

Obesità e Sindrome Metabolica: considerazioni cliniche e terapeutiche

Obesity and metabolic syndrome: clinical and therapeutic review

Andrea Cuppini, Paola Matteini

ABSTRACT: *Obesity and Metabolic Syndrome: clinical and therapeutic review. A. Cuppini, P. Matteini.*

The recent ATP III classification defines metabolic syndrome as including ≥ 3 of the following characteristics: abdominal adiposity, atherogenic dyslipidemia, high blood pressure, and insulin resistance. In these patients the visceral fat may produce inflammatory cytokines that may account for an enhanced cardiovascular risk.

The treatment of obese patients is complex and often ineffective: patients may initially reduce weight but subsequently regain or even increase it, according to the so-

called "yo-yo syndrome". Given the difficulties of treatment of patients with increased BMI, visceral adiposity, or metabolic syndrome, a multidisciplinary approach to these patients may yield more frequent positive results. The different strategies that may be applied, in varying mix targeted to the individual patient, include diet, drugs, educational and psychological support and, in few selected cases, surgery.

Keywords: obesity, metabolic syndrome.

Monaldi Arch Chest Dis 2005; 64: 45-49.

Ambulatorio Obesità e Dislipidemie, Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale Bellaria, Bologna (I).

Corresponding author: Dr Andrea Cuppini; Unità Operativa di Medicina Interna; Ospedale Bellaria; Via Altura, 3 - I-40139 Bologna, Italy.

L'obesità, rappresenta attualmente una emergenza sanitaria di fronte alla quale l'atteggiamento dell'opinione pubblica si sta gradualmente modificando. Se per secoli l'obesità è stata considerata simbolo di prosperità e salute, negli ultimi decenni si è reso evidente come, al contrario, rappresenti una seria minaccia in termini di mortalità e morbilità, per una fascia crescente di individui appartenenti ai paesi economicamente più avanzati, configurando inoltre per i vari sistemi sanitari un serio problema di sostenibilità economica.¹

Sono ancora molti gli aspetti poco noti che riguardano tale patologia, con particolare riferimento alle cause che la determinano. Sicuramente all'origine esiste una predisposizione genetica, la cui responsabilità è valutabile intorno al 35%, ma si ritiene che siano almeno un centinaio i geni o i loci cromosomici localizzati su una dozzina di cromosomi diversi, ad avere un ruolo nell'estrinsecazione fenotipica. Le forme più comuni di obesità sarebbero di natura poligenica e derivanti dall'interazione di molteplici geni, implicati nella regolazione del bilancio energetico, nella distribuzione dei nutrienti e nel metabolismo lipidico ed insulinico, interagenti con diversi fattori comportamentali ed ambientali.²

La complessità del problema, deriva dal fatto che più si individuano collegamenti tra sistema neuroendocrino e tessuto adiposo, più ci si rende conto di essere solo all'inizio di un percorso tortuoso. Infatti, la scoperta della leptina alla fine degli anni '90, sembrava poter chiarire, almeno in gran parte, l'eziologia dell'obesità; in realtà, è stato solo l'avvio di successive scoperte che hanno portato alla consapevolezza che il tessuto adiposo non rappresenta un semplice deposito energetico, ma un vero e proprio organo.

Il tessuto adiposo di tipo "bruno" è presente in piccole quantità nell'organismo umano: in esso, i trigliceridi si ossidano attraverso vie metaboliche a bassa efficienza energetica, con scarsa sintesi di ATP e con elevata produzione di calore. Nell'obeso, i meccanismi biochimici alla base della termogenesi da dieta, risultano alterati. Più recentemente, l'attenzione si è spostata dal tessuto adiposo a quello muscolare la cui massa è più elevata nel soggetto obeso, con una prevalenza di fibre di tipo II rispetto a quelle di tipo I, favorendo una ridotta combustione di grassi a livello muscolare e di conseguenza, l'accumulo di adipe. L'ossidazione dei trigliceridi viene stimolata dalle catecolamine attraverso un recettore beta-adrenergico e questo ha portato ad ipotizzare, nell'obesità, un difetto funzionale del sistema nervoso simpatico. Di questo, si sono avute conferme sperimentali che hanno promosso la ricerca di stimolanti beta-adrenergici con azione selettiva sul tessuto adiposo, impiegabili nel trattamento dell'obesità.

L'esistenza di aree ipotalamiche deputate al controllo dell'obesità e della fame, regolate da neurotrasmettitori e neuropeptidi, è ben accertata e sono queste le basi biologiche dell'azione anoressizzante dei farmaci serotoninergici e dopaminergici amfetaminici. Maggiori conoscenze su queste e altre sostanze implicate nel controllo alimentare (esempio NPY e PYY entrambi stimolanti l'assunzione di cibo) potrebbero aprire nuove prospettive nel controllo dell'obesità.³⁻⁵

D'altra parte, tale condizione, che presenta comunque rilevanti implicazioni psicologiche e sociali non va considerata solo come disturbo del comportamento alimentare, come l'anoressia, o la bulimia. Se in queste, la componente psicopatologica appare prevalente, l'obesità sembra affondare le sue radici

in alterazioni di processi fisiologici, in malattie fisiche e negli stili di vita.

La gravità dell'obesità è proporzionale all'entità dell'eccesso di peso corporeo; abitualmente viene utilizzato l'Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) che è il rapporto tra il peso corporeo in chilogrammi ed il quadrato dell'altezza espressa in metri (Kg/m²).

Sulla base del BMI si distinguono quindi diversi gruppi di soggetti, con distribuzione non lineare del rischio.¹

- Normopeso: BMI tra 18,5 e 24,9
- Soprappeso: BMI tra 25,0 e 29,9
- Obesità di I grado: BMI tra 30,0 e 34,9
- Obesità di II grado: BMI tra 35,0 e 39,9
- Obesità di III grado: BMI maggiore di 40

Il rischio di morbilità e mortalità, legato all'obesità, dipende anche dalla distribuzione del tessuto adiposo; infatti, l'accumulo di grasso in regione addominale (obesità addominale o viscerale) è maggiormente correlato a complicanze cardiovascolari e metaboliche, rispetto alla distribuzione a livello del bacino e delle cosce (obesità sottocutanea).

La misurazione della circonferenza vita rappresenta un indice abbastanza indicativo dell'adiposità viscerale e viene quindi frequentemente utilizzato come indicatore di rischio delle complicanze metaboliche e cardiovascolari (il valore di cuff-off è di 102 cm per i soggetti maschi e 88 cm per le femmine).

L'obesità si associa frequentemente a una serie di stati morbosi quali il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione arteriosa, le iperdislipidemia, l'iperuricemia e la gotta, le malattie cardiovascolari, le malattie respiratorie, la calcolosi biliare, le turbe della sfera sessuale, le neoplasie, le malattie osteoarticolari da carico, le flebopatie e a problematiche di ordine psicologico.^{1,6}

Per quanto riguarda le patologie cardiovascolari, è noto che nei soggetti obesi il rischio di morte improvvisa è aumentato di 3,8 volte, di ictus di 2,0, di insufficienza cardiaca di 1,9 e di coronaropatie di 1,5 volte.

Con riferimento al diabete mellito di tipo 2, in alcune casistiche la prevalenza dell'obesità raggiunge l'80-90%.

La frequenza e la rilevanza clinica e prognostica della associazione tra obesità e insufficienza respiratoria di tipo restrittivo e sindrome delle apnee ostruttive durante sonno sono ampiamente riconosciute e oggetto di numerosi studi.

Altrettanto evidenti e noti sono i rapporti tra obesità ed una serie di disturbi di ordine psicologico attinenti a problematiche di inserimento sociale, a turbe della sfera sessuale, a diminuzioni dell'auto-stima, a disturbi di tipo ansioso e depressivo.

Al di là di questi aspetti di ordine clinico, l'obesità è alla base di rilevanti conseguenze di tipo socio-economiche legate ad una diminuzione di produttività, così come ad un aumento dei costi riguardanti le cure delle complicanze ad essa correlate. Si stima che in Italia l'obesità abbia un costo sociale di 22,8 miliardi di € l'anno.^{1,7}

Gli individui sovrappeso o obesi, con distribuzione del grasso in sede addominale, presentano frequentemente la cosiddetta Sindrome Metabolica: si tratta di una condizione morbosa caratterizzata da iperglicemia associata ad iperinsulinemia, ipertensione arteriosa, dislipidemia e maggiore tendenza all'ipercoagulabilità del sangue, tutti fattori che incidono sul rischio cardiovascolare. Secondo l'Adult Treatment Program III (ATP III) of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (2001), la diagnosi di Sindrome Metabolica può essere posta sulla base della presenza di almeno 3 dei seguenti criteri:

- Colesterolo-HDL <40 mg/dL nei maschi, <50 mg/dL nelle donne
- Trigliceridi a digiuno >150 mg/dL
- Glicemia a digiuno >110 mg/dL
- Pressione arteriosa >130/85 mm Hg a riposo
- Obesità addominale (circonferenza della vita >102 cm nei maschi e >88 cm nelle femmine)

I meccanismi fisiopatologici alla base della Sindrome Metabolica si possono così riassumere^{3, 9-10}:

- I soggetti obesi producono più insulina dei soggetti normopeso, con conseguente iperinsulinemia nel circolo portale. Nei soggetti con obesità viscerale, l'abbondanza di tessuto adiposo viscerale profondo si traduce, per la spiccata caratteristica lipolitica di tale tessuto, in elevate concentrazioni ematiche di acidi grassi liberi (FFA).

- Gli FFA, attraverso la via portale, giungono al fegato dove, per un fenomeno di competizione recettoriale, riducono la clearance dell'insulina. Il risultato è l'iperinsulinemia sistemica che rappresenta un primo fattore di resistenza insulinica, correlata alla riduzione dei recettori specifici (epatici e periferici) indotta da un fenomeno di "down-regulation". Nel contempo, l'elevate concentrazioni di FFA raggiungono il circolo sistemico. Il target degli FFA è il tessuto muscolare, a livello del quale il metabolismo degli acidi grassi compete con l'attività metabolica del glucosio (ciclo di Randle). Per questo fenomeno di competizione di substrato, l'inibizione dell'utilizzazione di glucosio configura una ulteriore insulino-resistenza e giustifica la ridotta tolleranza glucidica osservata nei soggetti obesi dopo carico orale di glucosio.

- L'iperinsulinemia stimola, da una parte l'attività adrenergica, notoriamente sotto il controllo dell'insulina, e dall'altra parte la pompa del sodio. A livello renale l'iperattività di questo meccanismo di pompa determina una ritenzione di sodio che provoca, a sua volta, un aumento del calcio intracellulare per aumento del pH cellulare. Ciò si traduce in un ipertono vascolare, facilitato dall'ipertrofia delle pareti dei piccoli vasi indotta dall'aumento del pH cellulare. La combinazione di queste due modificazioni vascolari costituisce un substrato favorevole all'insorgenza dell'ipertensione.

- La Sindrome Metabolica si associa a importanti alterazioni del profilo emocoagulativo (attivazione delle cellule endoteliali con produzione di trombina e formazione di fibrina; ossidazione delle LDL con attivazione dei macrofagi; aumento dell'aggregabilità piastrinica; aumento dei livelli dei fattori IX e X della coagulazione e della protrombina).

Queste alterazioni, in parte causate direttamente dagli squilibri indotti dalla Sindrome Metabolica ed in parte causate dal danno vascolare ad essa conse-

guenti, concorrono allo sviluppo della malattia cardiovascolare. Il cuore e l'apparato cardiovascolare rappresentano quindi il cosiddetto organo bersaglio dell'obesità ed in particolare, delle forme di obesità a distribuzione viscerale-addominale.

Il meccanismo con cui l'obesità aumenta il rischio di malattia vascolare e di aterosclerosi non è chiaro. La relazione tra obesità e malattia cardiovascolare risulta essere indipendente dai classici fattori di rischio e, sulla base di sempre più consistenti evidenze, correlata a una serie di fattori di rischio non convenzionali, emergenti.^{11,12}

È chiaramente dimostrato che l'infiammazione è il principale meccanismo responsabile dell'aterosclerosi ed il tessuto adiposo costituisce una importante fonte di mediatori della flogosi, come il TNF-alfa, e l'interleuchina-6.¹³ In vivo, circa il 30% dell'interleuchina-6 circolante deriva dal tessuto adiposo, modulando la produzione epatica di proteina-C-reattiva ormai riconosciuto marker di rischio cardiovascolare.¹¹

L'organo adiposo svolge inoltre una funzione endocrina attraverso la secrezione di ormoni quali la leptina, l'adiponectina, la resistina, l'angiotensinogeno e l'angiotensina II.¹³

La leptina ha una serie di attività che potrebbero essere alla base delle complicanze metaboliche, cardiovascolari ed endocrine associate all'obesità¹⁴. La leptina (leptos = magro) codificata dal gene ob e prodotta principalmente dal tessuto adiposo, è stata definita come "ormone anti-obesità" per la sua attività di inibizione dell'appetito, mediata dalla diminuzione di neuropeptidi che stimolano la fame (NPY) e dall'aumento di neuropeptidi anoressanti (alfa-MSH, CRH, CART), con aumento del dispendio energetico. Tuttavia, la mutazione genetica che determina deficit di leptina rappresenta nell'uomo una causa rara di obesità ed i suoi livelli sono elevati negli obesi in risposta a meccanismi neuroendocrini poco conosciuti (difetti recettoriali e post-recettoriali, attivazione del sistema nervoso simpatico?).

Il Woscop Study è il primo trial prospettico nel quale sia stato dimostrato come un'elevata concentrazione plasmatica di leptina in soggetti ipercolesterolemici è associata ad un aumentato rischio di eventi coronarici.

L'adiponectina è una proteina secreta unicamente dalle cellule adipose ed ha un'azione insulino-sensibilizzante ed antiaterogena. Le sue concentrazioni sieriche sono strettamente correlate al grado di insulino-sensibilità, suggerendo un suo ruolo nell'omeostasi glucidica e nell'insulinoresistenza. La concentrazione plasmatica di adiponectina è ridotta nell'obesità, nel diabete di tipo II e nella malattia coronarica.¹⁵

La resistina è una proteina secreta dall'adipocita, scoperta nel corso di studi che miravano ad individuare il meccanismo d'azione dei glitazonici, in grado di causare insulino-resistenza epatica; una sua azione su altri eventuali organi bersaglio non è ancora nota. È pertanto prematuro definire il ruolo della resistina nella biologia umana, anche se si può ipotizzarne un coinvolgimento nella risposta infiammatoria mediata dalle citochine.¹⁶

La terapia dell'obesità è ben lontana dall'essere sempre e sicuramente efficace, soprattutto per quanto

riguarda il risultato a lungo termine. I soggetti obesi, specie quelli con gradi maggiori di obesità, sperimentato anche più volte nella propria vita la Sindrome dello yo-yo (o Weight Cycling Syndrome, WCS), che consiste nell'alternanza di periodi di calo e recupero di peso che li porta a raggiungere un peso corporeo uguale o superiore a quello iniziale. Questa vera e propria patologia nella patologia, aggrava le complicanze cardiovascolari e metaboliche preesistenti. I meccanismi patogenetici alla base di questa diffusissima tendenza sono intuibili, ma di non facile dimostrazione.

Il rischio di fallimento terapeutico nel medio-lungo tempo è elevatissimo: ad un follow up >2.5 anni il recupero del peso varia dal 61 al 86%, mentre ad un follow up >3.5 anni il recupero del peso varia dal 75 al 121%¹⁷.

Ancora oggi l'obesità generalmente non è considerata da parte di molti medici uno stato di malattia: di conseguenza non sono infrequenti errori nell'approccio terapeutico alla obesità. Solitamente il trattamento viene avviato quando alla obesità si associano comorbidità; raramente prima che queste insorgano o che siano peggiorate dall'obesità. L'ATP-III identifica il sovrappeso e l'obesità come un obiettivo specifico di intervento. Il calo ponderale può consentire di ottenere una riduzione del rischio cardiovascolare molto superiore a quella ottenibile con la sola riduzione del colesterolo LDL.⁸ È universalmente accettato che un calo ponderale, ancorché modesto, dell'ordine del 5-10% del peso iniziale, ma mantenuto nel tempo, è sufficiente a:

- ridurre gli eventi cardiovascolari, la mortalità per malattie cardiovascolari e la mortalità per ogni causa in pazienti con precedenti infarti del miocardio;¹⁸
- abbassare la mortalità per diabete in misura superiore al 30% e la mortalità per ogni causa di oltre il 20% in pazienti con diabete di tipo 2;¹⁹
- diminuire del 58% il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 in soggetti in sovrappeso e con intolleranza glucidica;²⁰⁻²¹
- migliorare, tanto da consentire di ridurre o sospendere la terapia farmacologica, sia l'ipertensione arteriosa, che le anomalie dell'assetto lipidico, che le alterazioni dell'assetto glucidico;^{18,20}
- ridurre il numero e la gravità delle apnee notturne nei soggetti con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.^{22,23}

La terapia attuale dell'obesità si basa quindi su un principio fondamentale: se è vero che l'obesità è una malattia complessa, derivante da una sommatoria di molteplici fattori, il suo trattamento deve essere multifattoriale, derivante cioè dall'integrazione di più approcci terapeutici che utilizzati singolarmente non sono in grado di garantire risultati apprezzabili nel lungo termine.^{1,23}

La terapia *integrata* dell'obesità si basa quindi sull'utilizzo di:

Dietoterapia

Un corretto regime alimentare deve essere tale da poter essere mantenuto nel tempo, prevedendo una distribuzione equilibrata tra le calorie in entrata e in uscita, e l'introduzione nelle giuste proporzioni di grassi, proteine e carboidrati.

A volte è sufficiente adottare alcune semplici regole: assumere meno grassi, seguire una dieta variata, con abbondanza di verdura e frutta, frazionare l'alimentazione in tre pasti al giorno ed eventuali spuntini a basso contenuto di calorie e grassi.

In alcuni casi è invece indicato proporre al paziente un programma dietetico personalizzato. La dieta dimensionata per creare un deficit di 500-1000 cal/die dovrebbe essere parte integrante di qualsiasi programma che si ponesse lo scopo di raggiungere una perdita di peso di 0.5-1 kg a settimana.

Incremento dell'attività fisica di tipo aerobico

L'attività fisica è molto importante nell'induzione e nel mantenimento di cambiamenti fisici e psicologici essenziali per il controllo del peso, ma solo quando questa diventa effettivamente una abitudine quotidiana e uno stile di vita. Non è utile un'attività fisica eccessiva, che anzi può rivelarsi talvolta dannosa, ma è necessario privilegiare attività comuni di tipo aerobico quali camminare, o andare in bicicletta per almeno trenta minuti al giorno. Le indicazioni più recenti in termini di entità di attività fisica quotidiana consigliabile, sono quelle di invitare il paziente ad effettuare almeno 10000 passi al giorno (di particolare utilità l'uso del contapassi come strumento di controllo della attività fisica prescritta).

Terapia educativo-comportamentale

Cambiare stile di vita vuol dire acquisire abitudini comportamentali più corrette nei confronti del cibo, aderendo a regole e ritmi di alimentazioni senza sentirsi legati a schemi troppo rigidi che, come tali, finiscono per "stancare", portando all'abbandono della terapia.

È buona norma accettare le eccezioni alle regole, senza scalfire l'essenza del programma a lungo termine, ponendo al paziente obiettivi realistici.

Gli strumenti della terapia comportamentale sono utilizzabili sia come terapia individuale (diario alimentare e dell'attività fisica, monitoraggio del peso corporeo, gestione dello stress, controllo degli stimoli, problem-solving, ecc.) sia come terapia di gruppo (sedute di educazione alimentare, programmi di attività fisica, gruppi di auto-aiuto, ecc.).

Terapia cognitivo-comportamentale

Il modello cognitivo-comportamentale è una forma di trattamento ampiamente studiata la cui efficacia è documentata sia a breve che a lungo termine. Indipendentemente dal tipo di approccio terapeutico che si intende seguire, alcune tecniche ed alcune strategie di intervento cognitivo-comportamentale dovrebbero essere incluse in ogni programma di trattamento dell'obesità:

Terapia farmacologia mirata con farmaci anoressizzanti o riduttori dell'assorbimento dei grassi

I farmaci il cui uso è attualmente autorizzato in Italia dal Ministero della Salute solo se inseriti in un contesto terapeutico che prevede anche cambia-

menti dello stile di vita, sono la sibutramina e l'orlistat. Questi non devono mai essere assunti come unica forma di terapia.

Terapia psichiatrica e/o psicoterapica

L'obesità in sé non è un disturbo mentale, né un indicatore costante di disturbi mentali. La valutazione delle condizioni psicopatologiche è tuttavia indispensabile per la costruzione di un adeguato programma di trattamento. Gli aspetti psicologici più importanti sono i disturbi del comportamento alimentare, i disturbi dell'immagine del corpo, gli eventi traumatici, lo stigma sociale ed i danni iatrogeni da precedenti trattamenti inadeguati dell'obesità. In casi selezionati la psicoterapia rappresenta un cardine indispensabile nel trattamento integrato a lungo termine dell'obesità.

Terapia chirurgica

Le indicazioni alla terapia chirurgica dell'obesità sono:

- BMI >40
- BMI >35 in associazione con patologie che potrebbero trarre beneficio dal calo ponderale (ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo 2, dislipidemie, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, problematiche osteoarticolari da carico)
- Età compresa tra i 18 ed i 65 anni
- Presenza dell'obesità da più di 5 anni
- Fallimento di precedenti tentativi non invasivi *correttamente* seguiti
- Assenza di controindicazioni psichiatriche assolute
- Esclusione di obesità secondaria a patologie endocrine

In chirurgia bariatrica la perdita di peso è generalmente espressa come riduzione dell'eccesso ponderale e come riduzione del BMI. Gli interventi di chirurgia bariatrica che possono essere proposti al paziente, dopo un attento iter diagnostico pluridisciplinare, sono di tipo restrittivo (bendaggio gastrico regolabile, gastroplastica verticale) o di tipo malassorbitivo (by-pass gastrico, diversione bilio-pancreatica).

È evidente che non *tutti* i pazienti obesi hanno bisogno di *tutte* le strategie terapeutiche che abbiamo riportato, ma è altrettanto vero che nessuna delle stesse, utilizzata singolarmente, può condurre a risultati soddisfacenti. L'obesità richiede un adeguato trattamento *integrato* a lungo termine, le cui possibilità di successo non possono prescindere da una convinta motivazione del paziente alla perdita di peso, dalla definizione di obiettivi realistici e dalla possibilità di indurre reali e duraturi cambiamenti dello stile di vita.

Riassunto

La sindrome metabolica, secondo la recente classificazione ATP III, viene diagnostica in presenza di almeno 3 delle seguenti caratteristiche: adiposità addominale, dislipidemia caratterizzata

da bassa colesterolemia HDL e ipertrigliceridemia, intolleranza glucidica o diabete, ipertensione arteriosa lieve. In questi pazienti il particolare accumulo di grassi a livello addominale favorisce la produzione di una serie di mediatori responsabili di uno stato infiammatorio cronico correlato con un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari. La terapia dell'obesità è complessa e spesso deludente: la "Sindrome dello yo-yo" è caratterizzata da diminuzioni ponderali seguite da fasi in cui il peso viene recuperato fino a un peso superiore al precedente. Nel complesso, in considerazione delle difficoltà del trattamento dell'obesità e dei suoi risvolti psicologici, è importante che il medico che effettua la "presa in carico" del paziente sia in grado di orientarsi tra una gamma di interventi terapeutici che vanno dalla dieta, alla terapia farmacologica, dall'intervento educativo a quello chirurgico, decidendo di volta in volta per il singolo paziente quello in grado di ottenere e mantenere nel tempo i risultati migliori.

Parole chiave: obesità, sindrome metabolica.

Bibliografia

- Linee Guida Italiane Obesità: identificare, valutare, trattare. LiGIO 1999
- Ukkola O, Bouchard C. Role of candidate genes in the responses to long-term overfeeding: review of findings. *Obes Rev* 2004; 5 (1): 3-12.
- Bastard JP, Pieroni L. Plasma plasminogen activator inhibitor 1, insulin resistance and android obesity. *Biomed Pharmacother* 1999; 53 (10): 455-61.
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148 (2): 209-14.
- Stears AJ, Byrne CD. Adipocyte metabolism and the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3 (3): 129-42.
- Mancini M. *Ricerca Roche*; 2000; 27, 13-15.
- Seidell JC. *Ricerca Roche*; 2000; 27, 16-18.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel On Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health National Heart and Blood Institute NIH Publication No. 01-3670, May 2001.
- Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999; 25 (3): 199-211.
- Despres JP, Lamieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000; 153 (2): 263-72.
- Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002; 12; 106 (20): 2526-9.
- Despres JP. Drug treatment for obesity. We need more studies in men at higher risk of coronary events. *BMJ* 2001; 9; 322 (7299): 1379-80.
- Eckel RH, Barouch WW, Ershow AG. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the pathophysiology of obesity-associated cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 18; 105 (24): 2923-8.
- Ahima RS, Osey SY. Molecular regulation of eating behavior: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trends Mol Med* 2001; 7 (5): 205-13.
- Goldfine AB, Kahn CR. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet* 2003; 362 (9394): 1431-2.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112 (12): 1785-8.
- Grodstein F, Levie R, Try L, Spencer T *et al.* Three-year follow-up of participants in a commercial weight loss program. Can you keep it off? *Arch Intern Med* 1996; 156 (12): 1302-6.
- Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001; Suppl 4: 326S-334S.
- Williamson DF, Pamuk E, Thun M *et al.* Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1999; 149 (6): 491-503.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Erikksson JG *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344 (18): 1343-50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393-403.
- Enzi G. *et al. In: Bosello O: Obesità.* Kurtis Ed. 1999; 405.
- Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità, Dipartimento di Scienze Precliniche, Università di Milano: Obesità, sindrome plurimetabolica e rischio cardiovascolare: Consensus sull'inquadramento diagnostico-terapeutico. Con il Patrocinio del Ministero della Salute.



Renato Mingrone, Pronti ... via! (2001)