste ormai una correlazione franca fra obesità e diabete che ha fatto coniare il termine *diabesity*, una correlazione che prevede l'esistenza di un *continuum* che, partendo dall'obesità sfocerebbe nel diabete franco. La correlazione fra sovrappeso e diabete risulta più forte nella donna rispetto all'uomo a parità di BMI. I dati del Nurses Health Study suggeriscono che nella donna, partendo da un BMI basale <22, il rischio di diabete

aumenta di 5 volte quando si passa ad un indice di massa corporea pari a 25, di 28 volte per BMI pari a 32 ed addirittura di 58 volte per valori di BMI ≥35¹². Sulla scorta di queste osservazioni appare evidente che l'incremento del sovrappeso nella popolazione generale deve accompagnarsi ad un parallelo incremento del diabete: anche questa correlazione è stata ampiamente dimostrata. Recentemente Mokdad e collaboratori hanno esaminato la prevalenza di diabete negli Stati Uniti ed hanno associato i valori registrati

Tabella 3. Prevalenza delle più frequenti patologie associate al sovrappeso ed all'obesità. (Dati elaborati da NHLBI Obesity Task Force⁹).

Patologia / Sesso	Categoria di peso				
	Normopeso BMI=18,5-24,9	Sovrappeso BMI=25,0-29,9	Obesità Lieve BMI=30,0-34,9	Obesità Media BMI=35,0-39,9	Obesità Severa BMI≥40,0
UOMINI					
Diabete tipo II	2,03	4,93	10,10	12,30	10,65
Calcolosi biliare	1,93	3,39	5,38	5,80	10,17
CAD	8,84	9,60	16,01	10,21	13,97
Ipercolesterolemia	26,63	35,58	39,17	34,01	35,83
Ipertensione	23,47	34,16	48,95	65,48	64,53
Osteoartrosi	2,59	4,55	4,66	5,46	10,04
DONNE					
Diabete tipo II	2,38	7,12	7,24	13,16	19,89
Calcolosi biliare	6,29	11,84	15,99	19,15	23,45
CAD	6,87	11,13	12,56	12,31	19,22
Ipercolesterolemia	26,89	45,59	40,37	40,96	36,39
Ipertensione	23,26	38,77	47,95	54,51	63,16
Osteoartrosi	5,22	8,51	9,94	10,39	17,19

Il sovrappeso e l'obesità sono strettamente correlati al rischio di diabete: si stima che per ogni kg di peso corporeo oltre il range di normalità (BMI=18,5→24,9) si ha un aumento del rischio di diabete pari al 9%.

nella decade 1990-2000 all'andamento dell'indice di massa corporea¹³. Durante questo periodo è stato registrato un incremento nella prevalenza del diabete pari al 49%: nel 1990 il diabete era presente nel 4.9% della popolazione studiata, mentre nel 2000 la diagnosi di diabete è stata posta nel 7.3% dei casi (figura 5). Durante questo periodo, il peso medio dei soggetti esaminati è aumentato di ~0.5 kg/anno, passando da 72,5 a 77 kg, con un aumento del rischio relativo (RR) di diabete pari al

6%. Nello stesso studio è stato calcolato che per ogni incremento del peso corporeo di 1 Kg si ha un incremento del rischio di diabete pari a circa il 9%¹⁴. È utile ricordare che dal 1997, l'American Diabetes Association (ADA) ha imposto criteri più restrittivi per la diagnosi di diabete e ridotta tolleranza glucidica (RTG). Sulla base di questa nuova classificazione viene posta diagnosi di diabete in presenza di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL e di RTG per valori compresi fra 115 e 125,9 mg/dL¹⁵.

Un altro aspetto cruciale e purtroppo sottovalutato, è quello relativo al rapporto fra durata del sovrappeso ed insorgenza di diabete. Numerosi rilevamenti suggeriscono il crescente aumento del sovrappeso nei bambini, fenomeno che non sempre viene corretto nelle fasi più precoci e si mantiene per tutta l'adolescenza e l'età adulta. È stato

osservato che nei soggetti con sovrappeso sin dall'infanzia, la comparsa di diabete è più precoce: questi soggetti presentano ridotta tolleranza glucidica già al termine dell'adolescenza e manifestano diabete franco prima dei 40 anni^{16,17}. Ne consegue quindi che la sorveglianza del peso corporeo deve costituire un'importante misura preventiva già a partire dall'età scolare, con coinvolgimento del pediatra prima e del medico di medicina generale poi.

Nello studio Framingham l'obesità è risultata chiaramente associata ad aumentata comparsa di coronaropatia e scompenso cardiaco congestizio. In questo studio non è stato però possibile evidenziare se gli effetti dell'obesità siano diretti (obesità come fattore di rischio indipendente) o indiretti (l'obesità agisce predisponendo al diabete, all'ipertensione arteriosa ed alle dislipidemie), che sarebbero da considerare i veri fattori di rischio (diretti).

La correlazione fra obesità ed ipertensione arteriosa non è del tutto chiara: si può ipotizzare un aumento delle resistenze periferiche e/o della gittata cardiaca. Inoltre gli obesi hanno livelli di noradrenalina più elevati rispetto ai controlli e questo può giocare un ruolo importante nell'aumento delle resistenze periferiche. Inoltre un ruolo patogenetico nell'ipertensione può essere anche sostenuto dalla frequente iperinsulinemia, attraverso un aumentato riassorbimento di sodio a livello renale: infatti, un'elevata percentuale di diabetici di tipo 2 risulta obesa ed iperinsulinemica. È inoltre probabile che esista una resistenza insulinica periferica sia a livello dei recettori delle membrane cellulari nei tessuti "bersaglio", (down-regulation) che

Figura 4. L'obesità come fattore di rischio cardiovascolare. Sulla base di dati epidemiologici e di intervento, l'obesità è in grado di influenzare sia direttamente (linea continua) sia indirettamente (linea tratteggiata) la mortalità cardiovascolare.

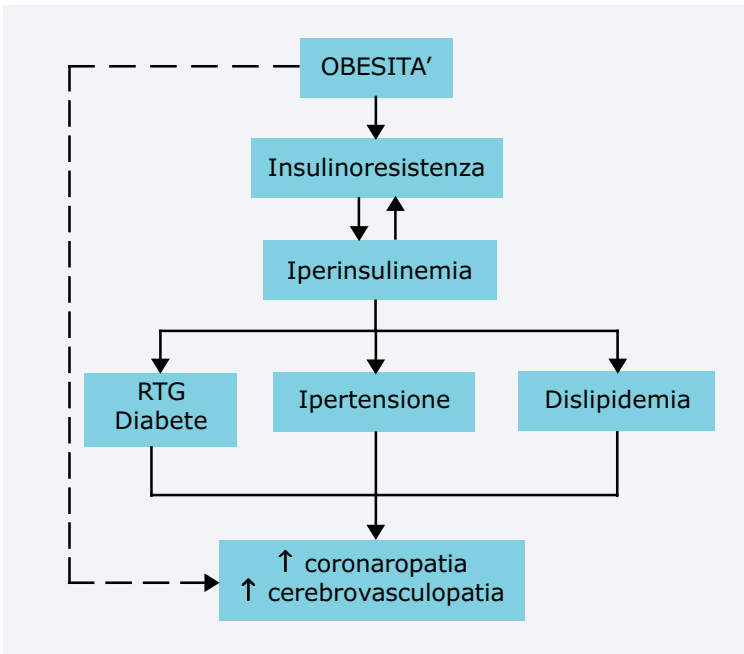
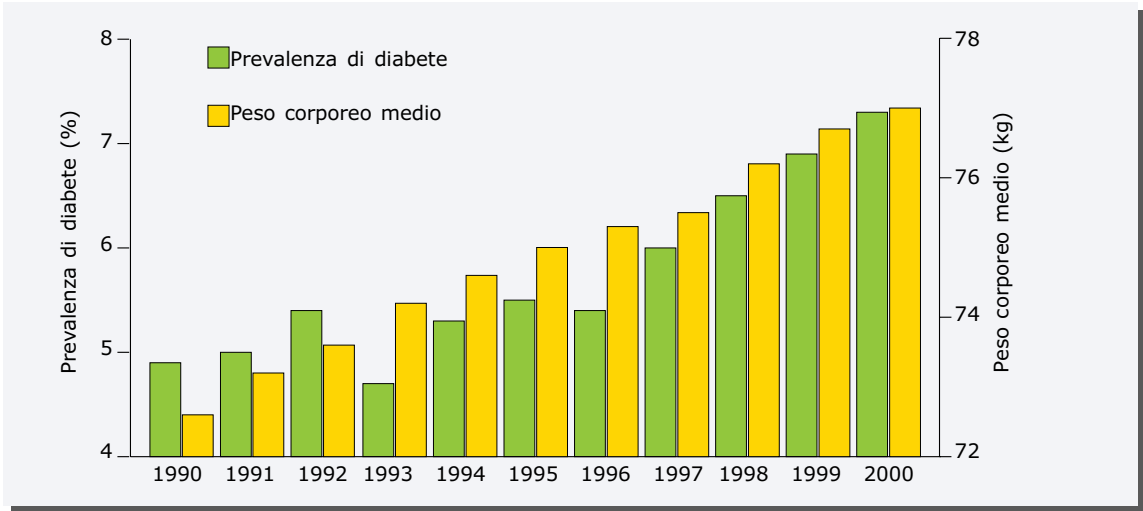


Figura 5. Correlazione fra incremento del peso corporeo e diabete. (Dati adattati da Mokdad 2000¹³ e 2001¹⁴).

un difetto post-recettoriale all'interno delle cellule stesse. Anche in questo caso il dimagrimento è in grado di correggere l'insulinoreistenza periferica e costituisce il cardine della terapia nel diabete tipo 2.

La colelitiasi negli obesi è assai più frequente rispetto ai non obesi: la spiegazione di ciò risiede nel fatto che la bile degli obesi è supersatura a causa dell'aumentata secrezione biliare di colesterolo. La saturabilità aumenta nello stato di digiuno, in quanto la concentrazione dei fosfolipidi stabilizzanti precipita, mentre la produzione di colesterolo resta invariata.

Un'altra complicanza dell'obesità riguarda l'apparato respiratorio: gli obesi tendono a respirare più frequentemente e superficialmente, inducendo ipossimemia ed ipercapnia che, a loro volta, determinano policitemia e cuore polmonare.

Approccio al paziente obeso

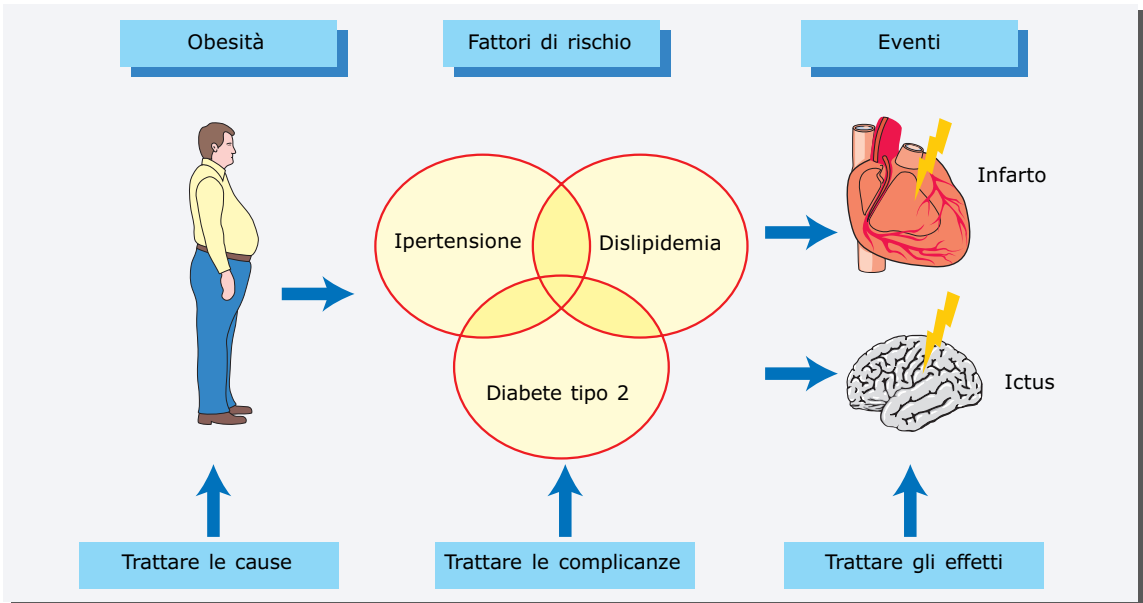
La diagnosi di obesità si accompagna nella stragrande maggioranza dei casi anche alla presenza di un alterato profilo glucidi-

co e lipidico. In modo particolare deve essere posta attenzione a ricercare oltre al diabete o alla ridotta tolleranza glucidica (RTG), anche la presenza di ipertensione, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, iperuricemia ed elevate concentrazioni di Inibitore dell'Attivatore del Plasminogeno di tipo 1 (PAI-1). L'insieme di questi fattori determina una condizione definita Sindrome Plurimetabolica (Sindrome X), nota per essere fortemente aterogena e gravata da elevato rischio cardiovascolare^{18,19}. Ne consegue che di fronte ad un paziente in sovrappeso o francamente obeso, qualunque trattamento deve essere rivolto sia al raggiungimento del peso desiderabile sia alla riduzione dei fattori di rischio associati all'eccesso ponderale. Ciò comporta un approccio più ampio ed articolato, nel quale la riduzione del peso corporeo (causa primaria) costituisce solo uno degli obiettivi del trattamento. Alla riduzione del BMI devono associarsi anche il controllo del diabete e della dislipidemia eventualmente presenti (figura 6). Inoltre, poiché l'obesità è una condizione cronica, il trattamento farma-

cologico deve essere pianificato con modalità a lungo termine e ciò richiede l'educazione e la disponibilità del paziente²⁰. Numerosi studi suggeriscono purtroppo che, analogamente a quanto avviene nel trattamento dell'ipertensione, la sospensione delle misure comportamentali e farmacologiche anti-obesità determina il recupero del peso corporeo perso in un'ampia percentuale di soggetti.

In presenza di un paziente sovrappeso o francamente obeso, le Linee Guida NIH prevedono una suddivisione in 4 gruppi di rischio. Il primo gruppo è costituito da soggetti in sovrappeso (BMI = 25-29,9) senza altri fattori di rischio cardiovascolare. Questo è l'unico caso in cui il trattamento del sovrappeso è esclusivamente finalizzato al raggiungimento del peso ideale e non coinvolge altri aspetti; purtroppo questa condizione è rara poiché, come precedentemente riportato, già in questa fase la presenza di RTG/diabete, ipertensione e dislipidemia è molto elevata. Di fronte ad un paziente con queste caratteristiche deve essere prevista una restrizione calorica ed un aumento

Figura 6. Trattamento integrato del paziente obeso: è opportuno che la riduzione del peso corporeo si accompagni, nei soggetti a maggior rischio a contemporaneo trattamento del diabete e della dislipidemia.



dell'attività fisica, con monitoraggio periodico del peso corporeo, dei valori pressori, della glicemia e dei lipidi almeno una volta l'anno²⁴ (figura 7).

Riduzione del peso corporeo

La riduzione dell'apporto calorico e l'incremento dell'attività fisica costituiscono le misure preliminari da attuarsi in tutti i pazienti sovrappeso. Nella maggior parte dei soggetti con sovrappeso lieve-moderato (BMI <27), tali misure sono sufficienti a ridurre l'indice di massa corporea ai valori desiderabili e, se non sono presenti altri fattori di rischio, il trattamento farmacologico non è indicato. La restrizione calorica può essere più o meno intensa in relazione al rischio basale.

Dieta ed esercizio

Una dieta a basso contenuto calorico (Low-Calorie Diet - LCD-) contiene una media di 800-1400 Kcal/die ed è sufficiente per ridurre sensibilmen-

te la massa corporea per valori di BMI compresi fra 25 e 35. Restrizioni più severe (Very Low-Calorie Diet - VLCD-) con contenuto calorico di 250-799 kcal/die, devono essere attentamente valutate ed i benefici non sembrano essere proporzionali. Tuttavia, l'inizio del trattamento dovrebbe essere personalizzato, sulla base del consumo energetico a riposo calcolato con l'equazione di Mifflin²². Nei pazienti con BMI pari a 25-27 ed almeno due fattori di rischio, che non abbiano risposto adeguatamente ad un ciclo dietetico di 6 mesi, ed in tutti quelli con BMI >27, deve essere previsto il trattamento farmacologico in associazione alle misure dietetiche ed uno stile di vita più appropriato, iniziando con l'incremento dell'attività fisica. L'esercizio muscolare, più che provocare un dispendio energetico, è benefico per le funzioni cardiovascolare, respiratoria e motoria. I programmi di riabilitazione si devono quindi associare ad un invito da attuare uno stile di vita "più attivo", ovvero

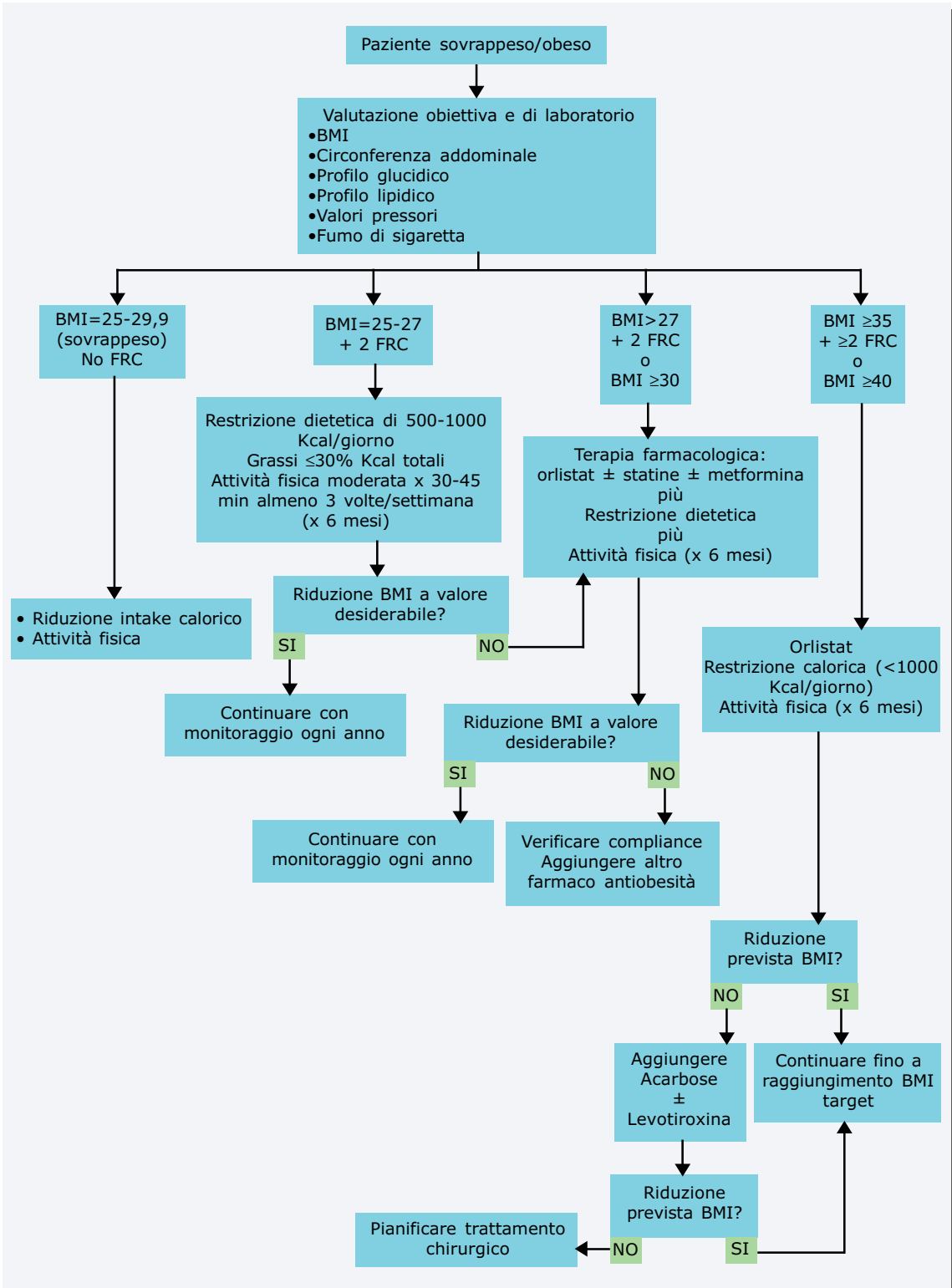
a prendere consapevolezza delle condizioni di vita sedentarie esercitate dai pazienti obesi. Nell'ambito di un auspicabile stile di vita più attivo ed adeguato, vanno inquadrati anche gli interventi psicocomportamentali.

Interventi psicocomportamentali

Sono tecniche comportamentali associate ad informazioni alimentari corrette nel contesto di un terapia di gruppo. Per tecniche comportamentali si intendono una serie di esercizi psicologici il cui scopo è quello di normalizzare il comportamento alimentare al fine di ridurre l'introito calorico e facilitare la perdita di peso. Questo tipo di terapia presuppone anche la pratica costante di esercizi di tipo

L'inizio del trattamento farmacologico deve essere preso in considerazione già a partire dalla fase di sovrappeso moderato (BMI >27) se sono presenti altri fattori di rischio.

Figura 7. Albero decisionale per il trattamento del paziente sovrappeso/obeso. L'aspetto importante di questo algoritmo è quello relativo all'inizio del trattamento farmacologico. I pazienti da trattare con farmaci antiobesità devono essere selezionati non solo sulla base del BMI ma anche in relazione alla presenza di eventuali fattori di rischio cardiovascolare (FRC). In presenza di almeno 2 fattori di rischio, il trattamento con farmaci antiobesità può essere iniziato già per valori di BMI >27. (Adattata da NHI 2000: Practical Guide⁴)



aerobico che, pur avendo modesti effetti dimagranti, ha effetti benefici di tipo emodinamico e respiratorio. Praticare ginnastica o uno sport leggero non autorizza pertanto la prescrizione di una dieta con maggior apporto calorico. La cura del comportamento non significa soltanto influenzare la scelta delle portate, controllare i tempi della masticazione e gli intervalli tra un boccone e l'altro, ma intende coinvolgere l'intero comportamento dell'individuo.

Questa visione integrata della terapia comportamentale viene altrimenti definita terapia cognitivo-comportamentale e rappresenta oggi il sistema più accreditato per l'obesità moderata o di medio grado.

In questi pazienti è evidente che prevalgano componenti ambientali su quelle genetiche ed esiste ancora una struttura della personalità sufficientemente integrata da poter accettare ed elaborare un impegnativo programma di riabilitazione; le sedute di terapia cognitivo-comportamentale si svolgono in gruppi di 5-12 pazienti con frequenza settimanale. I risultati di questa terapia sono senz'altro

migliori rispetto alla sola terapia dietetica e migliorano il numero e la durata delle risposte anche nei pazienti in terapia farmacologica^{23,24}.

Terapia farmacologica

Quando la riduzione calorica accompagnata ad altre misure dello stile di vita non raggiunge gli obiettivi previsti, deve essere presa in considerazione la terapia farmacologica. In linea generale i farmaci antiobesità possono essere classificati in tre classi (tabella 4):

- farmaci che riducono l'assorbimento gastrico di alcuni nutrienti
- farmaci che inibiscono il senso della fame
- farmaci che aumentano il metabolismo energetico.

I farmaci ad azione noradrenergica, come la fendimetrazina e l'amfepramone sono anoressizzanti analoghi dell'amfetamina, con cui condividono gli effetti collaterali tipici. I maggiori rischi associati a questa classe di farmaci sono quelli relativi al potenziale abuso e la loro somministrazione non deve protrarsi per oltre 12 settimane²⁵. Gli studi che ne hanno valutato l'effi-

cacia e la sicurezza per cicli più protratti, e comunque non superiori a sei mesi, sono pochissimi e ciò li rende poco idonei a programmi terapeutici di lungo periodo²⁶. Questa classe di farmaci è gravata da effetti collaterali connessi all'iperattivazione del tono simpatergico: insonnia, costipazione, palpitazioni, ipertensione e secchezza delle fauci. Promettenti sono risultati anche i farmaci in grado di agire sul sistema serotoninergico (fenfluramina, dexfenfluramina e sibutramina). Queste molecole non hanno tuttavia superato i controlli di farmacovigilanza successivi alla commercializzazione e sono state progressivamente ritirate dal commercio per la probabile associazione con l'insorgenza di ipertensione polmonare (fenfluramina) o di valvulopatie (dexfenfluramina e sibutramina). Allo stato attuale quindi, l'unico farmaco espressamente approvato per il trattamento dell'obesità, che abbia dimostrato efficacia clinica e maneggevolezza anche nel lungo periodo, rimane l'orlistat. In alcuni casi può essere utile l'impiego degli analoghi dell'ormone tiroideo per accelerare il

Tabella 4. Classificazione dei farmaci antiobesità per il trattamento a medio (1) e lungo termine (2). In Italia l'unico farmaco oggi approvato per il trattamento long-term dell'obesità rimane l'orlistat. Gli ormoni tiroidei ed i loro analoghi sintetici (3), ancora oggi molto utilizzati in alcuni Paesi europei, non sono approvati per tale indicazione.

Molecola	Meccanismo d'azione	Dosaggio	Controindicazioni e rischi
Fendimetrazina ⁽¹⁾	Sistema noradrenergico	105-210 mg/die	Ipertensione, glaucoma, tossicodipendenza, ipertiroidismo
Amfepramone ⁽¹⁾	Sistema noradrenergico	75 mg/die	Ipertensione, glaucoma, tossicodipendenza, ipertiroidismo
Orlistat ⁽²⁾	Lipasi-inibitore	120 mg t.i.d.	Colestasi, sindromi da malassorbimento
Levotiroxina ⁽³⁾	Stimolazione tiroidea	100-150 mcg/die	Ipertensione, glaucoma, tireotossicosi, aritmie

metabolismo basale, benchè i casi di ipotiroidismo franco non superino il 10-15%^{27,28}.

Orlistat

L'orlistat inibisce l'azione della lipasi intestinale, riducendo di circa il 30% l'assorbimento dei grassi. In tutti gli studi clinici nei quali questa molecola è stata impiegata si sono ottenute riduzioni del peso corporeo comprese fra il 5% ed il 10%²⁹⁻³². Inoltre, in combinazione con una dieta a basso tenore calorico, orlistat ha dimostrato di mantenere i valori ponderali raggiunti anche dopo due anni di trattamento³³. Un aspetto molto interessante di questo farmaco è quello relativo al miglioramento del profilo glucidico nei pazienti diabetici o con una ridotta tolleranza al glucosio. Nei pazienti obesi con sindrome X, il trattamento con orlistat ha comportato infatti sia la riduzione della massa adiposa sia il miglioramento dell'insulinoresistenza, con riduzione dei fattori di rischio coronarico³¹. In un recente studio randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, condotto su 675 pazienti adulti con obesità di vario grado (BMI = 30-43 Kg/m²), Heymsfield ha osservato che orlistat associato a restrizione dietetica ha rallentato la progressione da una condizione di ridotta tolleranza glucidica verso il diabete conclamato

in misura significativamente maggiore rispetto al gruppo trattato con la sola dieta. Risultato ancora più interessante è quello relativo ai pazienti con ridotta tolleranza glucidica che, alla fine del trattamento, presentavano normalizzazione del profilo glucidico in una percentuale di casi assai maggiore rispetto ai controlli³².

I risultati di questo studio sono riassunti in tabella 5. I pazienti trattati con la terapia combinata (dieta+orlistat) hanno ridotto di 6,7 Kg il loro peso corporeo, un valore >56% rispetto ai controlli trattati con le sole restrizioni dietetiche (3,7 Kg). Questi valori sono simili a quelli riportati in altri studi con la stessa molecola. Inoltre, il peso raggiunto alla fine del primo anno è stato mantenuto più facilmente dai pazienti in terapia con orlistat rispetto a quelli che pure avevano continuato il trattamento dietetico. Infine, la progressione dalla fase di pre-diabete (RTG) a quella di diabete conclamato si è registrata in una percentuale 2,5 volte maggiore nei pazienti che non assumevano orlistat. Ancora maggiore rilevanza assume il dato relativo al ritorno alla normale tolleranza glucidica nei pazienti con RTG: il ritorno dell'insulinemia a valori fisiologici è avvenuto nel 49,1% dei soggetti sottoposti al solo trattamento dietetico e nel 71,6% di

Il trattamento con orlistat (120 mg f.i.d.) riporta ad un normale profilo glicemico il 71,6% dei pazienti con ridotta tolleranza glucidica e riduce in modo sensibile colesterolo totale (-11,9%) e colesterolo-LDL (-17,6%).

quelli in trattamento con orlistat. Ciò significa che il trattamento con orlistat consente di ripristinare il corretto profilo glicemico nel 20% dei pazienti, altrimenti "persi" con la sola dieta. Molto recentemente Muls e collaboratori hanno verificato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con orlistat in un gruppo di 294 pazienti in sovrappeso o obesi (BMI=27-40) e dislipidemic (colesterolo-LDL=158-259 mg/dL) trattati in doppio cieco contro sola dieta per 24 settimane, con successiva estensione in aperto per altre 24 settimane³⁴. In questo caso i pazienti sono stati selezionati per gli elevati valori di LDL-C, il più importante marcatore di aterosclerosi coronarica. Deve essere ricordato che sulla base delle Linee Guida del National Cholesterol Education Program (NCEP), i valori di LDL-C non devono superare i 130 mg/dL in assenza di precedente infarto (IMA) e devono essere <100 mg/dL se il soggetto ha già subito un IMA o precedenti interventi di ricanalizzazione coronarica³⁵. I risultati di questo studio sono presentati in tabella 6. I risultati di questo studio sono di particolare rilevanza, poiché suggeriscono che l'inibizione della lipasi gastrointestinale da parte di orlistat esercita un effetto ipocolesterolemizzante diretto ed indipendente dalla riduzione del peso corporeo. Inoltre, i risultati ottenuti durante le

Tabella 5. Efficacia di orlistat (120 mg x 3/die) in pazienti trattati in due anni (Dati da Heymsfield et al 2000³²).

End-point	Trattamento	
	Placebo+dieta	Orlistat +dieta
↓Peso corporeo (Kg)	3,79	6,72
RTG→Diabete (%)	7,6	3,0
RTG→NTG (%)	49,1	71,6

RTG=Ridotta tolleranza glucidica; NTG=Normale tolleranza glucidica

Tabella 6. Efficacia di orlistat (120 mg t.i.d.) in pazienti sovrappeso o obesi e con ipercolesterolemia trattati per 24 settimane (Dati da Muls et al. 2001³⁴).

End-point	Trattamento	
	Placebo+dieta	Orlistat+dieta
↓Peso corporeo (%)	3,4	6,8
↓Peso corporeo >5%(%)	39,0	64,0
↓Peso corporeo >10%(%)	13,0	23,0
↓Colesterolo totale (%)	4,0	11,9
↓Colesterolo LDL (%)	7,6	17,6

prime 24 settimane di trattamento in doppio cieco, sono stati conservati o migliorati nella successiva fase "in aperto", sia per quanto riguarda il peso corporeo sia per quanto riguarda i parametri lipidici.

Riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare

Nonostante i significativi risultati ottenibili con un'adeguata riduzione del peso corporeo, il 30-40% dei soggetti con obesità di grado II e III non ripristina entro i valori di normalità le alterazioni glucidiche e lipidiche. Questi soggetti sono ad elevato rischio cardiovascolare e, sulla base delle Linee Guida emanate dall'ADA per quanto riguarda il diabete e dall'NCEP per quanto riguarda la dislipidemia, dovrebbero essere trattati in modo aggressivo. Come noto, la dislipidemia diabetica si caratterizza per la presenza di una triade: basse concentrazioni sieriche di HDL-C, elevate concentrazioni di trigliceridi e VLDL ed LDL-C poco alterate ma caratterizzate da struttura anomala, poiché più piccole e dense. La presenza di LDL piccole e dense costituisce un ulteriore fattore di rischio, poiché questa frazione è fortemente aterogena. In molti pazienti con diabete II, il rapporto fra colesterolo totale e colesterolo HDL è >5. Questo rapporto è spesso indicato come

indice aterogeno essendo associato ad un rischio di infarto 8 volte maggiore rispetto alla controparte con valore <5³⁶. Questo profilo è già molto frequente nei pazienti con sindrome X, per diventare "la norma" nel paziente con diabete di tipo 2 mal compensato. In presenza di diabete franco, il compenso glicemico migliora sensibilmente anche il profilo lipidico e, per tale motivo, il controllo glicemico dovrebbe essere raggiunto prima di instaurare qualunque trattamento ipolipemizzante. È stato osservato che HDL-C, LDL-C e trigliceridi possono essere normalizzati nel 60-70% dei soggetti con il solo miglioramento dell'omeostasi glicemica (HbA1c <7%); numerosi studi hanno inoltre evidenziato che un buon controllo della glicemia si associa anche a miglioramento del pattern B delle LDL^{37,38}.

Controllo dell'intolleranza glucidica

Numerosi farmaci sono in corso di studio per la correzione dell'intolleranza glucidica. Allo stato attuale, la condizione pre-diabetica può essere migliorata in oltre il 70% dei soggetti con restrizioni dietetiche ed aumento dell'attività fisica. Numerosi studi clinici controllati hanno dimostrato il miglioramento dell'omeostasi glicemica con la riduzione dell'introito calorico e

l'esercizio fisico regolare. Per esercizio fisico regolare si deve intendere una seduta di attività aerobica per almeno 45-60 minuti a giorni alterni, portando la frequenza cardiaca al 65-75% di quella massima registrata al cicloergometro.

Metformina

La metformina, un inibitore della glicogenesi epatica, sembra essere uno dei farmaci più promettenti per correggere l'iperinsulinemia presente nell'obeso. Questa molecola, impiegata con successo da anni nel trattamento del diabete di tipo 2, è in grado di aumentare la sensibilità all'insulina e, quando impiegata nei soggetti obesi, ha dimostrato di ridurre il peso corporeo e/o di prevenirne l'aumento^{39,40}. Per questi motivi, numerosi studi ne stanno valutando l'utilità negli adulti e negli adolescenti sovrappeso con iperinsulinemia e RTG.

Acarbosio

Un'altra possibile via per ridurre l'iperinsulinemia è rallentare l'assorbimento intestinale dei carboidrati provenienti dalla dieta. Ciò consente di ridurre sia l'iperglicemia che l'iperinsulinemia post-prandiale. Questo risultato può essere raggiunto aggiungendo elevate quantità di fibre naturali alla dieta, ma dal punto di vista pratico risulta poco agevole impostare un tale regime dietetico a causa degli effetti indesiderati. All'inizio degli anni '90 sono stati introdotti gli inibitori della α -glucosidasi che, inibendo gli enzimi presenti sull'orletto a spazzola della mucosa intestinale preposti alla degradazione degli oligo- e disaccaridi in monosaccaridi, consentono una notevole riduzione dell'assorbimento degli zuccheri semplici. Il più importante di questi composti è l'acarbosio.

Dopo somministrazione prolungata di acarbiosio, si ha una riduzione dell'iperinsulinemia postprandiale >30%. Il minor assorbimento di glucosio a partire dai carboidrati complessi e dai disaccaridi induce una minore stimolazione delle β -cellule pancreatiche, la cui capacità secretoria è quindi risparmiata. La riduzione dell'ipertrigliceridemia postprandiale è quindi riportata ad una più modesta sintesi epatica di VLDL, non essendo ulteriormente stimolata dall'iperinsulinismo postprandiale.

Controllo della dislipidemia

I pazienti diabetici e quelli con sindrome X devono essere considerati ad elevato rischio cardiovascolare ed è quindi indispensabile intervenire con misure aggressive sui singoli fattori di rischio. Gli obiettivi del trattamento ipolipemizzante sono stati posti dalla American Diabetes Association in modo più restrittivo rispetto a quelli suggeriti dall'NCEP per i non diabetici, con valori soglia pressoché simili a quelli ipotizzati per i pazienti con precedente infarto (tabella 7). Sulla base delle indicazioni recentemente fornite dal NCEP-III, gli stessi valori desiderabili nel soggetto diabetico dovrebbero essere previsti an-

che per il soggetto con sindrome X³⁵.

Statine

Le statine costituiscono i farmaci ipolipemizzanti maggiormente usati nel diabetico per la loro maneggevolezza. Le statine sono molto efficaci nel ridurre il colesterolo totale e la frazione LDL, ma meno efficaci nel ridurre l'ipertrigliceridemia e nell'aumentare i valori di HDL. Per contro, la dislipidemia diabetica si caratterizza proprio per bassi valori di HDL-C ed ipertrigliceridemia di grado moderato-severo. Ne consegue che in questo gruppo di pazienti, la somministrazione di statine riduce le LDL-C ai valori desiderabili ma lascia frequentemente al di fuori del range di normalità sia la trigliceridemia (<150 mg/dL) che l'HDL-C (>35 mg/dL). Per questo motivo sarebbe opportuna l'associazione con i fibrati; tuttavia, tale associazione è notoriamente gravata da un'elevata incidenza di effetti collaterali. Molto utile in questo gruppo di pazienti risulterebbe quindi la disponibilità di una statina dotata di elevata efficacia anche sui trigliceridi. Numerosi sforzi sono stati compiuti per ricercare statine con maggiore attività ipotrigliceridemizzante. Nel 1997 è stata introdotta atorva-

statina, una nuova molecola dotata di notevole efficacia anche sui trigliceridi. Rispetto alle altre statine, atorvastatina risulta più efficace a parità di dose somministrata (figura 8).

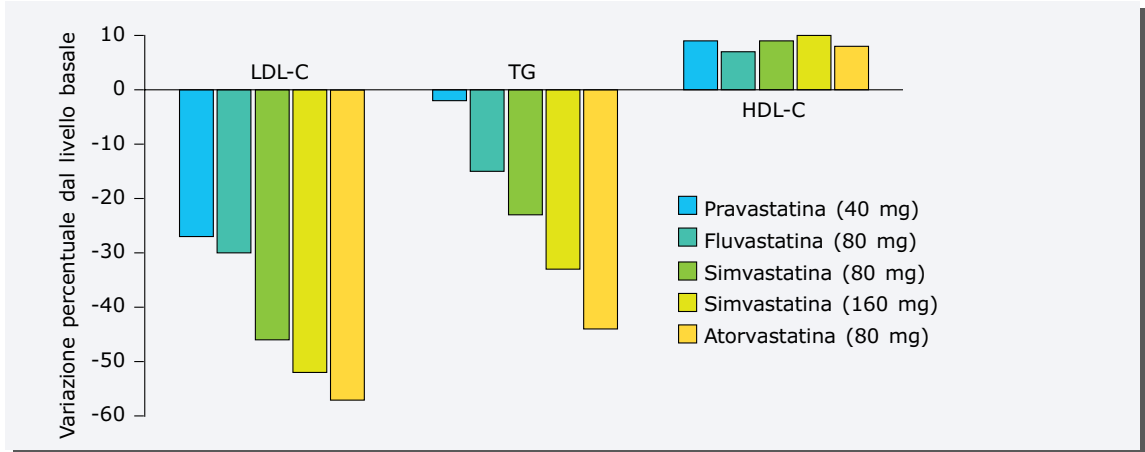
Alla dose massima atorvastatina consente di dimezzare la trigliceridemia ed aumentare l'HDL-C di circa il 10%. Questi risultati consentono di riportare nel range di normalità il profilo lipidico della maggior parte degli obesi e dei diabetici dislipidemici. Molto recentemente Pontrelli e collaboratori hanno studiato gli effetti di atorvastatina sul profilo lipidico di pazienti con ridotta tolleranza glucidica⁴⁶. I risultati di questo studio sono riportati in tabella 8. Poiché numerosi studi hanno confermato che la riduzione del rischio è tanto maggiore quanto maggiore è il rischio basale, riduzioni così importanti dei valori lipidici determinano riduzioni altrettanto ampie del rischio relativo nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica. Come è stato osservato da Hafner in un sottogruppo di pazienti RTG inclusi nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), la riduzione del rischio aumenta progressivamente dal 32% nei soggetti euglicemici al 42% nei diabetici. In questa sub-analisi, il concetto di in-

Tabella 7. Valori desiderabili e range di tollerabilità dei principali parametri metabolici nel paziente diabetico. (Adattata da Garber AJ 1992⁴¹ e ADA 1998⁴²).

Parametro	Desiderabile	Al limite*	Elevato
Glicemia a digiuno (mg/dL)	<115	126	>200
Glicemia postprandiale (2 ore)	<140	200	>235
Emoglobina A1c	<6	>7	>10
Colesterolemia totale (mg/dL)	<200	200-239	≥240
Trigliceridemia (mg/dL)	<200	200-299	≥400
Colesterolemia-LDL (mg/dL)	<100 (≥100 se CAD)	100-129	≥130
Colesterolemia-HDL (mg/dL)	>45	35-45	<35

*Misure terapeutiche per valori superiori

Figura 8. Variazione dei livelli sierici di TG, LDL-C e HDL-C dopo somministrazione di varie statine alla dose massima prevista (Dati da Jacotot B 1995⁴³, Stein EA 1998⁴⁴ e Gmerek AM 1996⁴⁵).



cremento del rischio parallelo all'aumento dei valori glicemici è molto evidente (tabella 9). L'insieme di questi dati suggerisce non solo l'utilità ma anche la tempestività del trattamento, poiché quando la diagnosi di diabete viene posta la maggior parte del danno cardiovascolare è già avvenuto.

Conclusioni

Il Framingham Offspring Study⁴⁸ ha correlato l'incremento dell'indice di massa corporea, in una popolazione di uomini e donne seguita per circa sei anni,

con l'incidenza di malattia cardiovascolare.

Partendo da un BMI di circa 22 kg/m², un incremento di peso equivalente ad un'unità di BMI è apparsa correlata ad un incremento di mortalità cardiovascolare pari al 4-5%. In altre parole, un incremento del peso corporeo di 1 kg aumenta l'incremento della mortalità per malattia cardiovascolare di 1-1,5%. La relazione tra diminuzione del peso corporeo ed incidenza delle malattie cardiovascolari è stata riesaminata in 5.209 uomini e donne della coorte dello studio originale di Framingham. L'in-

cidenza della malattia, registrata nell'arco di 26 anni indica che l'obesità è un predittore indipendente di malattia cardiovascolare, particolarmente nelle donne⁴⁹. Sempre dallo studio Framingham è emerso che l'obesità e le sue conseguenze cardiovascolari originano in età giovanile. Un bambino obeso diventerà un adulto obeso, inoltre un bambino con familiari obesi tenderà ad essere obeso.

Concludendo, il controllo del peso corporeo è parte integrante della prevenzione delle malattie cardiovascolari. La questione se l'obesità sia un fattore di rischio indipendente o se sia legato alla presenza contemporanea di altri fattori quali l'ipertensione, il diabete o le dislipidemie non ha molta importanza nella pratica clinica, poiché non si possono separare le due cose. Da qui l'importanza di una sana abitudine alimentare sin dall'infanzia, utilizzando programmi alimentari che valorizzino l'uso

Tabella 8. Efficacia di atorvastatina su vari parametri lipidici in pazienti sovrappeso o obesi. (Dati da Pontrelli et al. 2002⁴⁶).

Parametro	Variazione (%)
Colesterolo totale	-41
Colesterolo LDL	-55
Trigliceridi	-32
apoB	-40
Trigliceridi	-32
LDL diametro	25,2→26,5

Tabella 9. Correlazione fra livelli glicemici e rischio relativo di eventi coronarici maggiori dopo trattamento ipocolesterolemizzante nella subanalisi del4S. (Dati da Haffner et al 1999⁴⁷).

	Euglicemici	RTG	Diabetici
Rischio relativo	0,68(↓32%)	0,62(↓38%)	0,58(↓42%)
N°eventi evitati ogni 100 pazienti trattati	8,3	12,5	14,2

della “dieta mediterranea” e l'importanza di una corretta attività fisica: entrambe queste procedure contribuiscono a controllare il peso corporeo ed,

indirettamente, i valori pressori e lipidici. Allo stato attuale si tratta delle uniche misure realmente applicabili su vasta scala ed a basso costo, in grado di

controllare la “globesità”, un'epidemia che continua a costare ancora alcuni milioni di morti ogni anno nel mondo occidentale. **TiM**

Treating obesity to reduce cardiovascular risk

Summary

Numerous metabolic alterations have been described in obese subjects and weight reduction is indicated as essential in order to decrease cardiovascular risk. Although the genetic basis of type 2 diabetes (DM-2) is not yet completely understood, strong clinical and experimental evidence suggests that obesity and physical inactivity are its main non-genetic risk factors. The development of diabetes passes through an intermediate stage of reduced glucose tolerance (RGT). Obese subjects are at greater risk of developing diabetes, hypertension and dyslipidaemia than control patients and must take every possible step to reduce these factors. Reducing excess weight is therefore crucial in order to avoid the onset of diabetes and the consequent increase in cardiovascular and cerebrovascular mortality.

Maugeri D, Puglisi N, Fichera D, et al. Treating obesity to reduce cardiovascular risk. *Trends Med* 2002; 2(4):243-258.

Bibliografia

1. Grundy MS, Balady GJ, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. *Circulation* 1998; 97:18776-1887.
2. Jousilathi P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors and Coronary Mortality. *Circulation* 1996; 93:1372-1379.
3. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva (CH).
4. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. United States Department of Health and Human Services; Public Health Service, NHI, NHLBI; 1998.
5. Watson R. Heart disease rising in central and eastern Europe. *BMJ* 2000; 320: 467.
6. ISTAT. L'Italia in cifre, 2001.
7. Urbina ME, Gidding SS, Bao W, et al. Effect of body size, ponderosity and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995; 91:2400-2406.
8. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, et al. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's blood pressure study. *Circulation* 1999; 99:1471-1476.
9. NHLBI Obesity Task Force. Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl. 2):51S-209S.
10. Melanson KJ, McInnis KJ, Rippe JM, et al. Obesity and cardiovascular disease risk: research update. *Cardiol Rev* 2001; 9:202-207.
11. McLaughlin T, Abbasi F, Kim HS, et al. Relationship between insulin resistance, weight loss, and coronary heart disease risk in healthy, obese women. *Metabolism* 2001; 50:795-800.
12. Colditz G, Willet W, Stampfer M, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990; 132:501-513.
13. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23:1278-1283.
14. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195-1200.
15. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
16. Everhart J, Pettitt D, Bennett P, et al. Duration of obesity increases incidence of NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:235-240.
17. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001; 108:712-718.
18. Whitelaw DC, O'Kane M, Wales JK, et al. Risk factors for coronary heart disease in obese non-diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1042-1046.

19. **Tiengo A.** La sindrome plurimetabolica: aspetti patogenetici e terapeutici. *Giornale Ital Diabetol* 1995; 15:115-130.
20. **Clinical Guidelines** on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report. *Obes Res* 1998; 6(Suppl. 2):51 S-209S.
21. **Despres J-P, Lemieux I, Prudhomme D.** Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322:716-720.
22. **Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al.** A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:241-247.
23. **Shrocco T, Nedegaard RC, Stone JM, et al.** Behavioural choice treatment promotes continuing weight loss: preliminary results of a cognitive-behavioural decision-based treatment of obesity. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67:260-266.
24. **Cooper Z, Fairburn CG.** A new cognitive behavioural approach to the treatment of obesity. *Behav Res Ther* 2001; 39:499-511
25. **Physician's desk reference.** 55th ed. Montvale, NJ, Medical Economics, 2001.
26. **National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity.** Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996; 276:1907-1915.
27. **Astrup A.** Thermogenic drugs as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine* 2000; 13:207-212.
28. **Krotkiewski M.** Thyroid hormones and treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 2):S116-S119.
29. **Finer N, James WP, Kopelman PG, et al.** One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:306-313.
30. **Rossner S, Sjostrom L, Noack R, et al.** Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group.* *Obes Res* 2000; 8:49-61.
31. **Reaven G, Segal K, Hauptman J, et al.** Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001; 87:827-831.
32. **Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al.** Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160:1321-1326.
33. **Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al.** Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *European Multicentre Orlistat Study Group.* *Lancet* 1998; 352:167-172.
34. **Muls E, Kolanowski J, Scheen A, et al.** The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1713-1721.
35. **Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).** Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol. *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
36. **Sculte H, Cullen P, Assmann G.** Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999; 144:199-209.
37. **Manzato E, Crepaldi G.** Dyslipoproteinaemia in manifest diabetes. *J Intern Med* 1994; (Suppl 1) 736:S27-S31.
38. **Manzato E, Zambon A, Lapolla A, et al.** Lipoprotein abnormalities in well-treated type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:469-475.
39. **Fontbonne A, Charles MA, Juan-Vague I, et al.** The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 1996; 19:920-926.
40. **DeFronzo RA, Goodman AM, for the Multicenter Metformin Study Group.** Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333:541-549.
41. **Garber AJ, Vinik AI, Crespin SR.** Detection and management of lipid disorders in diabetic patients. A commentary for clinicians. *Diabetes Care* 1992; 15:1068-1074.
42. **Consensus Development Conference** on the diagnosis of coronary artery in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1551-1559.
43. **Jacotot B, Benghozi R, Pfister P et al.** Comparison of fluvastatin versus pravastatin treatment of primary hypercholesterolaemia. *French Fluvastatin Study Group.* *Am J Cardiol* 1995; 76: 53A-56A.
44. **Stein EA, Lane M, Laskarzewski P.** Comparison of statins in hypertriglyceridaemia. *Am J Cardiol* 1998; 81 : 66B-69B.
45. **Gmerek AM, Yang R, Bays H, et al.** Atorvastatin causes a dose-dependent reduction in LDL-C and triglycerides. Poster presented at the 66th Congress of the European Atherosclerosis Society 1996.
46. **Pontrelli L, Parris W, Adeli K, et al.** Atorvastatin treatment beneficially alters the lipoprotein profile and increases low-density lipoprotein particle diameter in patients with combined dyslipidaemia and impaired fasting glucose/type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51:334-342.
47. **Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al.** Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159:2661-2667.
48. **Lamon Fava S, Wilson PWF, Schaefer EJ.** Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. *The Framingham Offspring Study.* *Ather Tromb Vascular Biology* 1996; 16:1509-1515.
49. **Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM et al.** Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-977.