



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-DIAGNOSTICHE
E TERAPIE SPECIALI

Scuola di Dottorato di Ricerca in
SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E SPERIMENTALI

Indirizzo in
SCIENZE CARDIOVASCOLARI
XXI Ciclo

DISFUNZIONE MICROVASCOLARE
IN PAZIENTI OBESI
CON BASSO FRAMINGHAM RISK SCORE
E CORONARIE INDENNI:
NUOVE EVIDENZE DI UNA RELAZIONE TRA FLOGOSI E
DISFUNZIONE DEL MICROCIRCOLO CORONARICO.

Direttore della Scuola: Chiar.mo Prof. Antonio Tiengo

Coordinatore dell'indirizzo: Chiar.mo Prof. Gaetano Thiene

Supervisore: Chiar.mo Prof. Sabino Iliceto

Co-Supervisore: Egr. Dott. Francesco Tona

Dottorando:

Leonardo Di Ascenzo, MD

A mia moglie Carla e a nostro figlio Giovanni Maria.

FIRME

del **Candidato**

Egr. Dott. Leonardo Di Ascenzo

del **Supervisore**

Chiar.mo Prof. Sabino Iliceto

del **Direttore della Scuola di Dottorato di Ricerca
in Scienze Mediche Cliniche e Sperimentali**

Chiar.mo Prof. Antonio Tiengo

del **Coordinatore dell'Indirizzo in Scienze Cardiovascolari**

Chiar.mo Prof. Gaetano Thiene

INDICE

RIASSUNTO	10
ABSTRACT	13
1. INTRODUZIONE	15
1.1 Definizione di Obesità	16
1.1.1 Indice di Massa Corporea	16
1.1.2 Circonferenza Vita ed Indice Vita Fianchi	17
1.2 Epidemiologia dell'obesità	18
1.2.1 USA	19
1.2.2 Europa	20
1.2.3 Italia	20
1.3 Complicanze dell'obesità	23
1.3.1 Generali	23
1.3.2 Cardiovascolari	25
<i>1.3.2.1 Cardiopatia ischemica</i>	
<i>1.3.2.2 Cuore polmonare cronico</i>	
<i>1.3.2.3 Cardiomiopatia dell'obeso e lipotossicità cardiaca</i>	
1.3.3. Diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica	31
1.3.4 Il paradosso dell'obesità	32
1.4 L'obesità non complicata	34
1.5 L'organo adiposo e le adipocitochine	36
1.5.1 I tessuti adiposi	37
<i>1.5.1.1 Bianco</i>	
<i>Tessuto adiposo viscerale "epicardico"</i>	
<i>1.5.1.2 Bruno</i>	
1.5.2 Adipocitochine	43
<i>1.5.2.1 Leptina</i>	
<i>1.5.2.2 Resistina</i>	
<i>1.5.2.3 Adiponectina</i>	
<i>1.5.2.4 TNF α</i>	
<i>1.5.2.5 IL 6</i>	
1.6 L'organo adiposo disfunzionante e l'ipotesi infiammatoria	50

1.7 Il circolo coronarico	55
1.7.1 Fisiologia del flusso coronarico	56
<i>1.7.1.1 Autoregolazione</i>	
<i>Autoregolazione metabolica</i>	
<i>Autoregolazione miogenica</i>	
<i>1.7.1.2 Regolazione neurovegetativa</i>	
<i>1.7.1.3 Regolazione umorale</i>	
1.7.2 La Riserva Coronarica	62
<i>1.7.2.1 Misura della riserva coronarica</i>	
<i>1.7.2.2 Meccanismi d'azione dell'adenosina</i>	
<i>L'adenosina endogena</i>	
<i>L'adenosina esogena</i>	
<i>1.7.2.3 Ecocardiografia-color-doppler transtoracica con adenosina</i>	
<i>I vasodilatatori coronarici</i>	
<i>Fattibilità e variabilità</i>	
<i>Cut off</i>	
<i>1.7.2.4 Riserva coronarica patologica in assenza di malattia delle coronarie epicardiche</i>	
1.8 La disfunzione ventricolare diastolica	72
1.8.1 Doppler pulsato transmitralico	73
1.8.2 Doppler tissutale	74
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	75
3. MATERIALI E METODI	76
3.1 Pazienti dello studio	76
3.2 Valutazione internistica	76
3.3 Valutazione cardiologica	77
3.3.1 Ecocolordoppler Cardiaco	
3.3.2 Studio della riserva coronarica mediante colordopplerecocardiografia con adenosina	
3.4 Analisi Statistica	80
4. RISULTATI	82
4.1 Caratteristiche di base della popolazione studiata	82

4.2 Studi di correlazione	84
4.3 Comparazione tra individui obesi con riserva coronarica patologica ed individui obesi con riserva coronarica normale	85
4.3.1. Parametri emodinamici	85
4.3.2. Parametri clinici	86
4.4 Determinanti della Riserva Coronarica	88
4.4.1 Analisi di regressione lineare	88
4.4.2. Rischio di riserva coronarica patologica	89
4.5 Riproducibilità della misura di riserva coronarica	91
5. DISCUSSIONE	92
6. CONCLUSIONI	97
7. BIBLIOGRAFIA	98

RIASSUNTO

Presupposti: L'obesità è riconosciuta come una malattia ad andamento cronico, caratterizzata da un abnorme sviluppo di tessuto adiposo e da un eccessivo deposito di lipidi in vari tessuti corporei anche extra-adiposi ed è uno dei maggiori fattori determinanti in molte e diverse malattie per cui, in Europa ad esempio, risulta responsabile di circa il 6 % dei costi per la salute e contribuisce a determinare 1 milione di morti su base annua.

In base a raccomandazioni OMS l'obesità viene classificata sulla base dell'indice di massa corporea o **Body Mass Index** quando $\geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$.

Un indice che si è dimostrato essere in grado di meglio descrivere l'obesità e la sua regionalità corporea, con una migliore correlazione con il rischio cardiovascolare, è la misurazione della Circonferenza Vita.

Negli USA la prevalenza dell'obesità nella popolazione adulta supera il 30 %, in Europa si attesta tra il 23 % del Regno Unito di Gran Bretagna e l'8% di Norvegia e Svizzera. L'Italia si colloca in posizione favorevole con un tasso di prevalenza di obesi adulti intorno al 9 %.

Obiettivi: L'obiettivo del progetto di ricerca clinica è stato valutare la riserva coronarica (CFR) e i suoi determinanti, con una metodica non invasiva, in un gruppo di individui obesi, senza complicanze cardiovascolari note, al fine di evidenziare eventuali alterazioni della funzione microcircolatoria coronarica, in fase ancora subclinica.

Dimostrare conseguentemente l'ipotesi che non la generalità della popolazione obesa presenti un uguale rischio di sviluppare disfunzione del microcircolo coronarico ma che questo rischio sia legato all'ipotesi di un organo adiposo disfunzionante, clinicamente misurabile, nel quale prevalga la produzione di citochine pro-infiammatorie, tali da determinare uno stato infiammatorio sistemico cronico, subclinico.

Materiali e Metodi: Tra il settembre 2008 ed il luglio 2010, sono stati esaminati 86 pazienti (24 (27 %) maschi, 62 (73 %) femmine) rivoltisi consecutivamente e spontaneamente al Centro per il trattamento dell'obesità della Clinica Medica III dell'Azienda Ospedale Università di Padova e 48 controlli non obesi scelti per confrontabilità di sesso, età e fattori di rischio. Tutti i soggetti esaminati sono stati sottoposti ad una duplice valutazione:

- *internistica* ambulatoriale, che ha comportato una raccolta di dati anamnestici, un esame clinico con alcune misure antropometriche ed una valutazione bioumorale per il dosaggio dei marcatori di rischio cardiovascolare e di altri indici metabolici;

- *cardiologica* ambulatoriale presso la Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedale Università di Padova, che ha comportato l'esecuzione di un ecocolordoppler cardiaco basale ove possibile e lo studio della CFR mediante metodica ecocardiografica con infusione di adenosina. La velocità del flusso coronarico è stata misurata a livello dell'arteria discendente anteriore. La CFR è stata calcolata come il rapporto del picco di velocità diastolica durante infusione di adenosina sul picco di velocità diastolica basale. La CFR è stata considerata patologica quando inferiore a 2,5 ed i pazienti ricadenti in questo gruppo sono stati avviati ad angiotac coronarica per escludere la presenza di stenosi coronariche critiche. Quindi 17 dei 27 soggetti con CFR inferiore a 2,5 sono stati sottoposti ad angioTAC coronarica presso la Casa di Cura di Abano Terme con esclusione in tutti i casi di una malattia coronarica critica.

Risultati: Il gruppo degli obesi era relativamente giovane (età media 44 ± 12 anni) con un'obesità grave (BMI medio di 41 ± 8 kg/m²) e prevalentemente viscerale (circonferenza vita media di 119 ± 15 cm). Sia gli obesi che i controlli presentavano un basso Framingham Risk Score mediano rispettivamente 2 (1-6) e 1 (1-6) con una differenza non significativa ($p = 0,8$). Rispetto ai controlli gli obesi presentavano un profilo bioumorale di tipo pro-infiammatorio con livelli significativamente più elevati di IL 6 ($p < 0,0001$), di TNF α ($p < 0,0001$) e di PCR ($p < 0,0001$). La CFR è risultata patologica (ovvero $\leq 2,5$) in 27 (31 %) obesi e solo in 2 (4 %) controlli ($p < 0,0001$) sebbene il suo valore medio non sia risultato significativamente diverso tra obesi e controlli (rispettivamente $3,2 \pm 1$ vs $3,3 \pm 0,6$). Il BMI, l'IL 6 ed il TNF α hanno evidenziato una correlazione inversa significativa con la CFR (rispettivamente $p < 0,004$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$). Negli obesi con CFR patologica il valore medio è risultato particolarmente basso ($1,9 \pm 0,3$), ovvero al di sotto della soglia ischemica. Ciò che differenziava più significativamente gli obesi con CFR patologica dagli obesi con CFR normale sono risultati il BMI ($p < 0,0001$), la Circonferenza vita ($p < 0,001$), l'IL 6 ed il TNF α (entrambe con $p < 0,0001$). All'analisi di regressione lineare univariata solo il BMI ($p = 0,004$), l'IL 6 ($p = < 0,001$) ed il TNF α ($p < 0,0001$) e due parametri emodinamici come la Pressione sistolica ($p = 0,001$) e la Frequenza cardiaca ($p = 0,002$) sono risultati essere determinanti della CFR ma all'analisi multivariata si sono confermate come determinanti indipendenti solo le citochine pro-

infiammatorie IL 6 e TNF α ($p = 0,02$). Infine all'analisi di regressione logistica multivariata, solamente IL 6 e TNF α sono stati gli unici determinanti di CFR patologica (ovvero ≤ 2.5) ($p = 0.03$) con un Odds ratio aggiustato (con indice di confidenza dell'intervallo del 95 %) rispettivamente di 10,1 e 7,2.

Conclusioni: Il presente studio consente di concludere che l'obesità quando grave e viscerale tende a ridurre progressivamente la funzione del microcircolo coronarico sebbene non raggiungendo necessariamente valori patologici. Non tutti gli individui obesi sviluppano infatti complicanze cardiovascolari. Con una semplice metodica ecocardiografica è stato possibile indagare negli obesi la presenza di una complicanza cardiovascolare ancora in fase subclinica come la riduzione della CFR. A correlare in modo indipendente con una riduzione della CFR, al di sotto dei valori patologici non è stato il grado di obesità di per sé, né solo la quantità di tessuto adiposo viscerale ma sono stati gli aumentati livelli di adipocitochine pro-infiammatorie IL 6 e TNF α , semplicemente dosati mediante un prelievo venoso periferico, espressione di una disfunzione in senso infiammatorio del tessuto adiposo bianco viscerale. L'assenza di evidenza angiotac di malattia coronarica critica ci consente di ritenere che la riduzione della CFR sia da attribuirsi ad una disfunzione del microcircolo coronarico. Altresì si può ipotizzare che la condizione subclinica di alterata grave disfunzione microcircolatoria coronarica, diagnosticabile già in fase molto precoce e semplicemente, quando non corretta da un adeguato trattamento dell'obesità, possa evolvere verso due diverse forme di complicanza cardiovascolare clinica: la cardiopatia ischemica e la cardiomiopatia dell'obeso.

ABSTRACT

Background: Several evidences show that obesity is associated with structural and functional changes in the heart and it is independently associated with increased cardiovascular risk. However, possible mechanisms through which early obesity affects coronary microvascular function remain uncertain.

Methods and Results: 86 obese subjects (24 M) without clinical evidence of heart disease and 48 lean controls matched for age and gender were studied. Coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery was detected by transthoracic Doppler echocardiography at rest and during adenosine infusion. Coronary flow velocity reserve (CFVR) was the ratio of hyperaemic diastolic flow velocity (DFV) to resting DFV. $CFVR \leq 2.5$ was considered abnormal and patients with abnormal CFVR underwent to multislice computed tomography (MSCT) in order to exclude an epicardial coronary stenosis. All subjects with abnormal CFVR were normal at MSCT. The obese group was relatively young (mean age 44 ± 12 years) with severe obesity (mean BMI of $41 \text{ kg/m}^2 \pm 8$) and predominantly visceral obesity (mean waist circumference of 119 ± 15 cm). The middle Framingham Risk Score of obese group was low (2 (1-6)). The obese group compared with controls showed a biohumoral profile with significantly higher levels of IL 6 ($p < 0,0001$), TNF α ($p < 0,0001$) and CRP ($p < 0,0001$). The CFVR was abnormal (≤ 2.5) in 27 (31%) obese patients and only in 2 (4 %) controls ($p < 0,0001$) although its average value is not significantly different between obese and controls (respectively $3,2 \pm 1$ vs $3,3 \pm 0,6$). The BMI, IL 6 and TNF- α showed a significant inverse correlation with CFVR ($p < 0,004$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$). In obese subjects with pathological CFVR average value was very low ($1,9 \pm 0,3$), which is below the ischemic threshold. BMI ($p < 0,0001$), waist circumference ($p < 0,001$), IL 6 and TNF α (both $p < 0,0001$) were resulted significantly different between obese people with normal CFVR and obese people with pathological CFVR. On univariate linear regression analysis only BMI ($p = 0,004$), IL 6 ($p < 0,001$) and TNF α ($p < 0,0001$) and two hemodynamic parameters such as systolic blood pressure ($p = 0,001$) and heart rate ($p = 0,002$) were found to be decisive for the CFVR, but on multivariate analysis the pro-inflammatory cytokines IL 6 and TNF α ($p = 0,02$) were confirmed as the only independent determinants. Finally, on multivariate logistic

regression analysis only IL 6 and TNF α were the determinants of abnormal CFVR (≤ 2.5) ($p = 0,03$) with an adjusted odds ratio respectively of 10,1 and 7,2.

Conclusions: CFVR is often reduced in obese subjects without clinical evidence of heart disease, suggesting a preclinical coronary microvascular impairment. This microvascular dysfunction seems to be related to an inflammatory chronic process, enlarged by adipocytokines. Our findings may explain the increased risk of cardiovascular disease in obesity, independently of body mass index.

1. INTRODUZIONE

La storia dell'umanità ha visto in tutte le società progressivamente sviluppatesi sul piano tecnologico la scomparsa dei periodi di carestia alimentare e la sempre più diffusa disponibilità di generi alimentari di tutti i tipi. Nel contempo la meccanizzazione e la terzialisazione del lavoro hanno ridotto l'attività fisica quotidiana, un tempo legata alle esigenze lavorative per il sostentamento. Tutto questo ha comportato e continua a comportare uno squilibrio calorico cronico con un aumento sempre più rapido della prevalenza di sovrappeso e di obesità.

Se il fattore ambientale sia sociale, sia economico, sia culturale, sia legato alla ridotta attività fisica rimane il principale determinante dell'obesità esso interagisce con fattori genetici, che appaiono tuttavia, allo stato attuale, ancora di minore importanza. Un individuo ha circa il 40 % di probabilità di andare incontro ad obesità se uno dei due genitori è obeso e tale probabilità sale al 70 % se ad essere obesi sono entrambi i genitori. Indubbiamente nell'ambito della "familiarità" dell'obesità a giocare un ruolo non indifferente è lo stile di vita familiare, certo non determinato geneticamente ma su base culturale.^{1, 2}

L'obesità rappresenta oggi, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), un fenomeno a carattere epidemico che riguarda certamente e principalmente i paesi industrializzati ma che comincia ad interessare anche quelli in via di sviluppo tecnologico, ragione per la quale la stessa organizzazione identifica questa epidemia con il termine di "Globesità".

L'obesità è riconosciuta come una malattia ad andamento cronico, caratterizzata da un abnorme sviluppo di tessuto adiposo e da un eccessivo deposito di lipidi in vari tessuti corporei anche extra-adiposi ed è uno dei maggiori fattori determinanti in molte e diverse malattie per cui, in Europa ad esempio, risulta responsabile di circa 6 % dei costi per la salute e contribuisce a determinare 1 milione di morti su base annua.²

Si è stimato che l'incremento di una unità del BMI di un individuo aumenta la sua spesa sanitaria del 2,3 %.

L'obesità costituisce pertanto non solo un problema di salute ma diviene un problema sociale in ragione dell'invalidità che può causare e dei conseguenti danni al sistema economico sociale: dalla minore produttività, soprattutto in età lavorativa (dal 1970 la

prevalenza di obesità in età giovanile è decuplicata), ai maggiori costi sanitari diretti ed indiretti; senza contare l'emarginazione sociale che l'obesità può comportare, almeno nelle società occidentali, soprattutto nelle fasce più giovanili con incremento degli stati depressivi e della minore produttività scolastica, elemento di ulteriore e futura emarginazione socio / economica. ³

Ad occuparsene dunque sono non solo le riviste medico/scientifiche ma anche la politica attraverso gli enti regolatori e di programmazione sanitaria, fino alla stampa quotidiana, di comune lettura.

L'obesità è un'entità ampiamente multidisciplinare ed in questo studio maggior risalto verrà dato ai suoi effetti cardiovascolari già in fase iniziale ed assolutamente pre-clinica.

Il nostro scopo è quello di offrire un ulteriore contributo scientifico che indichi come il trattamento dell'obesità in fase precoce possa prevenire lo sviluppo delle più temibili complicanze cardiovascolari al fine di un prolungamento degli anni di vita soprattutto liberi da patologia.

1.1. DEFINIZIONE DI OBESITÀ

1.1.1. Indice di Massa Corporea

L'OMS definisce l'obesità come una *malattia cronica ad eziopatogenesi multipla*.

In base a raccomandazioni OMS del 1998, valido per le popolazioni occidentali, l'obesità viene classificata sulla base dell'indice di massa corporea o **Body Mass Index (BMI)**; già proposto da Quetelet nel 1868) dato dalla formula:

PESO espresso in Kg **fratto** l' **ALTEZZA** espressa in metri al quadrato.

Definizione	BMI Occidente	Classe	BMI Asia ⁵
	<i>Kg/m²</i>		<i>Kg/m²</i>
Sottopeso	< 18,5		< 18,5
Normopeso	18,5 -24,9		18,5 – 22,9
Sovrappeso	25,0 – 29,9		23 -24,9
Obesità	30,0 – 34,9	I	25 – 29,9
	35,0 – 39,9	II	≥ 30
	≥ 40	III	

Tabella 1: classificazione del peso sulla base del BMI nelle popolazioni occidentali ed in quelle asiatiche.

Il BMI correla in modo attendibile con la percentuale di tessuto adiposo presente nel corpo umano ed è considerato uno strumento in grado di stratificare il rischio relativo di mortalità per tutte le cause per i soggetti obesi.

Uno studio europeo come il PROCAM ha dimostrato che in tutte le fasce d'età il BMI correla ad esempio con i livelli plasmatici di alcuni fattori di rischio cardiovascolare (HDL in modo inverso, LDL in modo consensuale) mentre meno chiara è la correlazione con il rischio di sviluppare coronaropatia. ⁴

Il BMI non è infatti in grado di distinguere la composizione corporea tra massa magra, massa grassa e componente liquida ne e soprattutto di descrivere il fenotipo della distribuzione del tessuto adiposo corporeo.

Ad esempio si è dimostrato negli anni che nei soggetti asiatici lo stesso rischio cardiovascolare incorre per valori di BMI inferiori rispetto ai soggetti europei e similmente i polinesiani, caratterizzati da una componente muscolare più rappresentata, a parità di BMI, presentano livelli di acidi grassi circolanti più bassi rispetto agli europei.

Ciò dimostra che il BMI non può essere utilizzato come strumento singolo per la definizione di obesità e tantomeno per stratificare il rischio dello sviluppo di complicanze metaboliche e/o cardiovascolari. La definizione di obesità ha bisogno pertanto di altri parametri e probabilmente anche di un adattamento su base geografica. ⁵

1.1.2 Circonferenza vita ed Indice Vita Fianchi

Un indice che si è dimostrato essere in grado di meglio descrivere l'obesità e la sua regionalità corporea è la misurazione della Circonferenza Vita (Weist) ed il calcolo dell'Indice Vita Fianchi (waist-to-hip ratio). ⁶

Tale misurazione si esegue semplicemente con un metro da sarta a livello del punto medio della distanza fra il margine inferiore dell'ultima costa ed il margine superiore della cresta iliaca (OMS 1995).

La misura dei fianchi viene invece presa a livello della pelvi nel punto di massima circonferenza delle natiche.

La Circonferenza Vita e l'Indice Vita Fianchi riprendono il tradizionale concetto (descritto da Vague nel 1947), che descrive e distingue un'obesità ginoide, nella quale prevalgono i depositi sottocutanei di tessuto adiposo a livello di cosce e glutei dall'obesità androide, nella quale invece prevale il deposito di tessuto adiposo nei visceri addominali (ma come vedremo anche a livello epicardico), determinando un aumento della circonferenza vita.

Questo indice correla con la quantità globale di tessuto adiposo viscerale, che come vedremo ha un'attività diversa dal tessuto adiposo sottocutaneo essendosi dimostrato maggiormente correlato allo sviluppo delle complicanze metaboliche e cardiovascolari dell'obesità.

La circonferenza vita preferibile nei maschi è dunque inferiore a 102 cm mentre nelle femmine a 88 cm analogamente per l'Indice Vita Fianchi inferiore a 0,95 nei maschi ed a 0,8 nelle femmine.

Questi valori non possono essere utilizzati come cut off nelle popolazioni asiatiche nelle quali, a parità di circonferenza vita, maggiore è l'accumulo di grasso viscerale per cui, per queste popolazioni, l'OMS ha proposto i seguenti valori soglia 90 cm per i maschi e 80 cm per le femmine.

Al di sopra di questi valori è statisticamente aumentato il rischio di infarto miocardio in tutti i diversi gruppi etnici del mondo. ⁶

	Maschi	Femmine
Circonferenza Vita ideale	< 120 cm	< 88 cm
Indice Vita Fianchi ideale	< 0,95	< 0,8

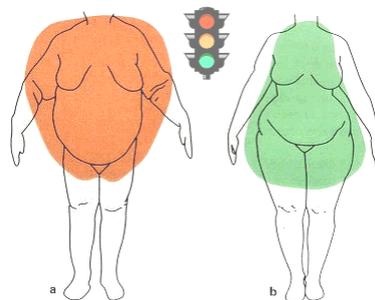


Figura 1: Obesità Androide (a sinistra) e Ginoide (a destra).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DELL'OBESITÀ

Quando si affronta l'epidemiologia dell'obesità il dato che sorprende e preoccupa è l'aumento vertiginoso e rapido della sua prevalenza in un arco temporale relativamente ristretto come quello delle ultime tre decadi. Tale dato, come suggerisce la definizione di globesità dell'OMS, è generalizzato a livello mondiale (con qualche rara eccezione per alcuni paesi asiatici come il Giappone) tanto che l'obesità rappresenta "uno dei maggiori problemi di salute pubblica dei nostri tempi". ^{5,7}

L'OMS stima che nel mondo vivano circa 400 milioni di individui obesi adulti (ovvero con età superiore ai 15 anni).

L'obesità costituisce un "paradosso alimentare": mentre infatti nelle nazioni più povere si combatte la denutrizione, nei paesi ad elevato tenore economico o in via di sviluppo è presente un'alimentazione qualitativamente e quantitativamente sbagliata che favorisce l'accumulo di tessuto adiposo. Il trasferimento delle abitudini alimentari occidentali dai paesi più sviluppati a quelli in via di sviluppo determina un aumento della prevalenza dell'obesità in questi ultimi ma con un'importante differenza: mentre nei paesi in via di sviluppo le classi a rischio di obesità sono quelle economicamente privilegiate, in cui ricchezza e prestigio si traducono in maggiori disponibilità alimentari (vedi popolazioni delle isole del pacifico), nei paesi ricchi e con diffusa abbondanza di cibo le classi sociali più esposte sono quelle a ridotto tenore economico e culturale, meno consapevoli delle problematiche derivanti dall'obesità.

1.2.1. USA

Nel USA, dove il fenomeno obesità è stato monitorato con studi osservazionali fin dal 1960 la prevalenza dell'obesità si è dimostrata relativamente costante dal 1960 al 1980 (dal 13,4 al 15 %), dopodiché è progressivamente aumentata in entrambi i sessi e per tutte le fasce di età.

Negli anni 2003 - 2004 la prevalenza degli adulti in sovrappeso o obesi era pari al 66,3 %, rispetto al 65,7% del periodo 2001 - 2002, al 64,5 % del periodo 1999 - 2000 e al 55,9 % del periodo 1980 - 1990; la prevalenza della sola obesità è aumentata dal 22,9 % (1980 - 1990), al 30,5% (1999 - 2000), al 30,6 % (2001 - 2002) al 32,2 % (2002 - 2004) (Odgen, 2006). La prevalenza dell'obesità grave ($BMI > 40 \text{ Kg/m}^2$) negli anni 2003 - 2004 risultava pari al 4,8%.

Sempre in quest'ultima rilevazione la prevalenza del sovrappeso era più elevata nel sesso maschile (70,8 %) rispetto al sesso femminile (61,8%) e la prevalenza dell'obesità distribuita per età, sesso e gruppo etnico variava da un minimo del 23,9% nelle donne bianche non ispaniche di età compresa tra i 20 ed i 39 anni al 57,5% delle donne di razza nera non ispaniche di età compresa tra i 40 e i 59 anni. Non esistevano invece differenze significative nella prevalenza dell'obesità tra gli uomini delle diverse categorie razziali in tutti i gruppi di età. ^{8,9}

1.2.2 Europa

In Europa la popolazione in sovrappeso raggiunge i 400 milioni di individui mentre quella propriamente obesa (secondo i criteri OMS) si ferma a 130 milioni di individui, con un aumento positivamente correlato con l'età, come riportato dal report della sezione Europea dell'OMS del 2007. Il paese europeo con la più alta prevalenza di obesità è il Regno Unito di Gran Bretagna ed Irlanda del Nord con un tasso del 23 %, mentre i due paesi con prevalenza più bassa sono la Svizzera e la Norvegia con un tasso di prevalenza dell'8 %.

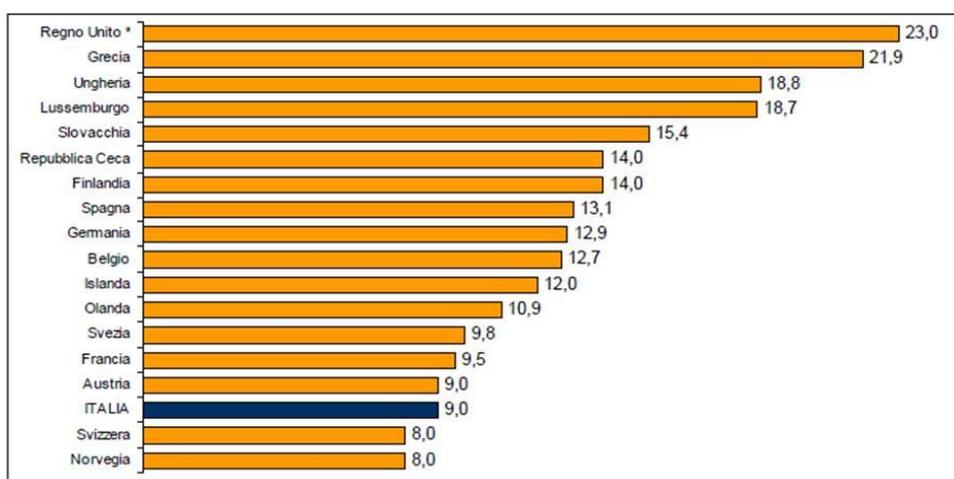


Figura 2: Percentuale di adulti obesi (> 15 anni) in alcuni paesi europei. Fonte OECD Health Data 2006.

1.2.3 Italia

Le fonti attualmente disponibili a livello nazionale su peso e statura degli Italiani sono quelle derivanti dall'indagine dell'ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) relativa alle "Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari", realizzata nel 2005 e pubblicata nel marzo 2007. Il campione complessivo dell'indagine ha compreso circa 60.000 famiglie. I dati sono forniti attraverso auto-dichiarazioni degli intervistati con conseguente probabile disistima dei valori di peso ed altezza (più verosimilmente una sovrastima dell'altezza e una sottostima del peso).

I livelli di obesità nella popolazione adulta in Italia non sono così allarmanti come quelli registrati negli Stati Uniti d'America, dove oltre il 30 % delle persone di 15 anni e più è obeso, e, rispetto agli altri paesi europei, l'Italia si colloca nella parte bassa della graduatoria (Figura n. 2).

Le stime riferite al 2005 evidenziano che, utilizzando la classificazione dell'OMS, la maggioranza della popolazione adulta (52,6 % delle persone di 18 anni e più), è in condizione di normopeso, più di un terzo della stessa popolazione (34,2 %) è in sovrappeso, il **9,8 %** è **obeso** ed il restante 3,4 % è sottopeso.

L'obesità però è in crescita: sono circa 4 milioni e 700 mila le persone adulte obese in Italia, con un incremento percentuale di circa il 9 % rispetto al quinquennio precedente. L'incremento dell'obesità è dovuto soprattutto all'aumento registrato nella popolazione maschile, in particolare nei giovani adulti di 25 - 44 anni e tra gli anziani. In particolare tra gli uomini di 25 - 44 anni, l'obesità aumenta tra i diplomati e le persone con licenza media di 25 - 44 anni e tra gli anziani che hanno conseguito la licenza media.

Al crescere dell'età la quota di soggetti con eccesso di peso aumenta. Sono il 2,1 % i 18 - 24enni obesi mentre il valore massimo del 15,6 % è nella fascia di età 65 - 74 anni. Analogo andamento si osserva per le persone in sovrappeso: tra i giovani di 18 - 24 anni la percentuale è di circa il 13,1 % (e per i maschi sale al 17,9 %) e raggiunge il livello massimo (46,1 %) tra i 65 e i 74 anni.

L'eccesso di peso è più diffuso tra gli uomini, ma le differenze di genere sono più marcate per il sovrappeso: il 42,5 % degli uomini e il 26,6 % delle donne. La metà della popolazione maschile tra i 45 - 74 anni è in sovrappeso.

BMI	Fasce d'Età (anni)									TOT.
	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-69	70-74	75-79	80 e più	
MASCHI (%)										
Normopeso	76,2	62,3	47,1	36,0	31,2	31,4	31,7	38,2	45,7	46,2
Sovrappeso	17,9	31,7	42,7	49,9	53,3	51,9	52,6	48,2	43,5	42,5
Obeso	2,6	5,2	9,9	13,6	15,2	16,3	15,0	12,4	8,6	10,5
FEMMINE (%)										
Normopeso	73,8	72,3	69,5	57,7	47,0	41,9	41,2	42,4	48,8	58,6
Sovrappeso	8,3	13,4	19,6	29,4	36,5	41,1	40,6	40,3	34,5	26,6
Obeso	1,7	3,5	5,5	10,3	14,5	15,2	15,7	14,0	11,3	9,1
MASCHI E FEMMINE (%)										
Normopeso	75,0	67,3	58,2	47,0	39,3	37,0	36,9	40,7	47,7	52,6
Sovrapeso	13,1	22,6	31,2	39,5	44,7	46,1	46,0	43,5	37,5	34,2
Obeso	2,1	4,3	7,7	11,9	14,8	15,7	15,4	13,3	10,4	9,8

Tabella 2: Persone di 18 anni e più secondo il BMI per classe di età e sesso. (Per 100 persone dello stesso sesso e classe d'età). Fonte ISTAT.

Nel Sud e nelle Isole si rileva la quota più elevata di persone obese e in sovrappeso. Le differenze territoriali tra il meridione ed il resto del paese sono significative, anche controllando la diversa distribuzione per età, mediante la standardizzazione dei tassi: 8,4 % di persone obese nel Nord-Est contro l'11,6% nel Sud. Per le Isole occorre evidenziare che, mentre per la Sardegna si rileva un tasso standardizzato del 9,4 %, di persone obese per la Sicilia si raggiunge invece l'11,6 %. Le regioni con i tassi standardizzati più elevati sono la Basilicata ed il Molise (rispettivamente 13,3 % e 13,1 %).

RIPARTIZIONI GEOGRAFICHE	Sovrappeso		Obeso	
	Tassi Grezzi	Tassi standardizzati	Tassi Grezzi	Tassi standardizzati
<i>Italia nord-occidentale</i>	31,1	30,5	8,6	8,4
<i>Italia nord-orientale</i>	33,6	33,2	9,8	9,6
<i>Italia centrale</i>	33,9	33,5	9,1	9,0
<i>Italia meridionale</i>	37,7	38,7	11,1	11,6
<i>Italia insulare</i>	36,0	36,8	10,7	11,1
Italia	34,2	34,2	9,8	9,8

Tabella 3: Persone di 18 anni e più secondo il BMI per ripartizione geografica.

(Per 100 persone della stessa regione o ripartizione e tassi standardizzati). Fonte ISTAT.

Netta è la relazione tra basso livello di istruzione ed eccesso ponderale. Tra gli adulti con un titolo di studio medio-alto la percentuale degli obesi si attesta intorno al 5 % (per le persone laureate è pari al 4,6 %, per i diplomati è del 5,8 %), mentre triplica tra le persone che hanno conseguito al massimo la licenza elementare (15,8 %). La tendenza si conferma anche controllando il fenomeno per fasce d'età. Anche per le persone in sovrappeso si mantiene la relazione inversa tra livello d'istruzione ed eccesso di peso, seppure con differenze meno marcate rispetto all'obesità. All'opposto la quota delle persone normopeso o sottopeso cresce all'aumentare del titolo di studio tra le persone di 18 - 44 anni.

TITOLO DI STUDIO	Sovrappeso		Obeso	
	1999-2000	2005	1999-2000	2005
<i>Laurea</i>	25,9	26,4	4,3	4,6
<i>Diploma</i>	25,2	27,2	4,6	5,8
<i>Licenza Sc. Media Inferiore</i>	32,3	34,7	7,8	9,4
<i>Licenza Elementare, Nessun titolo</i>	43,0	43,2	14,8	15,8
Totale	33,4	34,2	8,9	9,8

Tabella 4: Persone di 18 anni e più secondo il BMI per titolo di studio. Confronto anni 1999-2000 e anno 2005. (Per 100 persone con le stesse caratteristiche). Fonte ISTAT.

Il *controllo del peso* rientra tra i comportamenti che pongono in primo piano la responsabilità individuale nella tutela della salute. Sembra quindi rilevante evidenziare che controllano il proprio peso almeno una volta al mese il 52,6 % delle persone di 18 anni e più. La quota è più alta tra i sottopeso e i normopeso (54,8 % e 54,1 %) e più bassa tra le persone in sovrappeso (50,2 %) e tra gli obesi (52,0 %). Le donne controllano il proprio peso almeno una volta al mese in misura maggiore rispetto agli uomini (60,1 % contro il 44,5 %) ma le differenze di comportamento si riducono molto tra gli anziani. Fino ai 44 anni si fa più attenzione al proprio peso, fra le donne la quota raggiunge il 67,4 % e si mantiene costante in tutte le condizioni di peso, fra gli uomini fino a 44 anni il 45,8 % controlla il proprio peso almeno una volta al mese, con una quota più alta tra gli obesi (48,8 %). Ben il 13,9 % delle persone obese e il 13,7% di quelle sovrappeso non hanno mai controllato il loro peso, contro il 12,9 % dei normopeso. Per le donne anziane obese la quota sale al 17,8 %, per gli uomini la quota più elevata è tra gli obesi fino ai 44 anni (15,2 %).

1.3 COMPLICANZE DELL'OBESITÀ

1.3.1 Generali

Allo sviluppo dell'obesità è correlata una maggiore incidenza di affezioni di diversi organi ed apparati dell'organismo (Tabella n. 5), che possiamo considerare complicanze dell'obesità.

Questa elevata morbilità si associa anche ad un significativo aumento della mortalità per tutte le cause (dato che correla con il BMI), con una riduzione della speranza di vita dai 3 ai 6 anni.¹⁰

Sistema / Organo	Malattie varie
<i>Sistema cardiovascolare</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ipertensione arteriosa (RR 2-3) 2. Cardiopatia ischemica (RR 2-3) 3. Scompenso cardiaco 4. Cuore polmonare 5. Insufficienza venosa degli arti inferiori 6. Tromboembolia polmonare 7. Ictus cerebri
<i>Sistema respiratorio</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dispnea da sforzo ed a riposo (RR >> 3) 2. Sdr. delle apnee ostruttive notturne (RR >> 3) 3. Sdr. da ipoventilazione (sdr di Pickwich) 4. Ipertensione polmonare 5. Aumentato rischio post-operatorio (RR 1-2)
<i>Sistema endocrino - metabolico</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Insulino-resistenza e DM di tipo II (RR >> 3) 2. Dislipidemie (RR >> 3) 3. Sdr. metabolica (RR >> 3) 4. Sdr. dell'ovaio policistico (RR 1-2) 5. Alterazioni della funzione riproduttiva (RR 1-2) 6. Iperuricemia e gotta (RR 2-3)
<i>Sistema nervoso centrale</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ansia/alterazioni del tono dell'umore 2. Depressione 3. Disturbi alimentari
<i>Sistema gastrointestinale</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Malattia da reflusso gastroesofageo 2. Colelitiasi (RR >> 3) 3. Ernie addominali
<i>Sistema muscolo-scheletrico</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Osteoartriti (RR 2-3) 2. Ernie discali (RR 1-2)
<i>Sistema genito-urinario</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incontinenza urinaria
<i>Patologie neoplastiche</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mammella (in età post-menopausale) (RR 1-2) 2. Ovaio 3. Endometrio (RR 1-2) 4. Esofago 5. Stomaco 6. Pancreas 7. Colon-retto (RR 1-2) 8. Rene 9. Prostata

Tabella 5: Complicanze dell'obesità. Fonti Società Italiana per l'Obesità e Organizzazione Mondiale della Sanità, modificate. Per alcune patologie tra parentesi è indicato il Rischio Relativo (RR) di sviluppare quella complicanza rispetto ad una popolazione normopeso secondo quanto pubblicato nel 1998 dall'OMS (RR: molto aumentato >> 3, mediamente aumentato 2-3, lievemente aumentato 1-2).⁵

1.3.2 Cardiovascolari

Sulla base di un'ampia revisione della letteratura le complicanze cardiovascolari dell'obesità possono essere così proposte:

- Cardiopatia ischemica,
- Cuore polmonare cronico,
- Cardiomiopatia dell'obeso.

1.3.2.1 Cardiopatia ischemica

Dati prospettici di lungo periodo hanno dimostrato che l'obesità è un fattore di rischio indipendente di malattia coronarica; ¹¹ anzi, il grado di obesità correla con la probabilità di malattia coronarica ¹² già a partire da una situazione di sovrappeso. ¹³ D'altro canto una riduzione del peso si accompagna ad un miglioramento dei valori di pressione arteriosa e di colesterolemia, tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattia coronarica.

Comunemente si ritiene che la comparsa di malattia coronarica negli obesi sia la conseguenza dello svilupparsi più frequentemente e più precocemente dei diversi fattori di rischio cardiovascolare quali complicanze dell'obesità:

- l' **ipertensione arteriosa** che mostra una relazione di tipo lineare positiva con l'obesità. ^{14, 15} Per fornire un dato si è evidenziato che un aumento di circa 10 Kg del peso corporeo si associa ad un aumento di circa 3 mmHg della pressione arteriosa. Il meccanismo alla base dell'aumento della pressione sono da un lato l'aumento del volume sanguigno circolante e della gittata cardiaca (dovute all'elevata attività metabolica) dall'altro meccanismi come la disfunzione endoteliale, l'iperglicemia, la presenza di Sdr. delle Apnee Ostruttive Notturne, l'aumentato livello di alcune adipocitochine come la leptina (si veda più oltre), l'iperattività del sistema simpatico e dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAS) (quest'ultimo meccanismo sostenuto anche dalla produzione di angiotensinogeno, pro-ormone dell'angiotensina II, a livello del tessuto adiposo bianco disfunzionante).
- la **dislipidemia** che negli obesi è comune ed è caratterizzata dall'aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi, LDL-*apo B* e contemporaneamente dalla riduzione dei livelli plasmatici di HDL. Questo profilo metabolico è tipico dei soggetti con aumentata adiposità viscerale. Un aumento di grasso nella regione addominale si associa ad un aumento dei livelli circolanti delle piccole dense LDL. ¹⁶

- il **Diabete Mellito tipo II** che evolve dalla progressiva insulino-resistenza indotta dall'aumento del tessuto adiposo fino alla **Sindrome Metabolica**.¹⁷⁻¹⁹

Il presente studio tuttavia proporrà un meccanismo di sviluppo della malattia coronarica non solo secondario alla comparsa dei convenzionali fattori di rischio cardiovascolare ma legato anche ad un'ipotesi infiammatoria della quale si parlerà in un capitolo successivo.

1.3.2.2 Cuore polmonare cronico

All'inizio di questo capitolo è interessante riportare i risultati di uno studio autoptico condotto nel 1984 su 12 individui grandi obesi (range di peso 141 – 227 Kg) nei quali si sono avute le seguenti evidenze:

- ipertrofia ventricolare sinistra in tutti i casi,
- ipertrofia ventricolare destra in un terzo dei casi,
- mentre nei 664 segmenti coronarici studiati solo il 14 % presentava una patologia coronarica con ostruzione delle arterie epicardiche superiore al 50 % e solo nel 3 % dei segmenti superiore al 70 %.²⁰

Un altro studio autoptico più recente condotto su soggetti obesi affetti da Sdr. delle apnee ostruttive notturne (OSAS) ha avvalorato il dato del terzo di pazienti con ipertrofia ventricolare destra dello studio precedente, documentando in quasi tutti i soggetti una moderato / severa cardiomegalia con ipertrofia biventricolare, talvolta presenza di fibrosi miocardica in assenza tuttavia di una significativa coronaropatia.²¹ In questo specifico contesto potremo dunque parlare di cuore polmonare cronico secondario all'OSAS a sua volta causata dalla grave obesità.

Un altro studio autoptico retrospettivo condotto su 76 soggetti obesi (46 dei quali con un BMI > 40 kg/m²) ha evidenziato anzitutto la giovane età media intorno ai 50 anni, a dimostrazione dell'aumentata mortalità dei soggetti obesi ma anche la presenza di alterazioni istologiche della vascolarizzazione polmonare consistenti con esiti di ipertensione polmonare nel 76 % dei soggetti, spesso in fase pre-clinica, oltre ad una cardiomegalia nella totalità dei soggetti sostenuta nel 64 % dei casi da un'ipertrofia ventricolare sinistra ed in circa la metà di questi soggetti anche da ipertrofia ventricolare destra. La cardiomegalia dei soggetti obesi è in parte sostenuta da un aumento del tessuto adiposo epicardico.

Ancora una volta un terzo dei pazienti di questo studio era privo di coronaropatia, di qualsiasi grado, indifferentemente tra gli obesi di I e II grado e quelli grado più elevato.²² Gli studi autoptici confermano quindi il dato dell'ipertrofia spesso biventricolare con segni, anche subclinici, di *cuore polmonare cronico* secondario alle complicanze respiratorie dell'obesità grave.

1.3.2.3 – Cardiomiopatia dell'obeso²³⁻³⁰ e lipotossicità cardiaca

Trasferendo i dati autoptici a livello clinico, con riguardo soprattutto al ventricolo sinistro (avendo già inquadrato il problema del cuore polmonare cronico) le evidenze descritte correlano spesso con lo sviluppo di un quadro clinico di scompenso cardiaco, anche in assenza di sottostante cardiopatia ischemica.

Questa condizione viene descritta come *Cardiomiopatia dell'obeso*, ad indicare la comparsa di aumento della massa cardiaca con ipertrofia ventricolare sinistra (eccentrica o talvolta concentrica come in giovani donne obese non complicate) e di un successivo aumento dei volumi ventricolari sinistri fino alla comparsa di disfunzione diastolica e, meno spesso, anche sistolica, il tutto sostenuto da una patologia progressiva del muscolo cardiaco.

L'obesità è accettata come fattore di rischio indipendente di scompenso cardiaco iniziando il proprio meccanismo di danno già in età giovanile, con una prevalenza maggiore nel sesso femminile.

I meccanismi alla base di questa evidenza non sono ancora completamente chiariti ma nelle fasi più avanzate sembrano discendere sostanzialmente dall' *aumento della massa miocardica*, determinato da più e diversi meccanismi.

Un primo meccanismo è di natura emodinamica come effetto compensatorio dell'aumento del volume circolante e della gittata cardiaca (circolo ipercinetico) con conseguente aumento del lavoro cardiaco, secondari all'aumentato fabbisogno metabolico. Negli obesi l'overload è aumentato come, nelle fasi più tardive, risulta esserlo il volume telediastolico per aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro con conseguente ripercussione sulle dimensioni atriali sinistre (condizione che aumenta il rischio di sviluppare fibrillazione atriale).

Precoce risulta la comparsa di una disfunzione diastolica.

Le alterazioni strutturali del cuore descritte sono simili a quelle della cardiopatia ipertensiva ma sono state dimostrate anche in obesi non complicati da ipertensione arteriosa. (Figura n. 3)

Questi meccanismi diretti mostrano una relazione consensuale al crescere del BMI.

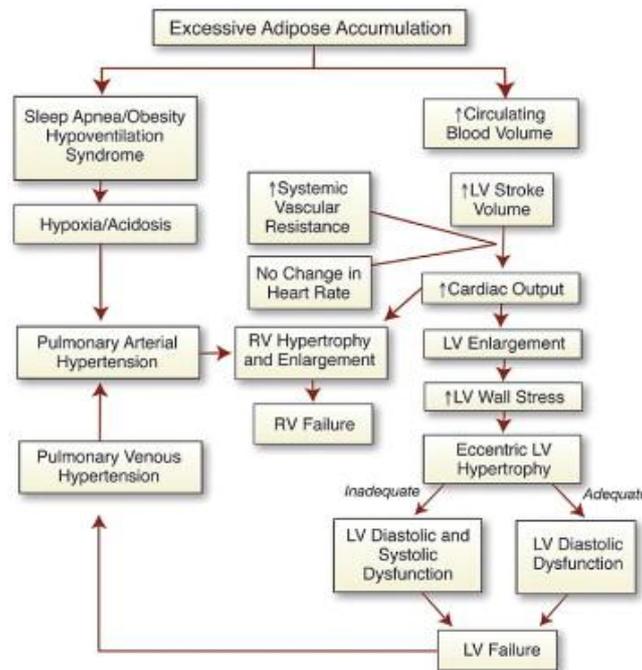


Figura 3: Fisiopatologia della Cardiomiopatia dell'obeso. ²⁵

Per lo sviluppo di ipertrofia ventricolare vi sono anche dei meccanismi mediati da vari segnali di natura metabolica ed endocrina, che stimolano lo sviluppo di ipertrofia ventricolare, anche in assenza di ipertensione arteriosa, come l'iperinsulinismo dei soggetti obesi, determinato dall'aumentata insulino-resistenza indotta da alti livelli plasmatici di leptina. L'insulina stimola sia l'ipertrofia miocardica che la deposizione di collagene a livello interstiziale nel miocardio, che sul piano macroscopico si manifesta con aumento della massa cardiaca, che però potremmo definire pseudoipertrofia non trattandosi di tessuto contrattile.

Un ulteriore meccanismo di danno miocardico è rappresentato da una certa tossicità diretta, recentemente dimostrata, legata alla deposizione intracitoplasmatica di acidi grassi, fatto che contribuisce a determinare una pseudoipertrofia miocardica (vedi sotto).

Infine tra i meccanismi eziopatogenetici della cardiomiopatia dell'obeso uno non comporta necessariamente un aumento della massa cardiaca ma piuttosto è determinato da un danno ischemico cronico dovuto a grave disfunzione del microcircolo coronarico sostenuto da un pattern pro-infiammatorio prodotto da alcune adipocitochine secrete in grandi quantità in alcuni soggetti obesi, prevalentemente viscerali.

Questi ultimi meccanismi metabolico/endocrini, a differenza di quelli emodinamici, non mostrano una relazione con il BMI, perché sono legati alla funzione del tessuto adiposo degli obesi piuttosto che semplicemente al grado di obesità.

La cardiomiopatia dell'obeso è un'evidenza diagnostica prima che clinica dal momento che metodiche ecocardiografiche possono consentire di evidenziare anche solo iniziali alterazioni della funzione sistolica e/o diastolica ventricolare sinistra, in fase pre-clinica.

Sul piano clinico la cardiomiopatia dell'obeso si manifesta con lo scompenso cardiaco cronico tanto che un aumento di un punto del BMI si associa ad un aumento del rischio di scompenso cardiaco del 5 % nei maschi e del 7 % nelle femmine.

Lipotossicità cardiaca ³¹⁻³⁶

Più recentemente sono apparse in letteratura convincenti evidenze della deposizione (in eccesso rispetto alla capacità ossidativa) di trigliceridi a livello intracellulare nel fegato, nel pancreas e nel cuore dei soggetti obesi. (Figura n. 4)

Questa steatosi a livello miocardico, con un conseguente aumento anche dei prodotti del metabolismo lipidico come la ceramide, si manifesta con ipertrofia ventricolare (ovviamente tipo pseudoipertrofia) alla quale segue un danno cellulare permanente (apoptosi ma anche necrosi su base lipotossica) con un progressivo rimodellamento ventricolare verso la descritta cardiomiopatia dell'obeso.

Analogamente avviene a livello pancreatico con la comparsa di Diabete Mellito tipo II, secondario dunque ad un danno diretto a livello delle β cellule insulino-produttrici.

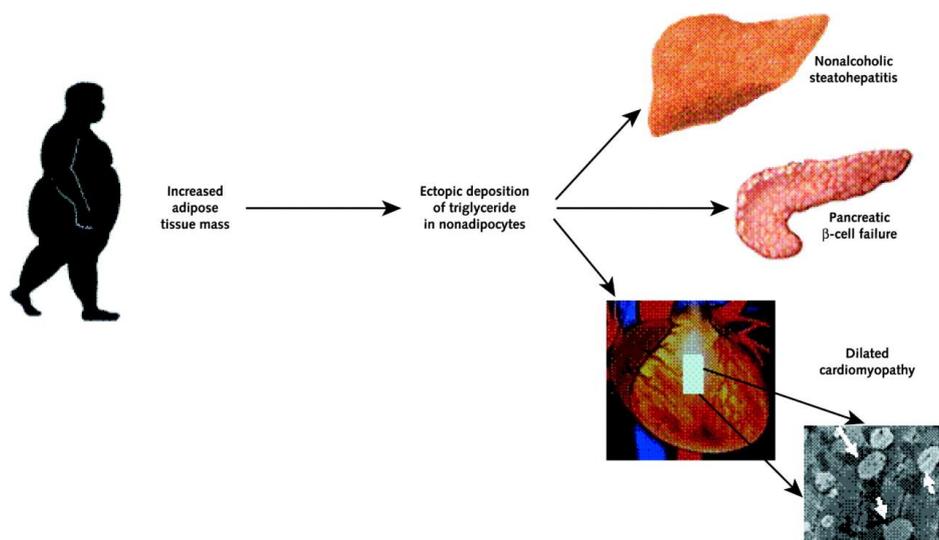


Figura 4: Concetto di lipotossicità. Negli individui obesi gli adipociti bianchi ipertrofici rilasciano quantità accresciute di acidi grassi liberi. Questi acidi grassi liberi vengono captati anche dalle cellule non adipose dove si accumulano a livello citosolico nelle vicinanze dei mitocondri.³¹

Alcune delle più innovative metodiche di spettroscopia alla risonanza magnetica nucleare sono in grado di rilevare e quantificare in vivo i depositi intracellulari di trigliceridi (senza tuttavia poterli distinguere dalla ceramide).

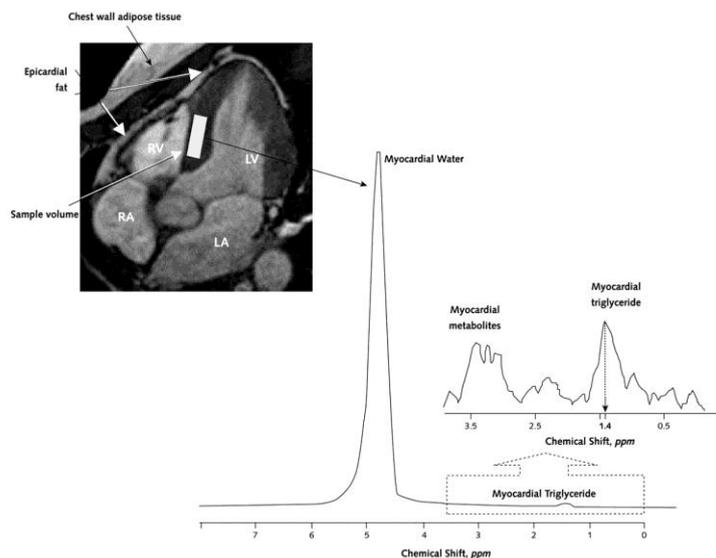


Figura 5: Quantificazione dei trigliceridi intramiocardici con spettroscopia alla RMN.³¹

La quantità di lipidi depositata a livello dei miocardiociti aumenta all'aumentare del grado di obesità ovvero del BMI.

L'accumulo intracellulare dei metaboliti dei trigliceridi e delle ceramidi riduce l'espressione del fattore anti-apoptotico Bcl-2 e aumenta la produzione dell'ossido nitrico (NO) da parte

dell'enzima iNOS. L'NO viene considerato un effettore di fenomeni ossidativi (legati ai ROS) intracellulari.

Il meccanismo endogeno che normalmente cerca di controbilanciare questi fenomeni è operato dalla leptina la quale induce un aumento dell'espressione dei geni che codificano per le proteine mitocondriali disaccoppianti (UCPs), in modo da aumentare l'ossidazione intra-cellulare dei lipidi depositati in eccesso e quindi di smaltirli.

Nei soggetti obesi l'eccessiva quantità di acidi grassi liberi impedisce il normale bilanciamento dei due meccanismi regolari qui descritti.

1.3.3. Diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica ^{17 - 19}

Quando la sindrome metabolica fu proposta come entità nosologica al termine degli anni '80 da Reaven essa veniva definita dalla compresenza di insulino-resistenza e di un gruppo di alterazioni metaboliche tra cui l'ipertrigliceridemia, bassi livelli di lipoproteina HDL e l'ipertensione arteriosa. Ben presto ci si convinse che il meccanismo fisiopatologico che ne è l'elemento iniziale, ovvero l'insulino-resistenza, è il risultato dello stato di obesità iniziale, in particolare di obesità viscerale, della quale sono inevitabilmente affetti i soggetti che sviluppano la sindrome metabolica.

Fattori di rischio	WHO 1998	ATP III 2001	AACE 2002
Obesità	BMI > 30 oppure Indice Vita Fianchi > 0,9 (M) o > 0,85 (F)	Circonferenza vita: > 102 cm (M) > 88 cm (F)	BMI > 25 oppure Circonferenza vita: > 102 cm (M) > 88 cm (F)
Intolleranza glucidica	DM tipo 2 oppure ridotta tolleranza glucidica oppure insulino-resistenza	Glicemia a digiuno > 110 mg/dl	Glicemia a digiuno > 110 mg/dl oppure dopo OGTT glicemia al 120 minuto > 140 mg/dl
Ipertrigliceridemia	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl
HDL	< 35 mg/dl (M) < 39 mg/dl (F)	< 40 mg/dl (M) < 50 mg/dl (F)	< 40 mg/dl (M) < 50 mg/dl (F)
Pressione arteriosa	> 160 / 90 mmHg oppure trattamento farmacologico	> 130 / 85 mmHg	> 130 / 85 mmHg
Altri fattori	Microalbuminuria > 20 µg/dl		Presenza di PCOS, sedentarietà, età, sesso, predisposizione familiare
CRITERI DIAGNOSTICI	2 criteri + D.M. tipo 2 o ridotta tolleranza glucidica o insulino-resistenza	con almeno 3 criteri presenti	

Tabella 6: definizioni della Sindrome Metabolica.

Lo stato di insulino-resistenza che si osserva nell'obesità si instaura principalmente a livello del tessuto adiposo, del fegato e del muscolo scheletrico che, nell'individuo normopeso, rappresenta il principale sito di utilizzazione insulino-mediata del glucosio dell'organismo.

Il meccanismo patogenetico che sottende l'instaurarsi della resistenza all'azione dell'ormone beta-insulare è molto complesso ed è dovuto in parte alla lipotossicità dovuta all'accumulo di lipidi in tessuti come il muscolo scheletrico ed in parte entrano in gioco le numerose azioni delle adipocitochine secrete dal tessuto adiposo, che, come vedremo, negli ultimi anni hanno fatto abbandonare l'immagine del tessuto adiposo come semplice deposito di substrati energetici per assumere un ruolo di vera e propria ghiandola endocrina.

Questo capitolo, ampio e complesso, meriterebbe una trattazione più ampia che non è oggetto di questo lavoro, per si è scelto di riportare solo gli elementi fondamentali e di definizione di questa entità nosologica, che oggi sembra rappresentare l'esito più frequente e temibile, sul piano delle complicanze cardiovascolari, dell'obesità non trattata. (Tabella n. 6)

1.3.4 Il paradosso dell'obesità ^{25, 37 - 41}

Evidenze incontrovertibili hanno dimostrato l'importanza dell'obesità nella patogenesi e nella progressione delle malattie cardiovascolari, come più sopra descritto.

Tuttavia esiste un Paradosso dell'obesità, in base al quale soggetti in sovrappeso o moderatamente obesi affetti da malattie cardiovascolari croniche presentano una prognosi più favorevole rispetto ad individui normopeso anch'essi affetti da malattie cardiovascolari.

Il paradosso sembra dimostrato in diverse forme delle patologie cardiovascolari croniche: dallo scompenso cardiaco, all'ipertensione arteriosa incontrollata, all'infarto miocardico acuto, al post-rivascolarizzazione coronarica.

Nello scompenso cardiaco cronico, ad esempio, che è indubbiamente uno stato catabolico, il vantaggio di questi pazienti potrebbe essere legato alla maggior disponibilità di riserve energetiche. Non secondaria però è anche la produzione da parte del tessuto adiposo di recettori liberi del TNF α che legando questa citochina pro-infiammatoria ne neutralizzano gli effetti biologici avversi.

Una sistematica revisione di più di 40 studi comprendenti complessivamente più di 250.000 pazienti ha dimostrato, poi, una prognosi migliore sia *quoad vitam* sia verso eventi cardiovascolari maggiori in soggetti sovrappeso o moderatamente obesi affetti da cardiopatia ischemica cronica. Per di più lo studio INVEST ha confermato il dato su più di 22.000 soggetti dimostrando una prognosi migliore nei pazienti con coronaropatia ed un profilo elevato di rischio cardiovascolare o affetti da ipertensione.

L'evidenza di una minore mortalità nei pazienti andati incontro a rivascolarizzazione coronarica percutanea o chirurgica ci è giunta ad esempio dal Registro scozzese delle rivascolarizzazioni coronariche ma anche da un'analisi post-hoc dello studio canadese APPROACH.

Un'interpretazione clinica del dato potrebbe essere la maggior attenzione alla terapia farmacologica complessiva dei medici nei confronti dei pazienti sovrappeso od obesi alla quale si associa, verosimilmente, una migliore tollerabilità delle terapie polifarmacologiche tipiche dello scompenso cardiaco ma anche, soprattutto in termini di antiaggregazione piastrinica, della rivascolarizzazione coronarica percutanea.

I meccanismi molecolari di questo paradosso, che riguarda tuttavia il sovrappeso ed i primi gradi di obesità, con una differenza tra maschi e femmine, con una differenza tra le varie classi d'età (sembra più cogente nella popolazione più anziana) non sono ancora completamente spiegati e più spesso sono frutto di metanalisi o di studi post-hoc su popolazioni oggetto di altri studi principali. (Figura n. 6)

A nostro avviso il *Paradosso dell'obesità* suggerisce la necessità di una migliore differenziazione diagnostica della popolazione sovrappeso e obesa. Come si vedrà in seguito esistono dei soggetti, ad esempio, con obesità non complicata. Il presente studio dimostra inoltre che negli obesi ciò che determina un danno alla funzione microcircolatoria coronarica è lo squilibrio della bilancia pro-infiammazione / anti-infiammazione in favore della prima, squilibrio non presente tuttavia nella generalità degli obesi. Si può quindi concludere che l'obesità necessita di una diagnostica più accurata non basata semplicemente sulla determinazione di BMI o Indice Vita Fianchi ma su attente misurazioni della funzione endocrino/metabolica dell' ***Organo adiposo***.

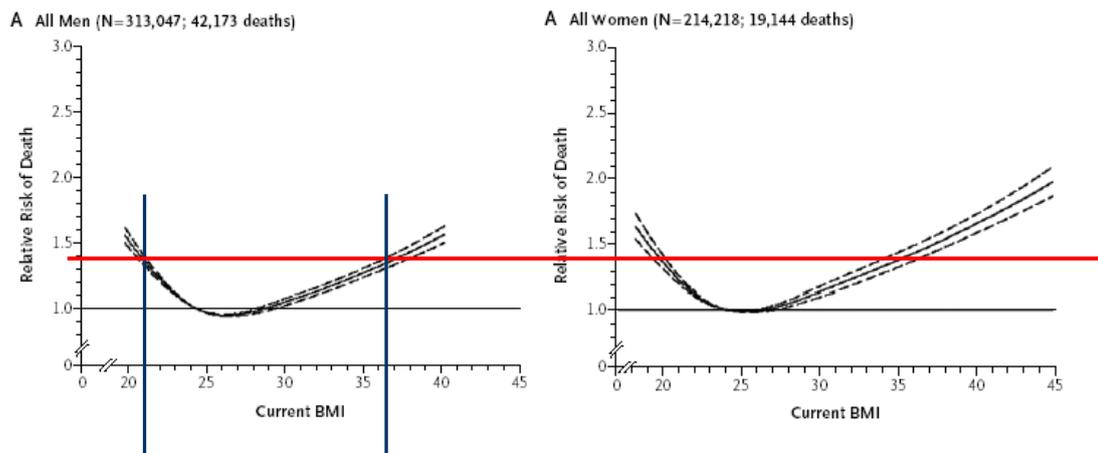


Figura 6: Rischio relativo di morte verso il BMI in pazienti maschi e femmine, modificata. La linea rossa è collocata ad un rischio relativo di 1,4. Si vede come lo stesso RR si abbia sia per soggetti normopeso sia per soggetti con obesità di I grado. I dati si riferiscono ad una popolazione di età media.³⁷

1.4 L'OBESITÀ NON COMPLICATA ^{42 - 44}

Fino ad ora si sono descritte le numerose e diverse complicanze dell'obesità. Alcuni studi, degli ultimi due lustri, hanno tuttavia evidenziato la presenza di una popolazione di individui obesi ma "sani" senza cioè le complicanze metaboliche e cardiovascolari maggiori sopra descritte. Si tratta dunque di individui semplicemente in sovrappeso con un eccesso di tessuto adiposo.

Circa il 30 % degli obesi italiani (paese nel quale la prevalenza generale dell'obesità si attesta intorno al 9 %) ricade nella condizione di *obesità non complicata* definita da:

1. assenza di: dislipidemia, ipertensione arteriosa (pressione arteriosa inferiore a 130 / 85 mmHg), diabete mellito (glicemia a digiuno < 110 mg/dl), normale curva da carico di glucosio (OGTT), normale assetto lipidico (trigliceridi < 150 mg/dl, colesterolo totale < 200 mg/dl, LDL < 160 mg/dl, HDL > 40 mg/dl (M) e > 50 mg/dl (F));
2. nessuna terapia in atto per dislipidemia, ipertensione e diabete mellito;
3. nessuna patologia tiroidea;
4. nessuna alterazione all'elettrocardiogramma basale suggestiva di ipertrofia ventricolare sinistra e/o coronaropatia;
5. anamnesi patologica remota negativa per patologie metaboliche, cardiovascolari, respiratorie o altre sindromi sistemiche;
6. esame obiettivo clinico negativo.

Sebbene in questi individui non si sviluppino le complicanze metaboliche e cardiovascolari maggiori dell'obesità a livello cardiaco rimangono evidenti le alterazioni morfologiche e funzionali delle camere cardiache, più sopra descritte (appropriata ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro, aumento della massa del ventricolo destro, alterato riempimento diastolico biventricolare, allargamento dell'atrio sinistro, aumento del pre-carico e del post-carico, sistole iperdinamica, allargamento della radice aortica), secondarie al circolo ipercinetico, su base adattativa all'aumentato consumo di ossigeno legato alla superficie corporea.

Studi genetici iniziali sembrano aver messo in evidenza, negli obesi non complicati, un ruolo protettivo (rispetto allo sviluppo delle complicanze cardiovascolari maggiori) dei trascrittomi cardiaci specifici legati al Wnt pathway coinvolto nei meccanismi dell'ipertrofia ventricolare. In questi soggetti, grazie ad un aumento dell'espressione genica complessiva del Wnt pathway (anche se i meccanismi molecolari non sono ancora noti), si svilupperebbe un'ipertrofia ventricolare appropriata, di adattamento all'aumentata superficie corporea, diversa da quella che viene a svilupparsi ad esempio in individui affetti da ipertensione arteriosa e diversa anche da quella che viene a svilupparsi in individui obesi ed ipertesi. Queste evidenze sembrano pertanto suggerire pattern di espressione genica distinta e specifica in soggetti semplicemente ipertesi, rispetto a soggetti obesi non complicati rispetto anche a soggetti obesi e ipertesi.

L'esistenza dell'obesità non complicata (descritta anche in individui con BMI > 50 kg / m²) suggerisce dunque l'esistenza di diversi pattern funzionali dell'organo adiposo, alcuni più prone allo sviluppo di complicanze metaboliche altri meno. Ancora una volta viene avvalorata dunque l'ipotesi che per una corretta definizione e diagnostica dell'obesità non bastino gli indici antropometrici come il BMI o la Circonferenza Vita ma sia necessario indagare il pattern funzionale dell'organo adiposo.

1.5 L'ORGANO ADIPOSO E LE ADIPOCITOCHINE ⁴⁵⁻⁴⁹

Il tessuto adiposo rappresenta il principale deposito di trigliceridi ed è costituito dall'insieme di numerosi adipociti, deputati sia alla sintesi dei trigliceridi sia al loro rilascio sotto forma di glicerolo più acidi grassi. L'orientamento funzionale dell'adipocita verso una o l'altra via metabolica dipende soprattutto dallo stato nutrizionale dell'organismo.

I lipidi immagazzinati nel tessuto adiposo sono in parte di origine alimentare (esogena) ed in parte di derivazione endogena (vengono formati all'interno degli stessi adipociti, grazie alla trasformazione chimica di altre sostanze come il glucosio). Oltre ai lipidi, il tessuto adiposo contiene il 10 % di acqua, il 2 % di collagene e lo 0.1 % di glicogeno.

Al di sotto della pelle gli adipociti si raggruppano a formare uno strato più o meno spesso, comunemente chiamato tessuto adiposo sottocutaneo o ipoderma, maggiormente rappresentato a livello di addome, fianchi e glutei. Lo spessore e la distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo è differente nei due sessi. Nelle donne la massa adiposa è generalmente concentrata nelle anche, nelle natiche, nelle cosce e nell'addome al di sotto dell'ombelico (obesità ginoide), con una funzione di scorta lipidica finalizzata alla gravidanza, anche in condizioni di carestia alimentare. Negli uomini invece prevale una distribuzione detta di tipo androide concentrata nel viso, nel collo, nelle spalle e soprattutto nell'addome al di sopra dell'ombelico, con un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari.

L'entità delle masse adipose dipende anche dallo stato di nutrizione: aumenta in caso di eccessiva assunzione calorica (obesità) e diminuisce in presenza di deficit nutrizionali cronici. I trigliceridi del tessuto adiposo non sono stazionari, ma vengono continuamente mobilizzati e ridepositati, rinnovandosi ogni 10 - 15 giorni.

L'aumento delle masse adipose può avvenire sia per iperplasia (soprattutto ma non esclusivamente in età giovanile) sia per ipertrofia. In un soggetto normopeso il numero delle cellule adipose è di circa 25 - 30 miliardi, che nei soggetti obesi sale mediamente tra i 40 e i 100 miliardi.

Le classiche funzioni del tessuto adiposo sono quelle di:

- riserva energetica,
- protezione contro gli urti e sostegno meccanico a vari organi,

- modellamento della figura corporea,
- isolamento termico (tessuto adiposo bianco) o aumento della temperatura corporea e smaltimento degli eccessi alimentari sottoforma di calore (tessuto adiposo bruno).

Tuttavia queste classiche funzioni, alla luce delle crescenti evidenze e come già più volte rimarcato, non sono le uniche. Oggi infatti il tessuto adiposo, bianco e bruno, non può più essere considerato meramente un sito di stoccaggio di lipidi ma deve essere considerato come un *organo metabolicamente attivo*, con un ruolo centrale nel metabolismo dei lipidi e del glucosio e con la capacità di secernere una notevole quantità di molecole bioattive, come:

- substrati energetici (acidi grassi liberi, corpi chetonici, glicerolo ed altri),
- ormoni steroidei sia androgeni sia estrogeni,
- proteine dette adipocitochine come alcune interleuchine, il PAI 1, l'angiotensinogeno, i fattori D e C3a del complemento ed altre come la leptina, la resistina, l'adiponectina, il TNF α e l'IL 6.

1.5.1 I tessuti adiposi

Nei mammiferi esistono due tipi di tessuto adiposo: quello bianco e quello bruno.

1.5.1.1 Bianco ^{MI}

Il tessuto adiposo bianco si compone di cellule molto grandi, in grado di accumulare al loro interno cospicue quantità di trigliceridi, che si riuniscono a formare una grande goccia oleosa. La fluidità di questa goccia è garantita dalla temperatura interna dell'organismo, che risulta superiore al punto di fusione dei lipidi in essa contenuti. A causa delle notevoli dimensioni di questa goccia, il citoplasma ed il nucleo vengono relegati alla periferia. (Figura n. 7)

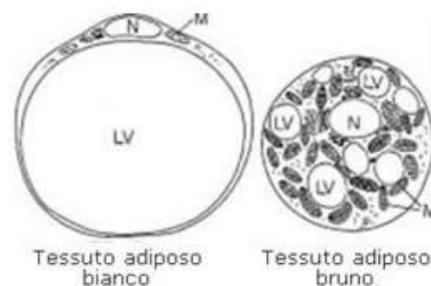


Figura 7: A sinistra l'adipocita bianco mentre a destra il bruno. Si noti l'abnorme differenza nel contenuto di acidi grassi in unica goccia nell'adipocita bianco e di mitocondri nell'adipocita bruno.

Gli adipociti bianchi non sono dei semplici serbatoi di grassi, ma cellule metabolicamente attive e sono i maggiori costituenti del tessuto adiposo viscerale, che come già detto correla maggiormente (rispetto a quello sottocutaneo) con la comparsa delle complicanze dell'obesità dall'insulino-resistenza fino al diabete mellito tipo 2, dall'ipertensione arteriosa alla dislipidemia e alle complicanze cardiovascolari.

Quando si parla di grasso viscerale ci si riferisce fondamentalmente al tessuto adiposo bianco, sebbene, come vedremo in seguito, a livello di tutti i depositi adiposi dell'organismo coesistano anche piccole quantità di tessuto adiposo bruno.

Le capacità metaboliche degli adipociti viscerali bianchi sono legate a diversi aspetti, che di seguito elenchiamo:

1. *Ad un maggior numero di recettori ormonali:* per i glucocorticoidi, per gli androgeni e per gli estrogeni, per il GH, per gli ormoni tiroidei, per l'adenosina;
2. *Ad una maggior azione lipolitica* (con conseguente rilascio nel circolo sanguigno di FFA e glicerolo) mediata dalle abbondanti terminazioni nervose β_1 e β_2 e β_3 adrenergiche mentre meno espressi sono gli α_2 recettori con azione inibitoria sulla lipolisi.

In ordine *crescente* di sensibilità all'azione pro-lipolitica troviamo il tessuto adiposo sottocutaneo femorale e gluteo, il tessuto adiposo sottocutaneo addominale ed il tessuto adiposo viscerale. Analogamente nello stesso ordine si riscontra un'attività anti-lipolitica *decreciente* e mediata oltre che dai recettori α_2 anche dal recettore adenosinico e dall'azione antilipolitica dell'insulina. Nei soggetti obesi l'azione antilipolitica è di per se ridotta.

Nei soggetti obesi aumenta a livello del tessuto adiposo omentale anche l'espressione dei recettori β_3 con un importante rilascio di FFA nel sistema portale, con conseguenti modificazioni dell'attività epatica come l'induzione della produzione di glucosio, di VLDL e l'interferenza con la clearance epatica dell'insulina risultante in dislipidemia, intolleranza glucidica ed iperinsulinismo. I maschi obesi presentano rispetto alle femmine una maggiore attività del recettore β_3 adrenergico ed una minore espressione del recettore α_2 spiegando la maggior tendenza alle complicanze metaboliche e cardiovascolari degli obesi di sesso maschile.

3. *Ad una maggiore irrorazione da parte del flusso sanguigno;*

4. *Ad una maggior attività proteino-sintetica*, che presenteremo più ampiamente in un capitolo successivo.

La quantità totale di questo adipe viscerale correla dunque con le complicità dell'obesità. Tuttavia non tutti gli individui obesi con grandi quantità di adipe viscerale presentano analoga tendenza a sviluppare insulino-resistenza fino alla sindrome metabolica, sembra infatti via sia in alcuni una maggiore predisposizione genetica, pregiudiziale e necessaria oltre all'obesità acquisita.

La quantità di grasso viscerale addominale totale, che fisiologicamente aumenta con l'età soprattutto nel sesso maschile ed è molto legata (in modo consensuale) alle variazioni del peso corporeo, può essere stimata semplicemente mediante la misura della Circonferenza Vita o con metodica ecografica misurando ad esempio la distanza tra i muscoli addominali e l'aorta lungo la linea xifo-ombelicale o, sebbene in modo più invasivo, mediante un'unica scansione TAC o di RMN addominale a livello delle vertebre L4-L5 o dell'ombelico.

Il tessuto adiposo viscerale “epicardico” ⁵⁰⁻⁶³

Sempre maggiore attenzione si è riservata nell'ultimo lustro alla correlazione tra la quantità di grasso viscerale addominale ed un particolare tipo di adipe viscerale (con la medesima origine embriologica dal mesoderma splancnico): quello ***epicardico***. La quantità di questo tessuto può facilmente, direttamente e non invasivamente essere misurata con metodica ecocardiografica transtoracica a livello della parete libera del ventricolo destro; una sua misura, data la correlazione descritta, costituisce un marker di adiposità viscerale intra-addominale (togliendo anche il confondimento del tessuto adiposo sottocutaneo addominale dato dalla semplice misurazione della Circonferenza vita) facilmente ottenibile in un contesto clinico anche ambulatoriale.

Il tessuto adiposo epicardico anatomicamente presenta una localizzazione prevalente attorno al ventricolo destro, all'apice cardiaco ed attorno agli atri soprattutto nel solco atrio-ventricolare e lungo i solchi interventricolare anteriore e posteriore.

Sul piano istologico, a differenza del tessuto adiposo viscerale di altre sedi, a livello epicardico il tessuto adiposo non è separato da nessuna fascia né dal tessuto miocardico né dalla parete delle coronarie epicardiche che vi scorrono nel mezzo.

Sul piano funzionale il tessuto adiposo epicardico svolge tutte le funzioni metaboliche ed endocrine (in particolare lipolisi con liberazione di FFA, aumentata produzione di IL 6 e

TNF α , ridotta secrezione di adiponectina) già descritte per il tessuto adiposo viscerale bianco in generale con la particolarità della sua vicinanza alla parete arteriosa coronarica ed ai miocardiociti.

Un semplice aumento della sua quantità sembra correlare positivamente con gli effetti negativi sia metabolici che cardiovascolari già descritti per il tessuto adiposo viscerale bianco. Questo sembra legato ad una infiammazione locale del tessuto adiposo epicardico che ad esempio rispetto a quello sottocutaneo presenta all'immunoistochimica una maggiore presenza di linfociti T (CD 3 +), macrofagi (CD 68 +) e mast cells (triptasi +) rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo degli stessi individui. Queste evidenze contribuiscono ad avvalorare l'ipotesi infiammatoria, della quale parleremo più avanti. (Figura n. 8)

Studi recenti hanno così dimostrato che anche in soggetti non necessariamente obesi all'aumentare della quantità di tessuto adiposo viscerale "epicardico" aumentano la glicemia, l'incidenza di coronaropatia e la sua gravità oltre all'incidenza di aterosclerosi subclinica. Spessori del tessuto adiposo epicardico superiori ai 5 mm presentano una sensibilità ed una specificità superiori all'80 % nel predire la presenza di malattia coronarica. Il grasso epicardico si è dunque dimostrato un predittore indipendente di coronaropatia.

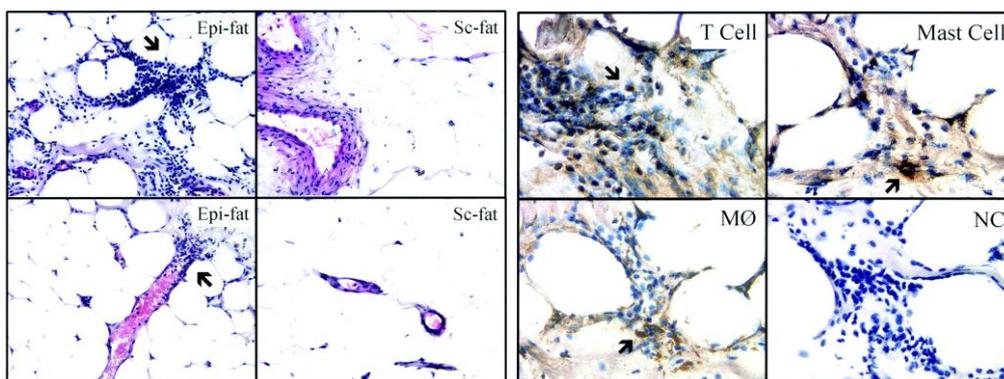


Figura 8: Infiltrato infiammatorio del tessuto adiposo viscerale "epicardico". A sinistra si vede la presenza di un infiltrato infiammatorio interstiziale nel tessuto adiposo epicardico in confronto alla pressoché assente presenza di infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo. A destra si vede la caratterizzazione immunoistochimica delle cellule infiammatorie nel contesto del tessuto adiposo epicardico. ⁶²

1.5.1.2 Bruno ^{64 - 66}

Il tessuto adiposo bruno è abbondante nei mammiferi che vanno in letargo (ibernanti) e nei cuccioli. Nell'uomo è presente in piccole quantità nel neonato (zona ascellare ed

interscapolare). Con la crescita buona parte di questo tessuto si trasforma in tessuto adiposo bianco; per questo motivo nell'adulto troviamo soltanto delle tracce di tessuto adiposo bruno, distribuite sottoforma di piccole isole cellulari sparse tra i numerosi adipociti bianchi. Pertanto non esistono depositi esclusivi di tessuto adiposo bianco o tessuto adiposo bruno ma sempre e comunque depositi misti, dove le relative percentuali differiscono in base alla localizzazione topografica (la regione anteriore del collo verso il torace e la regione sopraclavare sono state dimostrate, con studi PET sull'uomo, essere i siti di maggior presenza del tessuto adiposo bruno); tessuto più rappresentato nelle donne e progressivamente meno presente al crescere dell'età.

	Tessuto adiposo BIANCO	Tessuto adiposo BRUNO
Funzione	Riserva energetica	Termogenesi
Vascolarizzazione	Scarsa	Estesa
Gocce lipidiche	Uniloculari	Multiloculari
Mitocondri	Scarsi	Numerosi
Metabolismo degli Ac. Grassi	Rilascio di ac. grassi	Ossidativi in situ
Proteina UCP (disaccoppiante o termogenica)	Assente	Presente

Tabella 7: differenze tessuti adiposo bianco e bruno.

Il ruolo svolto dagli adipociti bruni è diverso da quello ricoperto dagli adipociti bianchi. Innanzitutto perché si tratta di cellule di minori dimensioni, il cui colore scuro è dovuto alla presenza dei citocromi contenuti nei numerosi mitocondri. A differenza dell'adipocita bianco, gli adipociti bruni non contengono un'unica grossa massa adiposa ma tante piccole gocce di trigliceridi, dette vacuoli lipidici. Di conseguenza il nucleo ed il citoplasma non sono situati in periferia ma ben distinguibili all'interno della cellula. (Figura n. 7)

Oltre ad una differenza morfologica ne esiste anche una di natura funzionale. Mentre negli adipociti bianchi l'idrolisi dei trigliceridi avviene in base alle richieste energetiche dell'organismo, in quelli bruni la degradazione dei grassi avviene in risposta ad un abbassamento della temperatura corporea.

Se l'organismo soffre di ipotermia, gli adipociti bruni rispondono andando a mobilitare i propri trigliceridi, dal cui catabolismo si libera energia dissipabile sottoforma di calore. Questo fenomeno è chiamato termogenesi senza brivido, per distinguerlo dal classico brivido (contrazione muscolare involontaria indirizzata alla produzione di calore).

La cellula adiposa bruna, che è la cellula dell'organismo più ricca di mitocondri, contiene una proteina mitocondriale, detta UCP-1 (proteina disaccoppiante) che è il vero e proprio marker di questo adipocita ed interviene nella termogenesi. Quando arriva uno stimolo simpatico, grazie soprattutto ai recettori β_3 -adrenergici, l'attività termogenetica viene attivata. Topi geneticamente privati di questi recettori subiscono un fenomeno di transdifferenziazione del tessuto adiposo bruno, che si trasforma in tessuto adiposo bianco rendendoli massivamente obesi nonostante la maggiore attività fisica e la dieta normocalorica.

Il tessuto adiposo bruno è dotato di una ricca innervazione simpatica che lo rende particolarmente sensibile all'attività delle catecolamine, ormoni secreti rapidamente in risposta a stress psicofisici acuti.

Il tessuto adiposo bruno si attiva, non solo in risposta ad un abbassamento della temperatura, ma anche in caso di eccessivo introito calorico con la dieta. In teoria questo fenomeno, basato sulla dispersione del surplus calorico sotto forma di calore, dovrebbe garantire l'omeostasi del peso corporeo, indipendentemente dagli eccessi alimentari.

Nei ratti ipernutriti è stato evidenziato un aumento della termogenesi, con effetto preventivo sullo sviluppo dell'obesità. Il tessuto adiposo bruno ha risposto a tale condizione con le stesse variazioni metaboliche e strutturali attivate durante la termogenesi da freddo. Non a caso, appena mangiato la temperatura aumenta di circa 0,5/1 gradi, proprio per questa forma di termogenesi postprandiale mediata dal tessuto adiposo bruno, che tende a mantenere stabile il bilancio energetico dell'organismo nonostante il surplus calorico del pasto.

L'animale da esperimento esposto per dieci giorni al freddo trasforma il fenotipo del suo organo adiposo in un fenotipo prevalentemente bruno. La cosa sorprendente è che non solo cambiano le percentuali di adipociti bianchi / bruni, ma che il numero complessivo di cellule adipose rimane costante; ciò significa che in determinate condizioni gli adipociti bianchi maturi possono trasformarsi in adipociti bruni e viceversa.

In ratti geneticamente obesi il tessuto adiposo bruno possiede una ridotta capacità termogenetica. La ridotta presenza di adipociti bruni in un individuo adulto sembra quindi essere uno dei tanti meccanismi patogenetici che stanno alla base dell'obesità.

Secondo gli studi più recenti, il tessuto adiposo dei mammiferi (uomo compreso) ha la capacità intrinseca di trasformare adipociti bianchi in adipociti bruni e viceversa. Il tessuto adiposo bruno, infatti, non è numericamente costante nella sua popolazione cellulare, ma

si espande e si restringe al bisogno. Questo evento è dovuto a fenomeni di iperplasia e di conversione degli adipociti bianchi in adipociti bruni; la convivenza di queste cellule è infatti antitetica (quelle bianche accumulano i lipidi mentre quelle brune li bruciano). La scoperta di questi meccanismi biologici apre le porte a futuri sviluppi terapeutici nel trattamento dell'obesità; in linea teorica, infatti, per sconfiggerla sarebbe sufficiente aumentare la percentuale di adipociti bruni, cosa utilissima anche nella prevenzione del diabete.

1.5.2 Adipocitochine ^{46, 67 - 69}

Come ampiamente illustrato nel capitolo precedente il tessuto adiposo è un importante secretore anche di sostanze proteiche (con azioni sia paracrine sia sistemiche o endocrine), denominate complessivamente adipocitochine, che rappresentano alcuni degli effettori delle interazioni del tessuto adiposo con altri sistemi dell'organismo come quello immunitario, quello endocrino e quello nervoso centrale al fine di realizzare una fine e complessa regolazione del metabolismo energetico.

Tra i diversi fattori secreti dal tessuto adiposo alcuni non lo sono in modo esclusivo come il *PAI-1* (principale regolatore del sistema fibrinolitico endogeno) per lo più però prodotto a livello degli epatociti e delle cellule endoteliali e l' *estrone* (ormone appartenente alla famiglia degli estrogeni), con un'azione paracrina data la presenza di recettori estrogenici sugli adipociti e l' *angiotensinogeno*, che viene convertito nel tessuto adiposo stesso in angiotensina II mentre altri fattori sono più specifici come l'IL 1 β , l'IL 6, il TNF α , la Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP 1) e la resistina, che giocano un ruolo sia nello sviluppo dell'insulino-resistenza sia di uno stato infiammatorio cronico mentre altri fattori ancora, esclusivamente prodotti dal tessuto adiposo, possiedono un effetto metabolico benefico come l'adiponectina, che aumenta la sensibilità all'insulina e previene l'intolleranza glucidica ed il diabete.

1.5.2.1 Leptina ^{70 - 76}

La leptina, il cui gene tessuto-specifico denominato *ob* è contenuto nel cromosoma 6, è una glicoproteina composta da 167 aminoacidi con struttura ad α -elica simile a quella delle citochine. Il tessuto adiposo bianco sottocutaneo ne è la fonte principale.

In circolo la leptina ha un'emivita di circa 1,6 ore, si lega alle proteine plasmatiche ed è eliminata per via renale. I livelli sierici normali sono compresi fra 5 e 21 $\mu\text{g/ml}$ e sono

aumentati nel sesso femminile e nei soggetti obesi, nei quali è direttamente proporzionale alla quantità di tessuto adiposo (con una correlazione positiva con il BMI) e alle dimensioni degli adipociti.

La sua produzione e la sua secrezione sono regolate dall'introito calorico raggiungendo un picco entro le successive 12 ore ma anche da varie sostanze: gli ormoni sessuali, l'insulina, i glucocorticoidi, il TNF α e l'IL 6 le favoriscono, mentre le catecolamine, gli ormoni tiroidei, il GH e il testosterone le inibiscono.

I recettori della leptina si trovano in molti tessuti dell'organismo, come tessuto nervoso centrale, epatico, adiposo, muscolare, pancreatico, splenico, polmonare, ovarico e surrenale ma anche su cellule immunitarie ed endoteliali, che fanno dedurre sia una molecola pleiotropica, non un semplice ormone regolante la sazietà; infatti in molti modelli murini leptino-deficienti, sono presenti oltre all'iperfagia e ad una severa obesità, alterazioni a carico di diverse funzioni organiche come la funzione riproduttiva, immunitaria, ormonale e nervosa.

A livello cerebrale, in particolare nel nucleo arcuato ipotalamico, la funzione della leptina è di ridurre la sensazione di fame e aumentare il dispendio energetico, provocando la liberazione di neurotrasmettitori inibenti la fame come l' α MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) e il CART (cocaine and amphetamine-regulated transcript) e inibendo la secrezione di neurotrasmettitori stimolanti la fame come l'NPY (neuropeptide Y). Quindi la leptina informa il centro ipotalamico regolatore dell'appetito e della sazietà sullo stato nutrizionale periferico determinato dalla quantità di depositi di tessuto adiposo.

Nei soggetti obesi probabilmente è presente a livello cerebrale una *leptino-resistenza*, in quanto nel liquor non si riscontrano le alte concentrazioni che si ritrovano nel plasma; questo sembra sia determinato dalla saturazione dei recettori per la leptina a livello dei plessi corioidei ventricolari cerebrali. Altro meccanismo che facilita l'instaurarsi dello stato di leptino-resistenza è l'attivazione del fattore post-recettoriale SOCS-3 (suppressor of cytokine signalling 3); questo fattore inibente il segnale leptinico è attivato dalle stesse alte concentrazioni in circolo della leptina e sembra svolgere un controllo a feed-back negativo.

Importante è anche la funzione che svolge la leptina a livello degli stessi adipociti che la producono: antagonizza la funzione dell'insulina, diminuendo la lipogenesi.

Recentemente si è dimostrato che la leptina possiede anche un ruolo pro-infiammatorio e stimola l'aggregazione piastrinica.

1.5.2.2 Resistina⁷⁷⁻⁷⁸

Le funzioni di questa adipocitochina, isolata recentemente in concomitanza alla scoperta di nuovi farmaci anti-diabetici (i tiazolidinedioni) non sono ancora completamente note; la maggior parte delle informazioni derivano da studi effettuati su ratti e sembra che possieda effetti pro-infiammatori e diabetogeni.

Nell'uomo la resistina, polipeptide di 108 aminoacidi, è codificata da un gene presente nel cromosoma 19 ed è secreta esclusivamente dagli adipociti bianchi.

Nei modelli murini obesi, la concentrazione plasmatica della resistina è aumentata e diminuisce dopo la somministrazione dei tiazolidinedioni. Questi farmaci agiscono potenziando l'attività del fattore di trascrizione PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) che possiede effetti anti-infiammatori e anti-diabetici, in quanto riduce l'espressione della iNOS, del TNF α , dell'IL 6 e aumenta la sensibilità all'insulina. Perciò l'espressione della resistina sembra essere regolata dal PPAR- γ .

1.5.2.3 Adiponectina⁷⁹⁻⁸⁶

L'adiponectina, il cui gene è situato nel cromosoma 3, è una proteina sierica di 30 Kdalton di peso, composta da 244 aminoacidi, appartenente alla famiglia del fattore C1q del complemento ed è secreta esclusivamente dagli adipociti.

Nei soggetti normopeso la sua concentrazione plasmatica è compresa tra 2 e 17 $\mu\text{g/ml}$, mentre risulta significativamente più bassa in soggetti obesi o affetti da insulino-resistenza o Diabete Mellito tipo II.

Questa proteina possiede proprietà antinfiammatorie, anti-aterogeniche ed inoltre sensibilizza i tessuti all'azione dell'insulina.

In ragione di queste azioni bassi livelli plasmatici della proteina sono stati dimostrati essere associati allo sviluppo di Diabete Mellito tipo II, di malattia coronarica e ad un rischio più elevato di infarto miocardico.

L'adiponectina rapidamente si accumula a livello subendoteliale in caso di danno vascolare, legandosi al tessuto collagene e inibendo la formazione di lesioni aterosclerotiche.

Altresì l'adiponectina riduce a livello endoteliale l'espressione delle molecole di adesione (VCAM 1, selectina E, ICAM 1) in risposta a stimoli infiammatori e contemporaneamente sopprime la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte dei macrofagi. Studi

sperimentali hanno evidenziato nel post-infarto miocardico un ruolo protettivo dell'adiponectina nei confronti del danno ischemia/riperfusionismo dovuto ad una riduzione dell'apoptosi (e quindi dell'area infartuale) mediante un meccanismo AMP protein-chinasi dipendente e ad una riduzione dell'infiammazione locale, sopprimendo la produzione locale di TNF α , probabilmente mediante un meccanismo Ciclossigenasi 2 (COX 2) dipendente.

Di particolare interesse è la dimostrazione che anche il tessuto adiposo epicardico è in grado di produrre adiponectina e che bassi livelli di produzione in questa sede si associano a coronaropatie più estese e più critiche. All'aumentare del tessuto adiposo epicardico aumentano i livelli di insulina circolante e diminuiscono i livelli plasmatici di adiponectina indipendentemente dal BMI, a dimostrare come il tessuto adiposo epicardico sia una sede di quello che abbiamo definito tessuto adiposo disfunzionante con conseguente azione pro-infiammatoria cronica, in questo contesto specifico attorno al circolo coronarico come descritto in precedenza.

1.5.2.4 TNF α ⁸⁷⁻⁹²

Il TNF α (tumor necrosis factor α) è una citochina prodotta essenzialmente dai macrofagi ma anche dagli adipociti. Le sue funzioni sono molteplici:

- induce apoptosi e lisi cellulare per necrosi;
- stimola la produzione di altre proteine dell'infiammazione come la PCR a livello epatico;
- interviene nel metabolismo lipidico e glucidico aumentando (per induzione nell'adipocita sia della lipogenesi sia della lipolisi) le concentrazioni plasmatiche di acidi grassi non esterificati ma anche di VLDL;
- inibisce le funzioni dell'insulina incrementando la liberazione in circolo degli ormoni contro-regolatori come l'adrenalina, il glucagone e il cortisolo che aumentano la gluconeogenesi epatica e riducono il riassorbimento glucidico nel muscolo e nel tessuto adiposo;
- riduce la secrezione dell'adiponectina e della resistina a livello adipocitario;
- partecipa all'induzione dell'insulino-resistenza alterando la via della PI-3 chinasi ed agendo a livello del SOCS-3 (suppressor of cytokine signalling-3);
- infine svolge un'azione autocrina nella disfunzione endoteliale, poiché riduce la produzione di NO da parte dell'enzima eNOS bloccando la chinasi Akt della via della PI-3 chinasi del segnale insulinico (Figura n. 9).

Nei soggetti obesi si sono misurati livelli mediamente più elevati di TNF α circolante con una sua consensuale riduzione rispetto alla perdita di peso. Una correlazione è stata dimostrata anche con i livelli di insulinemia e le misure indirette di insulino-resistenza.

Altresì elevati livelli di TNF α sono stati messi in relazione con una coronaropatia precoce nei maschi.⁹³

Per tali funzioni, il TNF α è ritenuta una delle citochine pro-infiammatorie più importanti ed elevati livelli sierici nei pazienti obesi sono spie della presenza di complicanze d'organo.

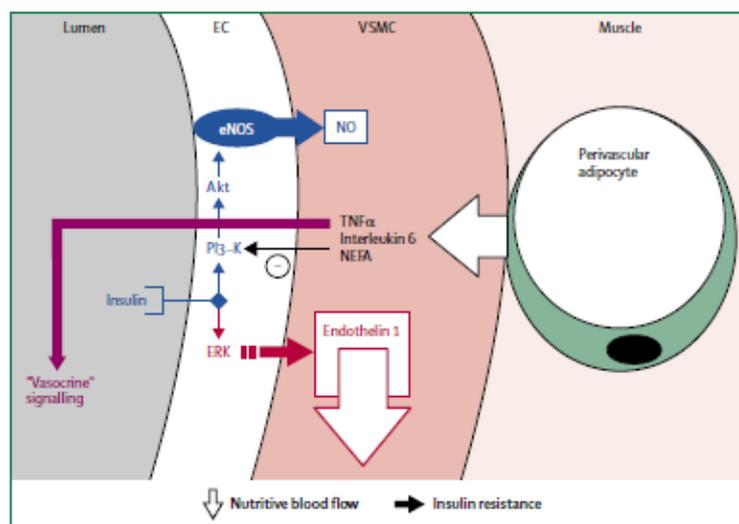


Figura 9: Segnali vasocrini del tessuto adiposo perivascolare. Il TNF α e l'IL 6 prodotti dagli adipociti perivascolari inibiscono il PI3-chinasi pathway del segnale insulinico favorendo l'azione vasocostrittrice dell'endotelina 1.

Legenda: EC - cellule endoteliali, VSMC - cellule muscolari lisce della parete vasale, eNOS - sintetasi endoteliale dell'ossido nitrico, PI3-K - fosfoinositolo-3-chinasi, ERK - segnale extracellulare legato all'azione della PI3-chinasi, NEFA - acidi grassi non esterificati.⁹²

1.5.2.5 Interleuchina 6^{94 - 105}

L'IL 6, il cui gene è situato sul cromosoma 7, venne identificata per la prima volta come fattore proliferativo dei linfociti B e venne inizialmente nominata Interferone β 2. Il suo recettore di membrana è la GP 130.

IL 6 è una citochina estremamente pleiotropica, che viene prodotta da un gran numero di tipi cellulari; solo per citarne alcuni monociti/macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali, cheratinociti, osteoblasti, cellule T, cellule B, neutrofili, eosinofili, mastociti, cellule muscolari lisce e scheletriche ed anche adipociti bianchi maturi (produttori di circa 1/3

dell'IL 6 circolante). Altresì l'IL 6 ha effetto su altrettanti tipi cellulari differenti (Figura n. 10).

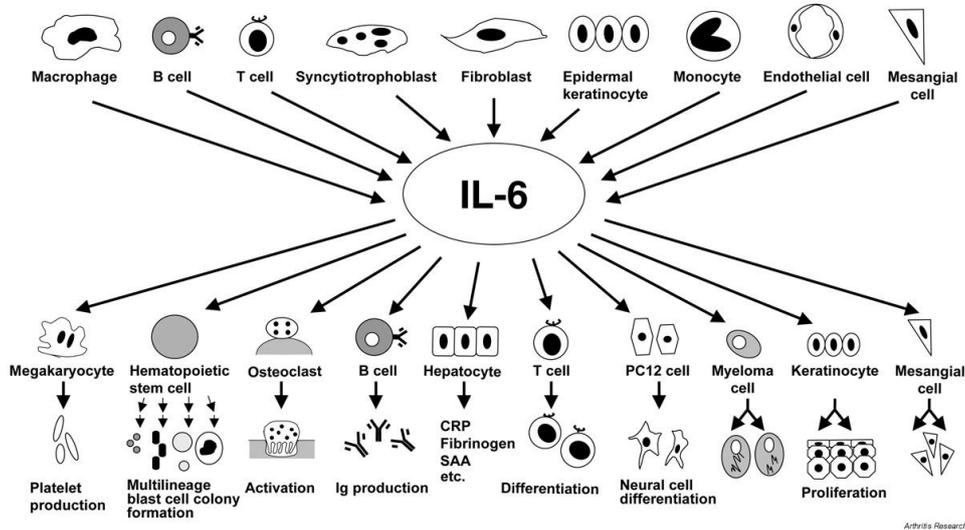


Figura 10: Cellule che producono IL 6 e cellule che subiscono la sua azione.

IL 6 è fondamentale per l'induzione della risposta infiammatoria di fase acuta. La dimostrazione è data dal fatto che tale fase, caratterizzata dall'aumento dei livelli plasmatici di tutta una serie di proteine prodotte dal fegato (come la Proteina C Reattiva) coinvolte nella risposta immunitaria, in topi knock-out per IL 6, non viene avviata. I principali induttori fisiologici dell'IL 6 sono due citochine tipicamente proinfiammatorie: il TNF α e l'IL 1.

Tuttavia l'IL 6 sembra giocare un ruolo anche nella fase di cronicizzazione dell'infiammazione. In stati infiammatori cronici infatti si sono riscontrati alti livelli di produzione di IL 6 sia locale sia sistemica.

Uno studio interdisciplinare condotto proprio su una popolazione della Regione Veneto (Trelong – Treviso Longeva) ha dimostrato che gli individui con bassi livelli di IL 6 mostrano, a due anni di distanza, una sopravvivenza maggiore rispetto a quelli con livelli più alti. Nel mentre inoltre si rilevava come livelli più alti di IL 6 si accompagnavano a situazioni di maggiore disabilità forse conseguenza di patologie infiammatorie ed invalidanti croniche.

Risultati chiari sono stati inoltre ottenuti relativamente al metabolismo lipidico con l'osservazione dell'esistenza di una stretta correlazione tra aumento di IL 6 endogena o ricombinante (a dosi che non influenzano i livelli delle catecolamine e del glucagone) e

aumento di acidi grassi circolanti. Questo risultato, insieme alla osservazione che topi deficienti di IL 6 sviluppano una precoce obesità, indica che IL 6 potrebbe essere classificata come un nuovo ormone lipolitico che agisce in modo simile ad altri ormoni neuro-endocrini.

Qual è il ruolo dell'IL 6 a livello cardiovascolare?

L'infiammazione, è oggi condiviso, avere un ruolo principale nella patogenesi dell'aterosclerosi poiché le placche aterosclerotiche e le lesioni associate presentano un infiltrato di cellule immunitarie attivate e un' aumentata sintesi di molecole infiammatorie. A questo proposito l'IL 6 è stata una delle prime citochine studiate nelle malattie cardiovascolari in quanto promuove la formazione degli ateromi.

Vari studi che hanno seguito popolazioni nel tempo hanno proposto di usare il livello plasmatico di questa proteina come marcatore predittivo dell'infarto poiché è stato osservato che i livelli ematici di IL 6 aumentavano molto tempo prima della manifestazione clinica dell'infarto e correlavano con l'incidenza della malattia, avendo pertanto un valore predittivo di cardiovasculopatie.

Studi sperimentali sui topi hanno anche poi evidenziato un parallelo aumento di espressione dell'IL 6 e del Brain Natriuretic Peptide in cardiopatie ipertensive con ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica, a suggerire un ruolo dello stato infiammatorio cronico anche nello sviluppo di scompenso cardiaco in assenza di coronaropatia.

Ma un aumento dei livelli di IL 6 in associazione ad un aumento dei livelli plasmatici di PCR (la cui produzione epatica è indotta dall'IL 6) è stata dimostrata anche in donne con Sindrome X ovvero con sintomi anginosi determinati non da un patologia delle coronarie epicardiche ma da una disfunzione del microcircolo.

Va rilevato a questo punto come in una percentuale significativa di pazienti obesi la concentrazione di IL 6 circolante è più alta rispetto ai valori di una popolazione di controllo analogamente a quanto avviene per il TNF α e per la PCR, anch'essi marker d'infiammazione. I valori di queste proteine infiammatorie aumentano all'aumentare del BMI.

Più attivo in questo senso è il tessuto adiposo viscerale, mentre in quello sottocutaneo si registrano livelli di IL 6 inferiori ma comunque aumentati nei soggetti obesi rispetto ai normopeso.

Questo rilievo suffraga l'ipotesi che l'obesità complicata sia anche uno stato di disfunzione del tessuto adiposo (in particolare dunque di quello viscerale tipico dell'obesità di tipo androide) dovuto ad un suo stato infiammatorio cronico. In anni recenti è stato dimostrato che esiste una relazione causa effetto tra grasso viscerale ed infiammazione sistemica e che, nello specifico, è la produzione di IL 6 ad elevate concentrazioni, in presenza di grasso viscerale, ad aumentare il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 ed infarto miocardico.

1.6 L'ORGANO ADIPOSO DISFUNZIONANTE E L'IPOTESI INFIAMMATORIA ^{67, 106 - 110}

L'infiammazione del tessuto adiposo viscerale

Nei capitoli precedenti si sono esaminate una serie di caratteristiche del tessuto adiposo e della sua funzione che vale la pena, al fine della proposizione dell'Ipotesi infiammatoria, di richiamare qui sinteticamente con un preciso ordine logico.

1 - Si è posta particolare attenzione alle caratteristiche istologiche e distributive del tessuto adiposo distinguendo un tessuto adiposo bruno dal più abbondante tessuto adiposo bianco ed ancora distinguendo il tessuto adiposo bianco sottocutaneo da quello viscerale; una distinzione che non ha solo un significato anatomico ma anche fisiologico e più propriamente metabolico. Gli adipociti bianchi viscerali infatti sono quelli metabolicamente più attivi, dove con questa espressione si intende che sono quelli con la maggior capacità lipolitica, liposintetica ma anche secretoria di ormoni e citochine in particolare di quelle con una azione pro-infiammatoria.

2 – Il maggior rischio cardiovascolare legato all'espansione del tessuto adiposo bianco viscerale si riscontra anche in soggetti come gli asiatici, che a parità di BMI rispetto agli occidentali, presentano maggiori quantità di grasso viscerale.

3 – Si è evidenziato come il TNF α secreto dagli adipociti perivasali possa avere un meccanismo paracrino che esita in vasocostrizione ed aumento dello stress ossidativo di parete con danno endoteliale prima funzionale fino a quello aterogenico.

4 – Si è stressata l'evidenza scientifica di elevati livelli plasmatici delle citochine pro-infiammatorie TNF α ed IL 6 e della proteina epatocitaria di fase acuta PCR nei soggetti obesi rispetto ad individui normopeso ma anche in soggetti non obesi caratterizzati da insulino-resistenza e con evidenza di coronaropatia precoce.

5 - L'obesità non complicata ci dimostra poi che non tutti gli obesi hanno lo stesso rischio di sviluppare complicanze metaboliche (insulino resistenza, diabete mellito) e

cardiovascolari (coronaropatia). Pertanto se possiamo accettare il fatto che l'obesità sia di per sé una condizione pro-infiammatoria sistemica (dovuta ad una mutata funzione adipocitaria e macrofagica) dobbiamo anche ipotizzare il fatto che in alcuni individui obesi vi sia una iperincrescenza di adipocitochine pro-aterogeniche, pro-infiammatorie e pro-diabetiche associata ad una riduzione dell'adipocitochina “protettiva” adiponectina.

Il punto 5, logicamente posto dopo i precedenti, può essere spiegato con l'ipotesi di un incremento ulteriore della produzione di citochine pro-infiammatorie da parte dei macrofagi, maggiormente presenti nel tessuto adiposo degli obesi rispetto ai normopeso. Ci sono altresì evidenze che la quantità di macrofagi nel tessuto adiposo correla con i livelli di insulino-resistenza (complicanza metabolica del diabete alla base della sindrome metabolica) e che decresca in caso di perdita di peso.

Negli obesi gli adipociti bianchi accumulano progressivamente lipidi con un conseguente aumento della secrezione di FFA (acidi grassi liberi) i quali vengono captati dai macrofagi mediante il recettore TLR 4 determinando un'attivazione dell'NF-κB che esita in un aumento della secrezione macrofagica di TNF α. A sua volta il TNF α attiva la lipolisi adipocitaria e la produzione adipocitaria di ICAM 1 (molecola di adesione intracellulare 1), IL 6 e di MCP 1. Di queste adipocitochine ICAM 1 e MCP 1 facilitano la diapedesi dei monociti dal torrente ematico nel tessuto adiposo e la loro differenziazione in macrofagi. Inoltre la migrazione macrofagica sembra essere correlata allo stato ipossico che si viene a creare negli adipociti in seguito all'eccessiva ipertrofia, che ne determina morte per apoptosi. Quello descritto è evidentemente un loop paracrino che tende a perpetuarsi. (Figura n. 11)

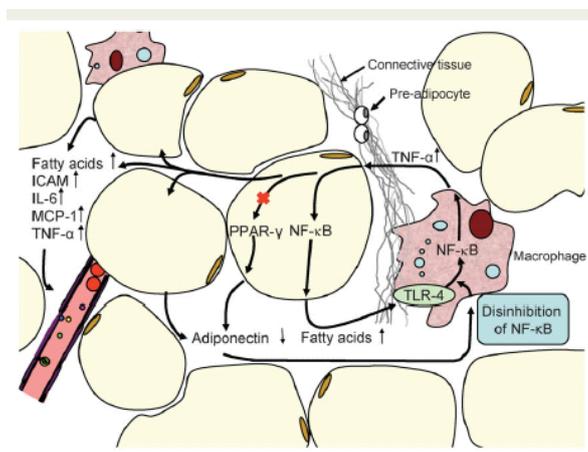


Figura 11: Interazione adipocita / macrofago. ¹⁰⁷

Il danno vascolare causato dalla disfunzione adipocitaria

Addentriamoci ora nei meccanismi molecolari con i quali la disfunzione “infiammatoria” del tessuto adiposo bianco viscerale, sopra descritta, giunge a provocare un danno vascolare. (Figura n. 12)

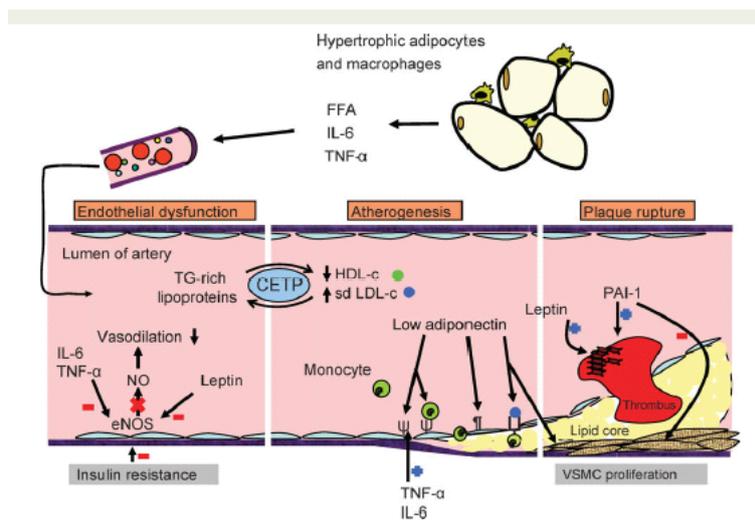


Figura 12: La disfunzione adipocitaria conduce all'aterosclerosi. ¹⁰⁷

Stress ossidativo

Elevati livelli di IL 6, TNF α e la presenza di insulino-resistenza (fatto che si verifica in alcuni obesi) causano, con vari meccanismi “sinergici”, una riduzione della sintesi endoteliale di NO per ridotta attività della Ossido Nitrico Sintetasi endoteliale (eNOS) esitando in una disfunzione endoteliale per ridotta capacità vasodilatatoria. Del resto è noto che la disfunzione endoteliale, se permanente, rappresenta il primum movens verso danni aterosclerotici.

Non solo la sintesi dell'NO (elemento indispensabile per la corretta funzione endoteliale) in alcuni obesi è ridotta ma anche la sua azione può essere bloccata da un'alta concentrazione di ROS (radicali liberi dell'ossigeno), condizione molto frequente in tutti gli stati infiammatori soprattutto in quelli cronici. Infatti, il TNF α non altera solamente la funzione dell'enzima eNOS all'interno delle cellule endoteliali, ma provoca una disfunzione dell'enzima iNOS presente all'interno dei macrofagi, delle miocellule scheletriche, degli adipociti, degli epatociti e dei cardiomiociti. L'attivazione del fattore NF- κ B, da parte del TNF α , tramite l'attivazione del fattore di trascrizione I κ B, va a

stimolare l'enzima iNOS, che a livello *intracellulare* produce più NO che porta alla formazione di ROS.

Inoltre l'iperglicemia, frequente nei soggetti obesi, comporta anch'essa uno stress ossidativo, sempre a livello delle cellule endoteliali, perché aumenta lo sviluppo di prodotti irreversibili della glicosilazione avanzata (AGE); quando queste sostanze si legano ai loro recettori (RAGE) attivano (come il TNF α) il fattore di trascrizione NF- κ B che comporta la formazione di ROS aggravando ulteriormente lo stato infiammatorio locale a livello vasale.

Substrati aterogenici

Negli obesi aumentano poi i substrati per la formazione degli ateromi infatti gli aumentati livelli plasmatici di CETP (adipocyte-derived cholesteryl ester transfer protein) causano una riduzione dei livelli plasmatici di HDL e contemporaneamente un incremento del numero di sdLDL (small dense low density lipoprotein cholesterol).

Ridotta azione dei meccanismi anti-aterogenici endogeni

Ancora vengono meno i meccanismi protettivi endogeni contro l'aterosclerosi. Quando aumenta il tessuto adiposo viscerale, infatti, meno secreta è l'adiponectina, che ha un'azione anti-aterosclerotica inducendo una minor espressione endoteliale delle molecole di adesione leucocitaria come ICAM 1 mediante un'attivazione della chinasi AMPK e l'inibizione dell'NF- κ B. L'adiponectina riduce altresì l'uptake del colesterolo nei macrofagi impedendone la trasformazione in foam cells.

Maggiore adesione piastrinica

Negli obesi è aumentata anche l'espressione del PAI 1, regolatore primario della fibrinolisi endogena. L'aumento dei suoi livelli è dovuto ad una maggior produzione a livello degli adipociti bianchi viscerali stimolata dal TNF α , dall'insulina, dagli FFA e dai glucocorticoidi. Questi aumentati livelli del PAI 1 sono associati ad un maggior rischio cardiovascolare dovuto ad una maggior tendenza alla formazione di microtrombi e alla inibizione della migrazione indotta dal plasminogeno delle cellule muscolari lisce vasali nelle placche aterosclerotiche rendendole più prone alla rottura per la presenza di un

cappuccio fibroso meno spesso, di un core necrotico e di una maggior presenza di macrofagi.

La leptina è capace infine di indurre l'attivazione piastrinica ADP-dipendente favorendo così l'aggregazione piastrinica.

Dal punto di vista fisiopatologico si può concludere che non è dunque la quantità di tessuto adiposo il dato più importante ma la sua qualità funzionale.

1.7 IL CIRCOLO CORONARICO

La funzione del circolo coronarico è garantire al miocardio un corretto apporto di ossigeno in base alle sue richieste: quindi il flusso coronarico sarà costante a riposo ed aumentato in corso di un incremento del lavoro cardiaco, quale si osserva in corso di attività fisica, in risposta ad emozioni intense o durante tachiaritmie. Ciò può determinare un aumento del flusso nel circolo coronarico fino a 4-5 volte rispetto al flusso basale, grazie ad un meccanismo fisiologico naturale di vasodilatazione massimale del microcircolo coronarico.

Il circolo coronarico è costituito dalla progressiva ramificazione delle due arterie coronarie epicardiche sinistra e destra, che originano a livello dei seni coronarici del bulbo aortico con un diametro maggiore di 300 μm . Le successive ramificazioni vanno a costituire prima le *piccole arterie* con diametro compreso tra i 300 ed i 150 μm a decorso prevalentemente intramiocardico poi le *arteriole* di diametro inferiore ai 150 μm .

Di particolare rilevanza ai fini del nostro studio è il così detto *microcircolo coronarico*, che è l'insieme dei vasi di diametro inferiore a 300 μm , distinti appunto in arteriole, capillari e venule: questo distretto è responsabile del 70 – 80 % delle resistenze coronariche totali a riposo ed è a questo livello dunque che agiscono i principali meccanismi di regolazione del flusso coronarico. (Figura n. 13)

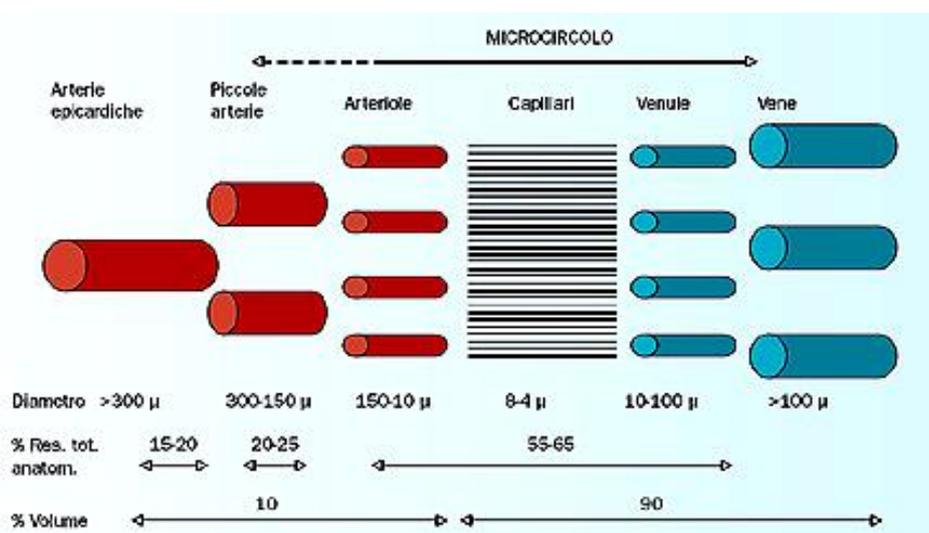


Figura 13: Rappresentazione schematica dell'albero coronarico e delle resistenze vascolari. ¹¹¹

1.7.1 Fisiologia del flusso coronarico

Il flusso coronarico è determinato dal rapporto tra la pressione di perfusione ovvero la pressione a livello del bulbo aortico e le resistenze vascolari opposte dalle arborizzazioni progressive delle arterie coronarie.

Il flusso coronarico è calcolato in circa 1 ml / min per grammo di miocardio in condizioni basali e può aumentare anche di cinque volte in caso di bisogno. Questa capacità di aumentare il flusso costituisce la *riserva coronarica*.

Già in condizioni basali l'estrazione di ossigeno dal sangue del miocardio è massimale, per cui il cuore deve affidarsi a meccanismi di regolazione del flusso a livello microvascolare onde adeguare l'apporto di ossigeno al fabbisogno energetico.^{M2}

Il microcircolo coronarico ha pertanto la funzione fondamentale di modulare le resistenze in relazione alle variazioni del consumo di ossigeno o della pressione di perfusione, onde assicurare un apporto ematico costantemente adeguato alle necessità metaboliche miocardiche.

Importante è rilevare come la distribuzione delle resistenze coronariche all'interno del microcircolo non sia uniforme. La figura n. 14, che mostra le curve pressione-flusso del microcircolo coronarico endocardico ed epicardico in condizione di vasodilatazione massimale (ossia con tono vasomotore abolito), illustra la differente distribuzione delle resistenze coronariche in questi due distretti.¹¹²

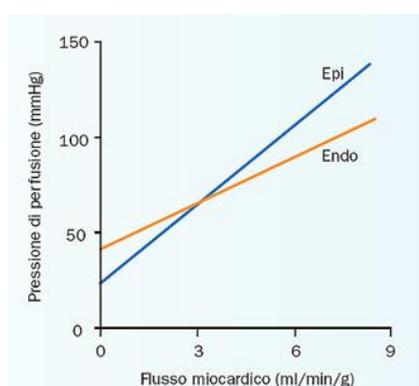


Figura 14. Distribuzione transmurale delle resistenze coronariche ottenuta ricostruendo le curve pressione-flusso del microcircolo coronarico endocardico ed epicardico in condizione di vasodilatazione massimale.

Le curve pressione-flusso esprimono due tipi di resistenze:

- *le resistenze vascolari intrinseche*, quelle cioè dipendenti strettamente dall'architettura dell'albero coronarico;

- *le resistenze vascolari estrinseche*, dovute al decorso intramiocardico, indicate dall'intercetta della relazione pressione/flusso con l'asse delle pressioni. Il flusso coronarico, infatti, non si avvia alla pressione di perfusione zero ma ad una pressione più elevata, che è conseguenza della pressione interstiziale che tenderebbe a comprimere i vasi e che va superata affinché il flusso possa avviarsi.

Il principale dei fattori meccanici estrinseci in grado di influenzare le resistenze microvascolari è la pressione intramiocardica. Una serie di parametri emodinamici è in grado di modificare valori e distribuzione della pressione extravascolare, quali la pressione endocavitaria sinistra (sia sistolica sia diastolica), la contrattilità miocardica e la frequenza cardiaca. Tutte queste variabili convergono nel ridurre il rapporto flusso endocardico-flusso epicardico. Pertanto, in assenza di autoregolazione, il flusso coronarico diventa dipendente non solo dalla pressione di perfusione ma anche da una serie di variabili emodinamiche, quali frequenza cardiaca, contrattilità miocardica e pressione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, attraverso un effetto sulla componente extravascolare delle resistenze microcircolatorie.¹¹³

I meccanismi di regolazione del flusso coronarico sono vari^{M2}:

- autoregolazione *metabolica e miogenica*,
- regolazione neurovegetativa,
- regolazione umorale.

1.7.1.1 Autoregolazione

Si tratta della capacità del letto coronarico di mantenere il flusso costante, indipendentemente dalla pressione di perfusione entro certi limiti di pressione compresi tra 60 e 180 mmHg (tra 70 e 130 mmHg secondo altri autori) circa purché il livello di consumo di ossigeno rimanga costante. La successiva figura n. 15 mostra proprio questo fenomeno dell'autoregolazione:

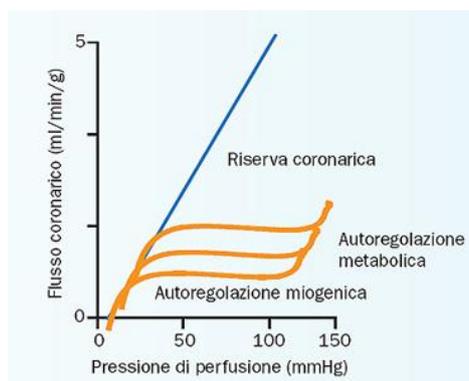


Figura 15. Curve pressione-flusso in vasodilatazione massimale ed in autoregolazione.

Le curve orizzontali dimostrano come, in condizioni di autoregolazione, ampie variazioni della pressione di perfusione non comportino rilevanti variazioni percentuali del flusso coronarico.

Il flusso, dunque, si mantiene stabile per un ampio intervallo di pressioni di perfusione, purché il livello di consumo di ossigeno rimanga costante. All'aumentare del consumo di ossigeno aumenterà il flusso e la curva pressione/flusso si sposterà ad un livello superiore. Tale famiglia di curve “parallele” è espressione della *autoregolazione metabolica*, mentre ogni singola curva rappresenta l'*autoregolazione miogenica*.

La linea retta rappresenta invece l'andamento del flusso coronarico, in funzione della pressione di perfusione, quando si annulli il tono vascolare completamente ad esempio con l'uso di vasodilatatori o quando ciò avvenga in condizioni patologiche come la presenza di stenosi coronariche.

Lo spazio tra le due curve pressione/flusso, quella in autoregolazione e quella in vasodilatazione massimale, rappresenta la *riserva di vasodilatazione coronarica*, espressione di quanto può aumentare il flusso coronarico per una data anatomia e struttura microvasale e quindi della capacità vasodilatante massima del microcircolo coronarico ¹¹³⁻

116.

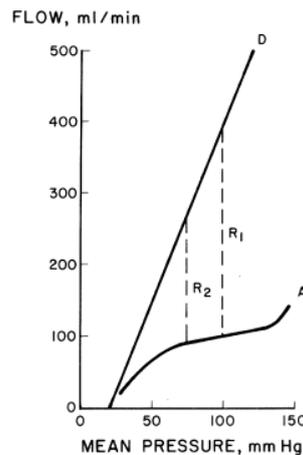


Figura 16: Curva A relazione tra pressione di perfusione e flusso coronarico in un cuore normale durante il meccanismo di autoregolazione. Curva B medesima relazione ma durante vasodilatazione massimale. R1 ed R2 rappresentano la riserva coronarica rispettivamente alle pressioni di perfusione di 100 e 75 mmHg rimanendo costante la frequenza cardiaca.¹¹⁷

Il meccanismo può essere ulteriormente compreso se si considera cosa accade in presenza di stenosi coronariche, quando cioè aumenta la resistenza al flusso. In tale circostanza il meccanismo autoregolativo si attiva cercando di evitare la riduzione del flusso almeno in condizioni basali. Grazie ad una parziale vasodilatazione arteriolare. Questo però diminuisce la riserva coronarica cioè il flusso massimo ottenibile con una vasodilatazione massimale. La sua riduzione è però da imputarsi anche al rilascio di fattori vasocostrittivi liberati dalle piastrine in presenza del danno endoteliale.

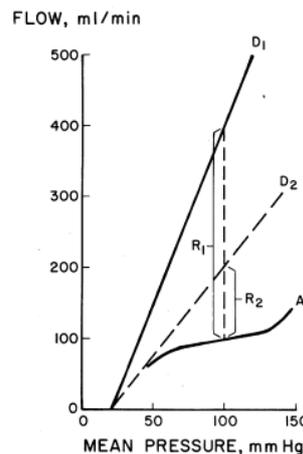


Figura 16: Curva A relazione tra pressione di perfusione e flusso coronarico in un cuore normale durante il meccanismo di autoregolazione. Curva D1 medesima relazione ma durante vasodilatazione massimale. Curva D2 medesima relazione durante la vasodilatazione in presenza di stenosi coronariche critiche. R1 rappresenta la riserva coronarica in assenza di stenosi coronariche mentre R2 rappresenta la riserva coronarica in presenza di stenosi coronariche critiche. R2 risulta minore di R1 a parità di pressione di perfusione.¹¹⁷

Autoregolazione metabolica

Un aumento del consumo di ossigeno, secondario ad un aumento della frequenza cardiaca, della contrattilità o dello stress di parete, determina un incremento del flusso coronarico.

¹¹⁸ Gli effetti del consumo di ossigeno sulle resistenze coronariche - cioè l'autoregolazione metabolica – sono finalizzati a mantenere il bilancio metabolico tissutale adattando il flusso alla domanda e sono mediati prevalentemente dall'adenosina rilasciata dalle cellule miocardiche nell'interstizio. È stata dimostrata una relazione diretta fra aumento delle richieste metaboliche miocardiche, incremento del flusso coronarico e liberazione interstiziale di adenosina. L'adenosina va pertanto considerata il mediatore dell'autoregolazione metabolica. ¹¹⁹

Autoregolazione miogenica

Con il termine di autoregolazione miogenica, ci si riferisce alle variazioni del tono della parete arteriolare in risposta alle variazioni della pressione endovasale. Questo meccanismo è finalizzato a mantenere costante il flusso entro un ampio range di variazione della pressione di perfusione ed è più evidente nel subepicardio che nel subendocardio che quindi risulta più sensibile alle variazioni della pressione di perfusione. Grazie all'autoregolazione miogenica il calibro delle arterie (<100 μm) varia al variare della pressione intravascolare e quindi della tensione di parete (*stretch stress*), allo scopo di mantenere una pressione di perfusione costante. ¹²⁰ Tale meccanismo sembra operare attraverso l'attivazione di canali ionici del potassio delle cellule muscolari lisce vascolari, che rispondono alle variazioni della tensione di parete ¹²¹. Può essere anche modulata dall'ossido nitrico (*shear stress*) e interferire con la vasodilatazione metabolica ¹²².

1.7.1.2 Regolazione neurovegetativa

Il controllo neurovegetativo delle resistenze microvascolari, sia simpatico sia parasimpatico, ha effetti: uno diretto e uno indiretto. Il tono simpatico mediante l'attivazione dei β_1 recettori, aumenta il consumo di ossigeno e innesca una vasodilatazione metabolica. D'altro canto per effetto diretto sui recettori α , si ottiene una vasocostrizione, prevalentemente subepicardica, che può comportare un incremento sino al 20-30% delle resistenze a livello subepicardico con l'intento di limitare la vasodilatazione metabolica e di garantire una distribuzione più omogenea del flusso transmurale ¹²³⁻¹²⁴. Analogamente l'attivazione colinergica ha come effetto indiretto la riduzione del consumo miocardico di ossigeno (bradicardia) e della compressione

extravascolare (inotropismo negativo) ¹²⁵. L'effetto diretto, invece, è endotelio-dipendente: è stato infatti dimostrato che l'inibizione della sintesi endoteliale di ossido nitrico (NO) sopprime la vasodilatazione riflessa colinergica ¹²⁶.

1.7.1.3 Regolazione umorale

Numerose sono le sostanze implicate nel controllo umorale delle resistenze coronariche microvascolari e si distinguono in circolanti, non circolanti e di derivazione endoteliale.

Fra le *circolanti* abbiamo le catecolamine, la vasopressina ¹²⁷, l'angiotensina II ¹²⁸ ad effetto vasocostrittore e il fattore natriuretico atriale ¹²⁹ ad effetto vasodilatatore.

Fra i *non circolanti* si collocano i derivati dell'acido arachidonico, come la prostaciclina ad effetto vasodilatatore e il trombossano A2 ad effetto vasocostrittore ¹³⁰.

Fra i *fattori di origine endoteliale* vi sono l'ossido nitrico ¹³¹ e l'EDHF ¹³², ad azione vasodilatante e l'endotelina ¹³³ ad azione vasocostrittrice.

Va sottolineata, infine, l'importanza dei fattori endoteliali nel controllo del tono coronarico microvascolare. Esiste infatti una produzione costante di ossido nitrico già in condizioni basali, per effetto di fattori fisici (*shear stress*) o neuroumorali (Figura n. 17) ¹³⁴⁻¹³⁵. Il controllo endoteliale modula l'autoregolazione, il tono miogenico e gli effetti della stimolazione neurovegetativa. Inoltre, l'inibizione dell'ossido nitrico comporta un incremento delle resistenze vascolari coronariche, a conferma di un tono vasodilatatore di base NO-dipendente ¹³⁶⁻¹³⁷.

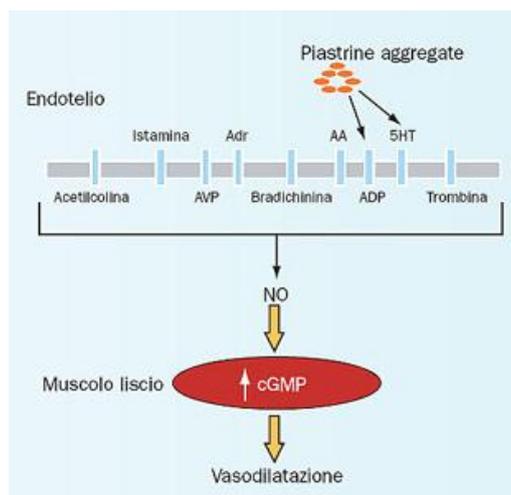


Figura 17: La vasodilatazione endotelio-dipendente rappresenta l'effetto finale dell'azione di numerose sostanze che aumentano la produzione endoteliale di ossido nitrico e, a livello del muscolo liscio, la produzione di GMP-ciclico con conseguente riduzione delle resistenze microvascolari.

1.7.2 La Riserva coronarica

Già nei paragrafi precedenti si è definito cosa si intenda per Riserva coronarica e come essa dipenda fondamentalmente dalla funzione di quella parte del circolo dove risiede la più gran parte delle resistenze vascolari ovvero il microcircolo.

Si rivendano ora i grafici precedenti nei quale si evidenzia come la capacità di vasodilatazione massimale del circolo coronarico (fisiologica o indotta) diminuisca in alcune condizioni come le stenosi coronariche, la tachicardia, l'aumento delle pressioni telediastoliche del ventricolo sinistro o ancora un marcato aumento della contrattilità miocardica. In queste condizioni, espressione di diversa forma di patologia cardiaca, la riserva coronarica data ora dalla linea R2 della figura n. 16 è ridotta per ogni pressione di perfusione coronarica sebbene il flusso coronarico rimanga immutato. Ad eccezione della condizione legata a stenosi coronariche allora questa diminuzione della riserva coronarica non è legata ad una diminuzione dell'area di sezione totale del circolo coronarico che rimane immutata ma ad altri meccanismi che alterano la capacità funzionale di vasodilatazione del microcircolo.

La riserva coronarica può diminuire altresì anche quando, rimanendo invariata la capacità di vasodilatazione coronarica massimale, il flusso coronarico basale sia più elevato come mostrato nella figura n. 18. Condizioni di questo tipo sono l'anemia, l'ipertrofia ventricolare o ancora un'aumentata contrattilità cardiaca (quest'ultima tuttavia tende a diminuire anche la capacità di vasodilatazione massimale).

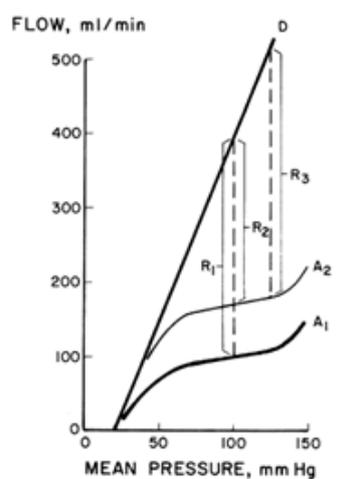


Figura 18: Curva A1 relazione tra pressione di perfusione e flusso coronarico in un cuore normale durante il meccanismo di autoregolazione. Curva A2 condizione di aumentato flusso coronarico basale. Retta D medesima relazione ma durante vasodilatazione massimale. R1 rappresenta la riserva coronarica se il flusso basale coronarico non fosse già aumentato. R2 rappresenta la riserva coronarica in presenza di un aumentato flusso coronarico basale. ¹¹⁷

1.7.2.1 Misura della riserva coronarica

La riserva coronarica può dunque essere misurata con varie metodiche, le quali devono essere in grado di misurare il flusso coronarico in diversi momenti: basale e dopo essere riusciti ad ottenere una vasodilatazione massimale data dall'abolizione di ogni forma di autoregolazione del circolo coronarico cosicché, in ogni momento, il flusso sia dipendente esclusivamente dalla pressione di perfusione.

Già a partire dagli anni '80 si sono utilizzati dei misuratori di flusso coronarico. Questi tuttavia dovevano essere posizionati per via chirurgica ¹³⁸, successivamente altre metodiche più o meno invasive sono state utilizzate (termodiluizione, tecniche di medicina nucleare, diffusione di gas inerti, risonanza magnetica cardiaca ed altri ancora); metodiche per lo più complesse e da potersi utilizzare quasi esclusivamente a scopi di ricerca perchè difficilmente trasferibili nella pratica clinica ¹³⁹.

Più recentemente si è introdotto lo studio del flusso coronarico attraverso l'ecocolordoppler cardiaco ¹⁴⁰, una tecnica totalmente non invasiva e facilmente ottenibile in ambulatorio od al letto del paziente.

Alla base di tutte le metodiche vi deve essere comunque la possibilità di ottenere una vasodilatazione massimale del circolo coronarico. Difficile è essere sicuri di aver raggiunto questa condizione. Con le tecniche invasive si può ottenere questo occludendo una coronaria per un periodo di alcuni secondi. Vari studi sperimentali hanno dimostrato, già nel passato, che il picco di flusso ottenibile dopo un'occlusione coronarica di alcuni secondi è simile a quello ottenibile mediante l'infusione di agenti vasodilatatori come il dipiridamolo ¹⁴¹, l'adenosina ¹⁴², l'ATP o la papaverina ¹⁴³. Va tuttavia rilevato, facendo riferimento alle figure precedenti, che questi agenti determinano anche sia una variazione della pressione di perfusione coronarica sia una variazione della frequenza cardiaca, che sono anch'essi agenti determinanti della riserva coronarica.

Di particolare interesse è citare uno studio sperimentale sui cani di O'Keefe ¹⁴⁴, che indagava il flusso coronarico e le sue variazioni. In tale studio già nel 1978 si era evidenziato che la velocità massimale di flusso coronarico tendeva a ridursi al crescere del peso corporeo dell'animale. Un dato che abbiamo traslato ed affinato nel presente studio.

1.7.2.2 Meccanismi d'azione dell'adenosina ¹⁴⁵

L'adenosina è un nucleoside purinico, identificato nel miocardio nel 1929 con diversi effetti:

- sulla frequenza, con attività cronotropa negativa sia sul nodo senoatriale sia sul nodo atrio-ventricolare sia sui miocardiociti atriali mediante l'attivazione del recettore A₁, che aumenta il periodo di refrattarietà;
- sulla contrattilità operando come agente inotropo negativo con attività anti-adrenergica conseguente all'attivazione dei recettori A₁,
- sul flusso coronarico determinando una vasodilatazione *diretta* delle arteriole agendo sulle cellule muscolari lisce della parete vasale mediante il recettore A_{2A}, l'adenilato ciclasi ed i canali del potassio Ca-attivati ed una vasodilatazione *indiretta* inibendo il rilascio presinaptico dai nervi simpatici della norepinefrina.

Da rilevare infine altri effetti importanti come l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e l'inibizione dell'adesione leucocitaria alla parete vasale.

L'azione dell'adenosina avviene in seguito al suo legame o con i recettori A₁, che sono accoppiati ad una proteina Gi/o, la cui attivazione comporta un decremento del cAMP, o con i recettori A_{2A} (accoppiati ad una proteina Gs) che mediano un aumento del cAMP, dovuto all'attivazione dell'adenilato ciclasi. L'attività del recettore A₂ dell'adenosina può essere inibita dalle sostanze xantiniche come caffeina o teofillina. ¹⁴⁶

L'adenosina endogena

Sul piano fisiologico l'adenosina è un autacoide endogeno rilasciato in seguito all'aumento della Fc o della funzione ventricolare durante l'attivazione simpatica. L'adenosina, catabolita dell'ATP, non è tuttavia prodotta solo dai miocardiociti ma continuamente anche a livello endoteliale ed in alcuni siti extracellulari.

Indubbiamente è un modulatore della regolazione metabolica del flusso coronarico ma non esclusivo essendo in questo senso attivi anche l'Ossido Nitrico, l'attivazione dei canali potassici ATP dipendenti ed altri meccanismi ancora.

Nella fase ripercussiva dopo un periodo di ischemia l'adenosina è un meccanismo di cardioprotezione mediante l'attivazione dei recettori A₁, A_{2B} e A₃. Essa infatti vasodilata il territorio a valle della zona ischemica contrastando l'effetto paradossale dell'ischemia prolungata che comporta una vasocostrizione del territorio sede di ipoperfusione, al fine di

ridurre l'attività metabolica; stato che se inizialmente risulta essere protettivo quando protratto accentua il danno ischemico.

Ancora l'adenosina è coinvolta nella mediazione del dolore toracico durante ischemia miocardica, prova ne è il dolore toracico provato dai soggetti sani sottoposti ad infusione di adenosina ad esempio durante studio della riserva coronarica.

Infine è stato dimostrato un ruolo attenuativo dell'adenosina sullo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare.

L'adenosina esogena

La somministrazione di adenosina esogena viene dunque utilizzata in diagnostica per lo studio della riserva coronarica.

A livello coronarico l'adenosina provoca una vasodilatazione del microcircolo coronarico, dose dipendente, solo fino a dosaggi di 16 μg in bolo o di 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in infusione continua intracoronarica; oltre tali dosaggio non si hanno ulteriori modifiche né della velocità di picco del flusso coronarico, né della pressione arteriosa sistemica e quindi di quella di perfusione coronarica, né si verifica un ulteriore aumento riflesso della Fc. Si raggiunge cioè uno stato stazionario in cui tutti i fattori maggiormente influenzanti l'autoregolazione del flusso coronarico rimangono stabili. In queste condizioni ad agire è solo l'adenosina che causa un annullamento del tono vasale di tipo massimale poiché ulteriori aumenti del suo dosaggio non alterano il picco di velocità di flusso (Figura n. 19)

¹⁴⁶

Gli stessi risultati si ottengono con l'infusione continua a livello venoso periferico ad un dosaggio di 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ¹⁴⁶, sia in soggetti con coronarie sane sia in soggetti con malattia coronarica. Il picco di flusso coronarico, che quindi riteniamo assoluto, a questi dosaggi infusivi viene raggiunto già dopo 84 ± 46 secondi dall'inizio dell'infusione (circa 2 minuti). Durante l'infusione periferica di adenosina più marcate sono le variazioni della pressione sistemica e della frequenza cardiaca rispetto all'infusione intracoronarica.



Figura 19: Effetti dell'infusione intracoronarica di adenosina a dosaggi crescenti confrontati con infusione di papaverina. Nelle prime due righe si vede il variare del picco di velocità del flusso coronarico, a livello dell'arteria interv. ant., fino al raggiungimento di un valore massimale oltre il quale non aumenta pur aumentando i dosaggi adenosinici. III e IV riga ci mostrano invece come la pressione sistemica (a livello aortico) e quella di perfusione (a livello intracoronarico) non subiscano significative variazioni all'aumentare dei dosaggi adenosinici.¹⁴⁶

1.7.2.3 Ecocardiografia color doppler transtoracica con adenosina¹⁴⁰

Il miglior sito campionabile del flusso coronarico è rappresentato dal tratto distale dell'arteria interventricolare o discendente anteriore, che può essere visualizzata con ecocardiografia color doppler transtoracica a paziente in decubito laterale sinistro. Una delle proiezioni utilizzabili è una due camere apicale modificata al fine di esplorare il solco interventricolare.

L'arteria si visualizza utilizzando il color doppler con un range di velocità compreso tra 12 e 16 cm/s.

La velocità del flusso ematico viene misurata con il doppler pulsato posizionato sul segnale colordoppler dell'arteria interventricolare anteriore¹⁴⁷⁻¹⁵¹.

Trattandosi di un rapporto, la Riserva Coronarica (CFR) non è particolarmente influenzata dall'angolo tra la direzione del doppler incidente e la direzione del flusso coronarico (se consideriamo che la sonda deve rimanere nella medesima posizione durante tutto l'esame), sebbene è opportuno che quest'angolo sia comunque inferiore a 40°. Utilizzando una proiezione due camere apicale modificata è possibile visualizzare anche l'arteria discendente posteriore mentre utilizzando una proiezione quattro camere apicale è possibile visualizzare la porzione distale dell'arteria circonflessa. Anche questi due siti possono essere utilizzati per misurare il flusso coronarico e la riserva.

Il pattern della velocità del flusso coronarico è bifasico con una predominanza della componente diastolica, che è quella utilizzata per la determinazione del picco di flusso basale e dopo infusione di vasodilatatori.^{140, 152-153}

La Riserva Coronarica è data semplicemente dal rapporto del picco di velocità del flusso coronarico durante vasodilatazione massiva rispetto al picco di flusso coronarico basale.

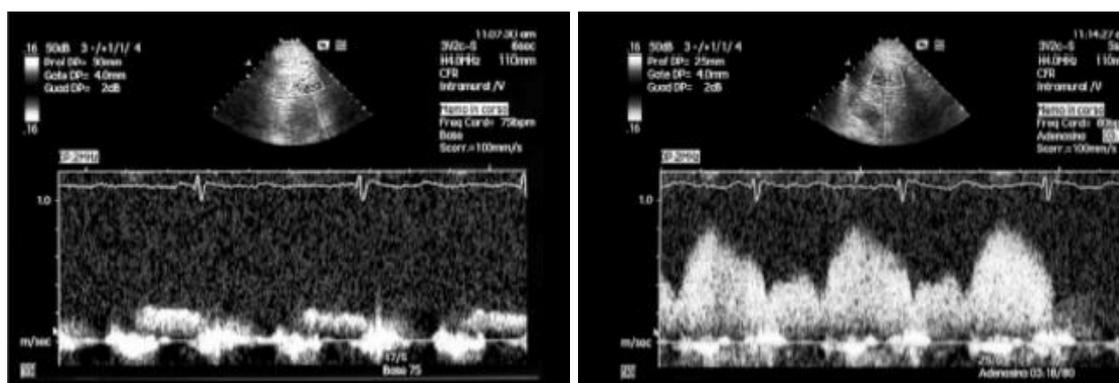


Figura 20: A sinistra visualizzazione del segnale doppler del flusso coronarico basale, a destra durante la fase iperemia.

Ovviamente è importante, come già sottolineato, che la sonda esploratrice rimanga nella stessa posizione sia in condizioni basali che durante la somministrazione dell'agente vasodilatatore.

Il tempo medio necessario per eseguire lo studio della riserva coronarica con metodica ecocardiografica transtoracica è di 10 – 15 minuti.

Per una corretta esecuzione dell'esame si può utilizzare una sonda ad alta frequenza (5-7 MHz)¹⁴⁷ utile per l'arteria interventricolare anteriore sebbene comunemente vengano utilizzate anche sonde a 3,5 MHz con la seconda armonica, eventualmente con l'uso di un contrasto¹⁴⁸. L'arteria interventricolare posteriore e la circonflessa, che risultano essere più profonde nel torace, possono essere visualizzate con una sonda a bassa frequenza¹⁵⁴.

I vasodilatatori coronarici

Il vasodilatatore maggiormente utilizzato è l'adenosina, che presenta alcuni vantaggi clinici come la rapidità d'azione e la brevissima emivita (10 sec)¹⁴⁶ ma soprattutto poiché agisce a livello del microcircolo, provocandone una vasodilatazione massimale ma non alterando in modo significativo il diametro delle arterie coronarie epicardiche¹⁵⁵. Ciò comporta che le variazioni relative della velocità del flusso coronarico possono essere

utilizzate come surrogato del flusso stesso (dato dal prodotto della velocità per l'area della sezione del vaso).^{152, 156}

L'adenosina presenta di fatto come unica controindicazione l'asma bronchiale, sebbene possa essere scarsamente tollerata dai probandi per i suoi effetti come il dolore toracico, l'iperventilazione e il flushing cutaneo al volto.

La dose infusiva normalmente utilizzata è di 0,14 mg/kg/min, per tre minuti, che può indurre una vasodilatazione non massimale solo in una minoranza di soggetti.¹⁴⁶

In alternativa all'adenosina si può utilizzare la dobutamina, che presenta tuttavia un meccanismo d'azione diverso.

Un effetto analogo invece ha il dipiridamolo ad alto dosaggio (0,84 mg/kg) ma la dose standard utilizzata è di 0,56 mg/kg, risultata meno efficace. Va inoltre tenuto conto della lunga durata d'azione di questo farmaco.¹⁵⁷

Lo studio della riserva coronarica con l'infusione di dobutamina e dipiridamolo presenta dal canto suo la possibilità di studiare meglio le variazioni eventuali della cinetica regionale del ventricolo sinistro.¹⁵⁸

Fattibilità e variabilità

La fattibilità dello studio della riserva coronarica con ecocardiografia-color-doppler transtoracica, a livello dell'arteria interventricolare anteriore, raggiunge il 90 % in mani esperte e quasi il 100 % utilizzando mezzi di contrasto intravenosi (come boli singoli o ripetuti di 0,1 ml di Sonovue), che rendano più marcato il segnale colordoppler del vaso coronarico indagato. La fattibilità scende al 54 – 86 % se ad essere indagata è l'arteria discendente posteriore.^{148, 149, 159-160}

La misura della riserva coronarica con metodica ecocardiografica è strettamente correlata con le misurazioni invasive intracoronariche.^{147-148, 159-161}

Anche la variabilità inter- ed intra-operatore è abbastanza bassa attestandosi entrambe intorno al 5 %.

Inoltre è stata dimostrata un'alta riproducibilità delle misure.^{149, 162-163}

Per lo studio della riserva coronarica con adenosina e metodica ecocardiografica non è necessario sospendere l'eventuale terapia beta-bloccante ma è necessario che il probando si astenga dal consumo di sostanze xantiniche nelle 24 ore precedenti e dal fumo di sigaretta almeno nelle 12 ore precedenti.^{152, 164-165}

Cut off

Il cut off al di sotto del quale è quasi certa la presenza di una stenosi coronarica critica, in presenza di cardiopatia ischemica, è stato dimostrato in più studi essere il valore di 2 con una sensibilità del 90 % ed una specificità del 93 % per l'arteria interventricolare anteriore.¹⁶⁶

Meno chiaro è il cut-off di normalità quando non sia presente una malattia delle coronarie epicardiche; risultando comunque ridotta la riserva coronarica in molte altre condizioni in ragione di una patologia del microcircolo, posta l'assenza di malattia delle coronarie epicardiche.^{153, 167}

L'età è un fattore di per sé riducente la riserva coronarica poiché aumenta il flusso coronarico basale senza tuttavia che venga modificata la capacità di vasodilatazione massimale.¹⁶⁸ Per esempio la riserva coronarica in una popolazione di atleti allenati è di $5,9 \pm 1$,¹⁶⁹ si riduce a $4,5 \pm 0,9$ in giovani maschi sani con età media di 26 anni¹⁶⁴ e si riduce ulteriormente a $3,3 \pm 0,4$ in una popolazione con età media di 66 anni.¹⁷⁰

In altre condizioni transitorie come la sindrome di tako-tsubo, nella quale si verifica un infarto miocardico con depressione della funzione sistolica ventricolare associata e dovuta ad ampie aree di alterazione della cinetica regionale, anche la riserva coronarica è solo temporaneamente ridotta.¹⁷¹

Il fumo di sigaretta riduce sensibilmente la riserva coronarica: in giovani sani ma fumatori il fumo di sigaretta prima dell'esame ha comportato, nello stesso individuo, una riduzione della riserva coronarica in media da $3,6 \pm 0,6$ a $2,8 \pm 0,7$; ecco la ragione per la quale ai probandi viene prescritta l'astensione dal fumo di sigaretta almeno nelle 12 ore precedenti l'esecuzione dell'esame.¹⁶⁵

Interessante infine è la riduzione della riserva coronarica misurata in soggetti con angina pectoris a coronarie angiograficamente sane comparati ad un gruppo di controlli sani. Ciò non solo suggerisce ma dimostra che in questi soggetti la riduzione della riserva coronarica è ancora una volta da imputarsi ad una patologia del microcircolo coronarico.¹⁷²

Allo stato delle attuali conoscenze l'Ecocolordopplerecografiografia con adenosina può dunque essere utilizzata in diversi contesti clinici:¹⁴⁰

per la misura della velocità del flusso coronarico

per la diagnosi di avvenuta riperfusione in fase acuta di un infarto,

per la valutazione del fenomeno di no-reflow dopo rivascolarizzazione coronarica,
per la diagnosi di una stenosi coronarica severa,
per la valutazione dell'inversione di flusso a valle di un'occlusione coronarica,
per la valutazione dell'efficacia di una contropulsazione aortica,
per la valutazione di funzionalità di un by-pass aorto-coronarico,
per studiare la fisiologia e la fisiopatologia di varie condizioni,

per misurare la Riserva Coronarica

per la diagnosi di stenosi coronariche critiche quando la riserva coronarica risulta < 2 (sensibilità 89 % e specificità 93 % per l'Interventricolare anteriore e rispettivamente 88 % e 90 % per l'interventricolare posteriore),
nel follow-up dopo angioplastica coronarica,¹⁸⁰
per la valutazione di stenosi coronariche moderate all'angiografia,
per la valutazione di vitalità e la valutazione della probabilità di ripresa della funzione ventricolare sinistra dopo un infarto miocardio acuto,
per la valutazione del microcircolo coronarico:

con ipertensione arteriosa,

in cardiomiopatie,

in valvulopatie,

dopo avvio o modifica di terapie,

a scopo prognostico in cardiomiopatie dilatative, nei trapianti cardiaci^{162,}

¹⁷³ e nella malattia coronarica.

Con particolare riguardo alla capacità di stratificazione prognostica è da rilevare come un valore di riserva coronarica < 2 ottenuto con riserva coronarica dipiridamolo si sia dimostrato essere un fattore indipendente di out-come negativo in soggetti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica.¹⁷⁴ Analogamente una riserva coronarica adenosina < 2,6 è risultata essere un predittore di eventi avversi cardiovascolari nei soggetti sottoposti a trapianto cardiaco.¹⁶²

1.7.2.4 Riserva coronarica patologica in assenza di malattia delle coronarie epicardiche

Nei paragrafi precedenti abbiamo evidenziato come lo studio delle riserva coronarica abbia dimostrato che questa può essere ridotta anche in assenza di malattia critica delle arterie epicardiche andando così ad individuare una disfunzione del microcircolo, i cui determinanti sono oggi conosciuti solo in parte.

L'ipotesi infiammatoria (immunomediata o no) appare essere la più probabile come dimostrano studi diversi.¹⁷⁵⁻¹⁷⁶

Uno studio condotto su 29 soggetti cardiotrapiantati ha dimostrato che la riserva coronarica era sensibilmente ridotta in quelli che presentavano un infiltrato infiammatorio più rappresentato alla biopsia endomiocardica.^{165,177}

Ciò è da imputarsi al coinvolgimento delle diramazioni intramiocardiche del circolo coronarico nella malattia infiammatoria con conseguente danno endoteliale. Analoghi risultati sono stati dimostrati sperimentalmente in topi affetti da miocardite da coxsackievirus.

In alcune condizioni come dopo il trapianto cardiaco una ridotta riserva coronarica adenosina si è rivelata essere un predittore di sviluppo della Vasculopatia Coronarica del Trapiantato. Questa può essere diagnosticata con la riserva coronarica, quando ridotta, in assenza di alterazioni maggiori evidenziabili all'angiografia coronarica ma in presenza di un inspessimento intimale (visualizzabile soltanto con metodiche più sofisticate ed invasive come l'IVUS intra-coronarico)¹⁷³, espressione di un danno microvascolare.

Analogamente la riserva coronarica si è dimostrata significativamente ed indipendentemente ridotta in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco senza evidenza di vasculopatia del graft ma con severo indice di rigetto, compatibile dunque con una diffusa flogosi interstiziale a livello miocardico con conseguente danno della funzione endoteliale del microcircolo.¹⁷⁸ In questi pazienti è stato possibile misurare nel seno coronarico, ovvero nel sangue refluo del circolo coronarico, una concentrazione più elevata di fattori proinfiammatori come il TNF α , l'IL 6 e i nitriti. I soggetti trapiantati con riserva coronarica precocemente ridotta svilupperanno più precocemente la vasculopatia del graft.
179

Ciò dimostra come l'esame riserva coronarica adenosina, ad esempio nel contesto dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, si è dimostrato essere un esame semplice, facilmente ottenibile, oggettivo e non invasivo con un alto valore di evidenziare la presenza di una malattia coronarica ancora in fase iniziale verosimilmente da imputarsi ad alterazioni ancora localizzate solo a livello del microcircolo e di predire così l'out-come dei pazienti.

1.8. Disfunzione ventricolare diastolica ^{M2, M3}

Per diastole si intende il periodo di *riempimento ventricolare* che si può suddividere in quattro distinte fasi temporali:

- rilasciamento isometrico,
- riempimento rapido (misurato dall'onda E del doppler ecocardiografico),
- la diastasi,
- riempimento telediastolico.

Il riempimento ventricolare dipende da più fattori:

- il ritorno elastico,
- il rilasciamento ventricolare energia-dipendente,
- compliance,
- pressione atriale.

Il riempimento ventricolare è influenzato quindi dal pre-carico, dal tempo di rilasciamento diastolico, dalla tensione di parete e dalla contrattilità. Un aumento delle pressioni di riempimento dei ventricoli, legato ad una aumentata rigidità di parete, determina la *disfunzione diastolica*.

Tale disfunzione può essere *conseguenza* di una disfunzione sistolica, può essere compresente (*mista*) o può essere *isolata* come in alcune condizioni patologiche come l'ipertensione arteriosa associata o meno ad ipertrofia ventricolare, l'età avanzata, la cardiomiopatia ipertrofica, le cardiomiopatie restrittive, la pericardite costrittiva, lo stato infiammatorio cronico conseguente a diverse condizioni sistemiche ed infine l'obesità. Da sola la disfunzione diastolica è causa del 30 – 40 % degli scompensi cardiaci cronici.

Nelle fasi precoci ma non solo tale disfunzione può essere asintomatica pur costituendo un indice di prognosi sfavorevole.

Il *ritardato rilasciamento* identifica pazienti con cardiopatia in uno stadio precoce. Una terapia appropriata può dunque frenare la progressione della disfunzione diastolica così come la compromissione funzionale.

Il pattern transmitralico pseudo-normale è associato ad una ridotta compliance ventricolare e ad un incremento delle pressioni di riempimento per cui l'ecocardiografia gioca anche un ruolo importante nell'identificazione delle cause reversibili.

Il pattern transmitralico restrittivo identifica una disfunzione diastolica avanzata con una scarsa prognosi indipendentemente dalle cause sottostanti, qui l'ecocardiografia può essere utile nel valutare la risposta alla terapia.

La disfunzione diastolica non può essere diagnosticata clinicamente ma solamente attraverso l'utilizzo di metodiche di ecocolor Doppler cardiaco talune semplici ed altre di maggiore sofisticazione: tra le prime vi è lo studio del Doppler pulsato a livello transmitralico e delle vene polmonari essenzialmente mentre tra i secondi vi è il doppler tissutale.

Le metodiche ecocardiografiche non sono invasive e possono essere facilmente riproposte per un adeguato follow-up a basso costo e facilmente praticabile.

1.8.1 Doppler pulsato transmitralico

In un soggetto sano il rapporto tra la velocità transmitralica protodiastolica (onda E, misurata al doppler transmitralico pulsato) e la velocità transmitralica di riempimento atriale (onda A) ovvero il comune rapporto E/A è maggiore di 1. Così come il tempo di decelerazione è breve (DT) < 240 ms.

Quando pertanto si riscontra un rapporto $E / A < 1$ con un DT comunque > a 240 ms si parlerà di *alterato rilasciamento diastolica*.

La determinazione del solo rapporto E/A talvolta non è sufficiente per slatentizzare una disfunzione diastolica, vi sono infatti casi di *pseudonormalizzazione* del rapporto E/A. Ovvero casi in cui pur essendo tale rapporto > 1 e quindi normale, la funzione diastolica è alterata. Nelle condizioni di ridotta compliance ventricolare e di aumento delle pressioni telediastoliche si verifica un incremento della pressione atriale sinistra necessario per il mantenimento del gradiente transvalvolare mitralico. Ciò ristabilisce un pattern di riempimento diastolico normale con $E > A$. In queste condizioni sono caratteristici tuttavia una velocità E particolarmente elevata, una velocità A particolarmente ridotta ed un DT breve compreso tra 160 – 240 ms. Questo pattern indica una disfunzione diastolica addirittura moderata.

Un ulteriore pattern di disfunzione diastolica è detto *restrittivo*. In questo caso si ha una severa disfunzione diastolica con elevate pressioni di riempimento telediastolico ventricolare.

Anche in questo caso la velocità dell'onda E è elevata mentre bassa è la velocità dell'onda A con un rapporto $E/A >$ addirittura di 1,5 mentre il DT presenta una durata particolarmente ridotta ovvero inferiore a 160 ms.

La metodica del doppler pulsato transmitralico presenta evidenti limiti poiché le velocità dipendono dalla frequenza cardiaca, dalle condizioni di carico, dalle proprietà elastiche del ventricolo e dalla pressione di riempimento atriale. Inoltre in condizioni di tachicardia o di blocco atrio ventricolare di I grado le onde E ed A possono essere fuse impedendo la valutazione del pattern di riempimento ventricolare. In presenza di tachiaritmia atriale da fibrillazione o flutter manca l'onda di riempimento atriale. Ancora un'importante reflusso mitralico può causare una morfologia di tipo pseudonormale.

Per migliorare la sensibilità di misura si potrà allora ricorrere alla valutazione del doppler pulsato per la determinazione del pattern di flusso nelle vene polmonari posizionando il volume campione 1 cm all'interno di una delle vene polmonari.

1.8.2 Doppler tissutale

Con il doppler tissutale (TDI) si possono misurare le velocità "miocardiche" (ovvero la velocità di contrazione e rilasciamento del miocardio) a livello della base del cuore (setto, parete laterale, ventricolo destro). Il TDI in queste aree permette di misurare la velocità sistolica (s), quella proto-diastolica (E') e quella telediastolica (A').

Caratteristica interessante del TDI è che è relativamente indipendente dalle condizioni di carico e risulta superiore ai soli indici di flusso transmitralico nella valutazione della disfunzione diastolica ventricolare.

Valori normali di S dei segmenti basali sono generalmente > 10 cm/s.

L'onda E' correla con la velocità di cambiamento dell'asse lungo del ventricolo sinistro durante il riempimento rapido, dando informazioni sul rilasciamento ventricolare sinistro.

Le velocità E' diminuiscono con l'età, l'ipertrofia ventricolare sinistra ed in generale quando è presente una disfunzione diastolica.

Normalmente il rapporto E'/A' mitralico > 1 .

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo di questa ricerca clinica è stato valutare la riserva coronarica e i suoi determinanti, con una metodica non invasiva, in un gruppo di individui obesi, senza complicanze cardiovascolari note, al fine di evidenziare eventuali alterazioni della funzione microcircolatoria coronarica, in fase ancora subclinica.

Dimostrare conseguentemente l'ipotesi che non la generalità della popolazione obesa presenti un uguale rischio di sviluppare disfunzione del microcircolo coronarico ma che questo rischio sia legato all'ipotesi di un organo adiposo disfunzionante, clinicamente misurabile, nel quale prevalga la produzione di citochine pro-infiammatorie, tali da determinare uno stato infiammatorio sistemico cronico, subclinico.

3. MATERIALI E METODI

3.1 PAZIENTI DELLO STUDIO

Tra il settembre 2008 ed il luglio 2010, abbiamo esaminato 86 pazienti (24 (27 %) maschi, 62 (73 %) femmine) rivoltisi consecutivamente e spontaneamente al Centro per il trattamento dell'obesità della Clinica Medica III dell'Azienda Ospedale Università di Padova e 48 controlli non obesi scelti per confrontabilità di sesso, età e fattori di rischio.

Tutti i soggetti esaminati sono stati sottoposti ad una duplice valutazione:

- internistica presso la Clinica Medica III dell'Azienda Ospedale Università di Padova,
- cardiologica presso la Clinica Cardiologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova per quanto riguarda l'Ecocardiografia-color-doppler transtoracica con adenosina e presso la Radiologia della Casa di Cura di "Abano Terme" per quanto riguarda l'eventuale esecuzione di AngioTAC coronarica.

3.2 VALUTAZIONE INTERNISTICA

La valutazione internistica, espletata in regime ambulatoriale, ha comportato:

- una **valutazione anamnestic / clinico / antropometrica**: raccolta anamnesi completa, terapie farmacologiche eventuali, misurazione della pressione arteriosa, del peso, dell'altezza, della circonferenza vita e calcolo del BMI;
- una **valutazione bioumorale** (*marcatori di rischio cardiovascolare / indici metabolici*): emocromo con formula leucocitaria, ionemia, curva da carico di glucosio con dosaggio della glicemia, dell'insulinemia e del c-peptide, leptinemia, Proteina C reattiva ad alta sensibilità, Colesterolemia totale, LDL, HDL, trigliceridemia, Lp (a), APO A, APO B, Acido Urico, creatininemia, AST, ALT, **IL 6, TNF α , Adiponectina**;
- una **valutazione del dispendio energetico**: tramite l'utilizzo della calorimetria indiretta a circuito chiuso;^{M4}
- una **valutazione della composizione corporea**: mediante bioimpedenziometria.¹⁸¹

I dati raccolti relativi alla valutazione del dispendio energetico e alla composizione corporea non sono stati tuttavia utilizzati in questa fase di valutazione dello studio.

3.3 VALUTAZIONE CARDIOLOGICA

La valutazione cardiologica, anch'essa espletata in regime ambulatoriale presso la Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedale Università di Padova, ha comportato l'esecuzione di un ecocolordoppler cardiaco basale ove possibile e lo studio della riserva coronarica mediante metodica ecocardiografica con infusione di adenosina.

Quindi 17 dei 27 soggetti con Riserva Coronarica inferiore a 2,5, giudicata patologica, sono stati sottoposti ad AngioTAC coronarica presso la Casa di Cura di Abano Terme con esclusione in tutti i casi di una malattia coronarica critica.

Tutti i soggetti sono stati informati fin dal primo contatto dell'iter diagnostico e terapeutico, che veniva loro offerto.

3.3.1 Ecocolordoppler Cardiaco

Ove tecnicamente eseguibile i pazienti sono stati sottoposti ad un ecocolordoppler cardiaco transtoracico.

In particolare sono stati rilevati gli spessori del setto interventricolare e della parete posteriore, giudicati ipertrofici ove superiori a 11 mm.

Altresì è stata valutata la funzione diastolica mediante il doppler pulsato transmitralico e giudicata alterata ove il rapporto E / A fosse risultato inferiore a 1.

3.3.2 Studio della riserva coronarica mediante colordopplerecocardiografica con adenosina

Tutti i pazienti sono stati studiati con un ecocolor doppler cardiaco (Sequoia C256; Acuson, Mountain View, Calif) prima e durante infusione continua di adenosina.

La riserva coronarica è stata misurata nella porzione distale dell'arteria interventricolare anteriore visualizzata mediante una proiezione apicale due camere modificata o in alcuni casi mediante una proiezione parasternale asse-corto caudalizzata a livello della base del cuore (Figura n. 21).

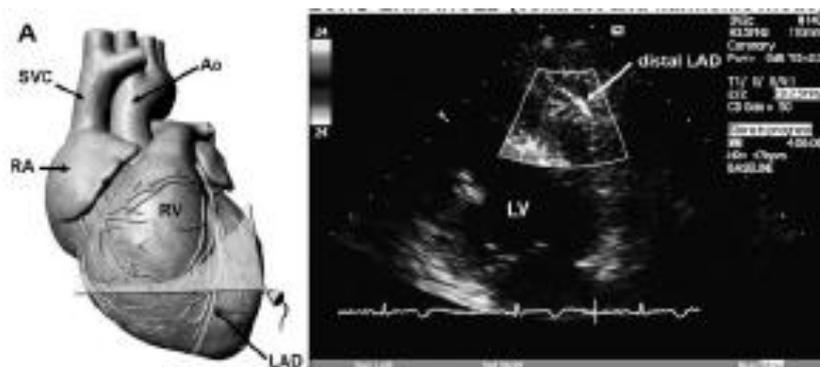


Figura 21: Visione del tratto distale dell'arteria discendente anteriore visualizzata con ecocolor-doppler da una proiezione due camere apicale modificata. ¹⁶²

Ove l'angolo tra il flusso coronarico ed il Doppler fosse stato $> 20^\circ$ questo veniva automaticamente corretto da un apposito software.

In soli due casi tra gli individui obesi, nei quali il segnale color doppler non era sufficientemente buono per una successiva campionatura con doppler pulsato, si è ricorsi alla somministrazione di un agente di contrasto (Levovist; Schering AG, Berlin, Germany) per via venosa prima e durante l'infusione intravenosa di adenosina, infuso ad una concentrazione di 300 mg / ml ad una velocità di 0,5 – 1 ml / min.

L'adenosina è stata infusa al dosaggio di 0,14 mg / Kg / min per 3 minuti consecutivi.

La terapia farmacologica cronica dei pazienti non è stata interrotta ma si sono proscritti l'assunzione di sostanze xantiniche nelle 24 ore precedenti ed il fumo di sigaretta almeno nelle 12 ore precedenti lo studio.

La riserva coronarica a livello dell'arteria interventricolare anteriore distale è stata calcolata come il rapporto tra il picco della velocità del flusso coronarico misurato durante la fase di iperemia ed il picco della velocità del flusso coronarico basale (Figura n. 22).

Nel presente studio per definire normale la Riserva Coronarica è stato fissato il cutoff di 2,5. Questo valore è stato fissato in accordo con dati di letteratura che ne hanno dimostrato un impatto sulla prognosi in pazienti efficacemente sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea. ¹⁸⁰

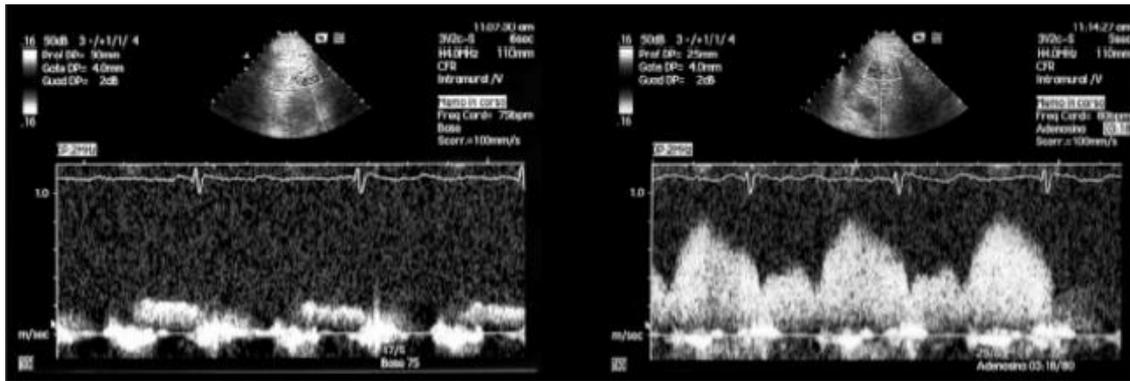


Figura 22: A sinistra il segnale doppler della velocità basale del flusso coronarico, a destra durante infusione di adenosina. ¹⁷⁸

L'esame è stato sufficientemente ben tollerato da tutti i pazienti; in un solo caso è stato necessario sospenderlo per la comparsa di un blocco atrio ventricolare transitorio di grado avanzato. Poiché l'esame è stato interrotto al primo minuto di infusione dell'adenosina risultando la riserva coronarica di 1,7, valore ritenuto sottostimato, il paziente è stato escluso dall'analisi.

Nessuno ha sviluppato ipotensione marcata (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg o diastolica < 40 mmHg) o segni ECGrafici di ischemia (> 0,1 mV di sottoslivellamento del tratto ST 80 msec dopo il punto "J").

3.4 ANALISI STATISTICA

Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software SPSS versione 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Le variabili in esame con distribuzione continua normale sono state espresse come valori medi \pm la deviazione standard mentre quelle con distribuzione non normale come mediana ed interquartili. Le variabili discrete sono state riassunte come frequenze o percentuali.

La distribuzione dei dati è stata analizzata con il test semplice di Kolmogorov-Smirnov.

La trasformazione logaritmica è stata utilizzata per ottenere una distribuzione normale delle variabili a distribuzione non normale.

Le variabili categoriche sono state comparate con il χ^2 o il test esatto di Fischer quando appropriati.

Le variabili continue sono state comparate con il 2-tailed paired o unpaired / test (per quelle a distribuzione normale) o con il Mann-Whitney U test o con il Wilcoxon test (per le variabili a distribuzione non normale).

Per le variabili a distribuzione non continua la comparazione è stata fatta tra quartili utilizzando il Kruskal-Wallis test.

Per le correlazioni bivariate della riserva coronarica con le condizioni cliniche si è fatto ricorso al coefficiente di Pearson (r).

Si sono effettuate analisi di regressione lineare univariata e multivariata tra la riserva coronarica e i parametri clinici e laboratoristici.

Un'analisi di regressione logistica multivariata è stata utilizzata per esaminare il ruolo delle caratteristiche di base nel predire una riserva coronarica $\leq 2,5$.

Le caratteristiche di base della popolazione sono state scelte all'interno del modello multivariato sulla base del loro potere discriminante tra bassa ed alta riserva coronarica così come quelle che all'associazione univariata con una riserva coronarica $\leq 2,5$ risultavano avere una $p < 0,1$.

Una combinazione delle procedure di selezione in avanti ed indietro è stata utilizzata per scegliere il miglior modello di predizione indipendente. Questo è stato poi forzato con possibili fattori confondenti, incluso l'uso di farmaci, all'interno del modello e se ne è determinato l'effetto sulla relazione di interesse. La capacità predittiva del modello finale è stata quantificata utilizzando il C-Index (area sotto la curva ROC) e l'Hosmer-Lemeshow statistic.

La riproducibilità intra- ed inter- osservatore delle misure della riserva coronarica è stata valutata con un'analisi di regressione lineare ed espressa come correlazione dei coefficienti (r) con l'errore standard di stima (SEE) e mediante l'intraclass correlation coefficient (ICC). La riproducibilità è considerata soddisfacente se l'ICC è compreso tra 0,81 e 1. La riproducibilità intra- ed inter- osservatore è stata calcolata su tutti gli 86 pazienti. La significatività statistica è stata accettata se l'ipotesi nulla poteva essere rigettata con $p < 0,05$.

4. RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE DI BASE DELLA POPOLAZIONE STUDIATA

La tabella n. 8 descrive le caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche della popolazione oggetto del presente studio, confrontando il gruppo dei soggetti obesi con quello dei controlli sani scelti per confrontabilità di età, sesso e fattori di rischio.

Come atteso per una popolazione di obesi che si approcci spontaneamente ad un centro per il trattamento dell'obesità il 72 % è costituito da donne. Il gruppo è giovane con età media di 44 ± 12 anni e si compone di obesi severi con un BMI medio superiore a $40 \text{ kg} / \text{m}^2$ (41 ± 8) con una circonferenza vita media di 119 ± 15 cm (si tenga presente che una donna occidentale si definisce obesa a partire da una circonferenza vita > 88 cm).

Gli obesi del gruppo presentano poi un pattern metabolico, prevalentemente legato al metabolismo del glucosio, significativamente più sfavorevole rispetto ai controlli con valori medi più elevati, sebbene non necessariamente patologici, di trigliceridemia, glicemia, insulinemia, HOMA (Homeostasis Model Assessment-insulin resistance). I valori di colesterolemia totale, LDL, HDL sono risultati invece sovrapponibili tra obesi e controlli come atteso dalla confrontabilità sui fattori di rischio.

Di rilievo e significatività ancora più marcati è il pattern pro-infiammatorio nei soggetti obesi rispetto ai normopeso espresso dai livelli plasmatici sistemici medi più elevati delle adipocitochine pro-infiammatori IL 6 e TNF α e della hsPCR.

Non è stato ancora possibile dosare l'adiponectinemia nel gruppo dei controlli ma il valore medio riscontrato nei soggetti obesi di $3,55 \text{ } \mu\text{g/ml}$ può essere confrontato con il range di normalità accettato $2-17 \text{ } \mu\text{g/ml}$, confronto dal quale emerge che i valori di adiponectinemia, seppure nel range di normalità, risultato sensibilmente più vicini al limite inferiore.

Sul piano ecocardiografico i soggetti obesi dimostrano una maggiore massa miocardica con più frequente disfunzione diastolica.

Il dato interessante è che i valori medi della riserva coronarica tra i soggetti obesi e quelli normopeso non sono significativamente diversi ma tra gli obesi vi è una percentuale significativamente maggiore di soggetti con riserva coronarica patologica, quasi un terzo (31,4 %, OR 1,6 intervallo di confidenza 1,3 – 2).

	Controlli (n=48)	Obesi (n=86)	p
Body Mass Index, kg/m²	23 ± 1	41 ± 8	<0.0001
Circonferenza Vita, cm	72 ± 3	119 ± 15	<0.0001
Indice Vita / Fianchi	0.75 ± 0.1	0.93 ± 0.09	<0.0001
Età, anni	43 ± 10	44 ± 12	0.6
F, n (%)	31 (65)	62 (72)	0.4
Colesterolemia totale, mg/dl	178 ± 35	210 ± 46	0.5
LDL, mg/dl	128 ± 20	133 ± 33	0.3
HDL, mg/dl	49 ± 9	47 ± 13	0.7
Trigliceridemia, mg/dl	98 ± 41	137 ± 71	<0.05
Glicemia, mg/dl	88 ± 14	98 ± 13	<0.05
Insulinemia, µUI/ml	9 (5-13)	14 (9-20)	<0.001
HOMA index	1.4 (1-2)	3.44 (1.8-5.3)	<0.001
hsCRP, mg/l	0.7 (0.4-0.9)	5.7 (1.7-7.5)	<0.0001
Leptina, µg/ml	10.1 ± 2.1	27 ± 12	<0.0001
IL 6, pg/ml	1.1 (0.5-1.4)	3.8 (2.5-5)	<0.0001
TNF α, pg/ml	3.1 (2-6.3)	11.4 (9.9-13.9)	<0.0001
Adiponectina, µg/ml	2-17 normalità	3.55 (2.4-5.4)	
Fumatori, n (%)	12 (25)	19 (22)	0.6
Ipertesi, n (%)	20 (42)	40 (46)	0.3
Diabetici, n (%)	9 (18)	21 (24)	0.2
Ipercolesterolemici, n (%)	13 (28)	24 (28)	0.9
Framingham Risk Score	2 (1-6)	1 (1-6)	0.8
Diametro Tele-Diastolic, mm	48 ± 5	45 ± 5	0.8
Diametro Tele-Sistolico, mm	26 ± 5	24 ± 2	0.7
Frazione di Eiezione del V. sx (%)	68 ± 5	66 ± 3	0.8
Spessore Setto Inter-Ventricolare, mm	10 ± 0.3	13 ± 0.1	0.03
Spessore Parete Posteriore, mm	10 ± 0.3	13 ± 0.3	0.03
Indice di Massa Ventr. sx, g/m²	87 ± 16	134 ± 27	<0.01
Disfunzione diastolica, n (%)	18 (37)	39 (45)	<0.01
Riserva Coronarica Media	3,3 ± 0,6	3,2 ± 1	0,4
Riserva Coronarica ≤ 2,5 (%)	2 (4,2)	27 (31,4)	< 0,0001

Tabella 8: caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche della popolazione oggetto dello studio. Dove non diversamente specificato i valori sono espressi come valore medio ± la deviazione standard o come mediana.

Legenda: HOMA = Homeostasis Model Assessment-insulin resistance; hsCRP = Proteina C reattiva ad alta sensibilità; IL 6 = Interleuchina 6; TNF α=Tumor necrosis factor-α.

4.2 STUDI DI CORRELAZIONE

Lo studio di correlazione ha dimostrato una correlazione inversa significativa ($p < 0,004$) della riserva coronarica con il BMI.

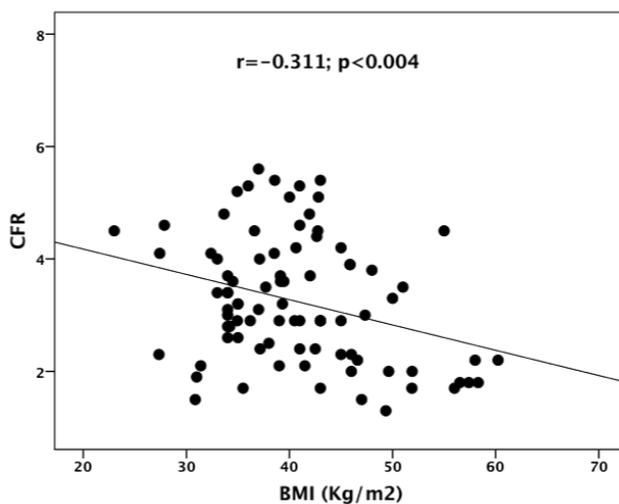


Figura 23: Correlazione BMI e riserva coronarica.

Analogamente è risultato correlando la riserva coronarica alle due adipocitochine infiammatorie TNF α ($p < 0,0001$) ed IL 6 ($p < 0,0001$) al crescere delle quali la riserva coronarica è progressivamente diminuita (Figure nn. 24 e 25).

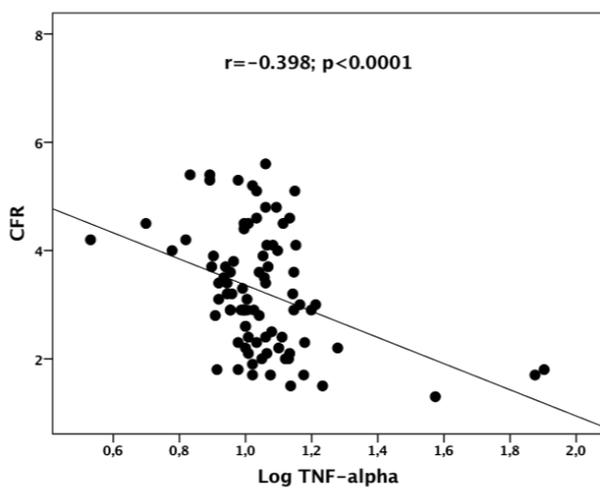


Figura 24: Correlazione BMI e TNF α .

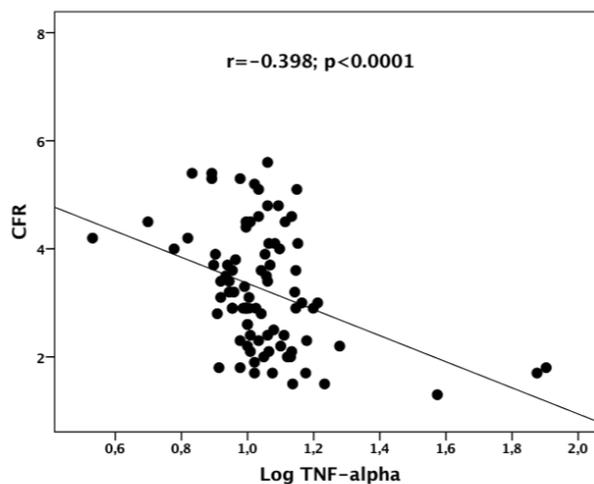


Figura 25: Correlazione BMI e IL 6.

4.3 COMPARAZIONE TRA INDIVIDUI OBESI CON RISERVA CORONARICA PATOLOGICA ED INDIVIDUI OBESI CON RISERVA CORONARICA NORMALE

4.3.1. Parametri emodinamici

Dopo aver confrontato i soggetti obesi con quelli non obesi è stato necessario cominciare a caratterizzare le differenze tra i soggetti che presentavano una riserva coronarica patologica e quelli che invece la presentavano normale.

Nell'esaminare la tabella n. 9 allora il primo dato di rilievo è che il valore medio della riserva coronarica nel gruppo dei patologici $1,9 \pm 0,3$ è risultato significativamente minore rispetto al valore medio di $3,8 \pm 0,8$ ($p < 0.0001$) negli obesi con riserva coronarica normale.

Il valore di 1,9 è poi da rilevare che non solo è patologico poiché inferiore a 2,5 (il cut-off da noi posto per la normalità sulla base dei dati consolidati di letteratura) ma sensibilmente al di sotto della soglia ischemica.

Anche se con un grado di significatività minore gli obesi con riserva coronarica patologica hanno presentato valori pressori basali (sia sistolici che diastolici) e durante adenosina più elevati rispetto ai soggetti con riserva normale ad indicare verosimilmente un circolo sistemico basale ipercinetico, sebbene la frequenza cardiaca non sia risultata significativamente diversa tra i due gruppi.

	Individui con Ris. Cor. ≤ 2.5 (n=27)	Individui con Ris. Cor. > 2.5 (n=59)	<i>p</i>
Frequenza Cardiaca (Fc) basale, bpm	82 ± 15	77 ± 14	0.1
Fc adenosina, bpm	101 ± 19	101 ± 17	0.9
Pressione Sistolica Basale, mmHg	135 (122-150)	120 (120-130)	0.008
Pressione Sistolica adenosina, mmHg	120 (115-140)	115 (110-120)	0.054
Pressione Diastolica Basale, mmHg	85 (80-90)	80 (70-80)	0.001
Pressione Diastolica adenosina, mmHg	70 (60-80)	70 (60-72)	0.4
Picco velocità diastolica basale, cm/s	28 ± 8	21 ± 4	<0.0001
Picco velocità diastolica adenosina, cm/s	53 ± 17	78 ± 19	<0.0001
Riserva Coronarica	1.9 ± 0.3	3.8 ± 0.8	<0.0001

Tabella 9: Parametri emodinamici basati sui valori della riserva coronarica.

4.3.2. Parametri clinici

L'ulteriore confronto tra i due gruppi di individui comunque obesi ha evidenziato che quelli con riserva coronarica patologica presentavano un grado più grave di obesità (BMI medio $45 \pm 9 \text{ kg/m}^2$ vs $38 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,0001$), un'obesità più viscerale (circonferenza vita media $127 \pm 19 \text{ cm}$ vs. $115 \pm 13 \text{ cm}$, $p < 0,001$), una relativa maggiore anzianità (49 ± 10 anni vs. 42 ± 12 anni, $p = 0,01$), un valore sierico medio relativamente più elevato di LDL ($143 \pm 31 \text{ mg/dl}$ vs. $121 \pm 43 \text{ mg/dl}$, $p = 0,06$), un valore sierico medio relativamente più elevato di proteina C reattiva ($6,2 \text{ mg / l}$ vs. $4,4 \text{ mg / l}$, $p = 0,07$), valori medi significativamente più elevati delle adipocitochine pro-infiammatorie TNF α e IL 6 (rispettivamente 12 pg/ml vs. 10 pg/ml , $p < 0,0001$ e $4,6 \text{ pg/ml}$ vs. 3 pg/ml , $p < 0,0001$), una maggior presenza di disfunzione diastolica ($p 0,03$) senza che gli obesi "complicati" si presentassero maggiormente ipertesi.

Tutti gli altri parametri analizzati tra i quali sottolineiamo il sesso, la glicemia, l'insulinemia, l'HOMA, i diversi e convenzionali fattori di rischio cardiovascolare ma anche i parametri cardiaci morfologici (diametro telediastolico, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, spessori parietali, massa miocardica; dati dall'esame ecocardiografico) non sono risultati né significativamente né tendenzialmente diversi tra i due gruppi.

Tra i due gruppi non sono risultati significativamente diversi nemmeno i valori medi sierici dell'adipocitochina "protettiva" adiponectina.

Tutti gli individui obesi presentavano poi un basso Framingham risk score senza significativa diversità tra i due gruppi “complicati” e “non complicati” (rispettivamente 1 vs. 3, $p = 0,1$).

	Individui con Ris. Cor. ≤ 2.5 (n=27)	Individui con Ris. Cor. > 2.5 (n=59)	<i>p</i>
Body Mass Index, kg/m²	45 ± 9	38 ± 5	<0.0001
Circonferenza Vita, cm	127 ± 17	115 ± 13	<0.001
Indice Vita / Fianchi	0.95 ± 0.08	0.92 ± 0.09	0.2
Età, anni	49 ± 10	42 ± 12	0.01
M, n (%)	9 (33)	15 (25)	0.4
Colesterolemia totale, mg/dl	217 ± 46	197 ± 39	0.1
LDL, mg/dl	143 ± 31	121 ± 43	0.06
HDL, mg/dl	40 ± 8	48 ± 9	0.1
Trigliceridemia, mg/dl	147 ± 34	133 ± 59	0.6
Glicemia, mg/dl	102 ± 12	95 ± 12	0.1
Insulinemia, µUI/ml	15 (9-31)	13 (7-17)	0.3
HOMA index	3.8 (1.9-7.8)	3.2 (1.7-4)	0.2
hsCRP, mg/l	6.2 (2.6-8.5)	4.4 (1.5-7.2)	0.07
Leptina, µg/ml	28 ± 9	24 ± 12	0.2
IL 6, pg/ml	4.6 (3.6-6.1)	3 (2-3.8)	<0.0001
TNF α, pg/ml	12 (10.5-15)	10 (8.8-11.5)	<0.0001
Adiponectina, µg/ml	2.5 (1.2-3.1)	2.2 (1.2-4)	0.8
Fumatori, n (%)	5 (18)	10 (17)	0.8
Ipertesi, n (%)	16 (59)	24 (41)	0.1
Diabetici, n (%)	8 (29)	13 (22)	0.4
Ipercolesterolemici, n (%)	7 (26)	17 (29)	0.7
Framingham Risk Score	3 (1-4)	1 (1-3)	0.1
Diametro Tele-Diastolic, mm	46 ± 4	44 ± 3	0.5
Diametro Tele-Sistolico, mm	25 ± 3	23 ± 2	0.6
Frazione di Eiezione del V. sx (%)	65 ± 4	66 ± 3	0.8
Spessore Setto Inter- Ventricolare, mm	13 ± 0.2	13 ± 0.1	0.8
Spessore Parete Posteriore, mm	13 ± 0.3	13 ± 0.2	0.7
Indice di Massa Ventr. sx, g/m ²	134 ± 18	131 ± 24	0.5
Disfunzione diastolica, n (%)	17 (63)	21 (36)	0.03

Tabella 10: Parametri clinici basati sui valori della riserva coronarica. Dove non diversamente specificato i valori sono espressi come media ± deviazione standard o mediana.

4.4 DETERMINANTI DELLA RISERVA CORONARICA

4.4.1 Analisi di regressione lineare

L'ulteriore analisi ha cercato di individuare quali fossero i determinanti della riserva coronarica indipendentemente dal suo valore patologico tra i numerosi parametri indagati. L'analisi di regressione lineare univariata ha evidenziato quali determinanti con una maggiore significatività il BMI, i valori delle adipocitochine pro-infiammatorie TNF α e IL 6, i valori sistolici della pressione arteriosa e con una relativa minore significatività la circonferenza vita, l'età, la frequenza cardiaca ed i valori sierici di LDL ma non altri parametri.

Di questi poi all'analisi di regressione lineare multivariata gli unici che hanno conservato una buona significatività come determinanti indipendenti sono state solamente le due adipocitochine pro-infiammatorie e non gli altri parametri analizzati, tra i quali la disfunzione diastolica. (Tabella n. 11)

	Analisi Univariata	Analisi Multivariata	
	<i>p</i>	Coefficiente standard β	<i>p</i>
Body Mass Index, kg/m²	0.004*	-0.19	0.2
Circonferenza Vita, cm	0.05	-0.10	0.5
Indice Vita / Fianchi	0.3	-0.04	0.7
Età, anni	0.07	-0.04	0.8
Sesso Maschile	0.7	0.13	0.4
Leptina, $\mu\text{g/ml}$	0.3	-0.18	0.2
Log hsCRP, mg/l	0.2	-0.07	0.7
Log IL 6, pg/ml	<0.001*	-0.37	0.02*
Log TNF α, pg/ml	<0.0001*	-0.36	0.02*
Log Adiponectina, $\mu\text{g/ml}$	0.8	0.03	0.8
HOMA index	0.4	-0.15	0.4
Framingham Risk Score	0.2	-0.03	0.8
Pressione Sistolica, mmHg	0.001*	-0.15	0.3
Frequenza Card., bpm	0.02*	-0.27	0.08
Diabete Mellito	0.1	0.01	0.9
Tabagismo	0.9	-0.18	0.2
Colesterolemia, mg/dl	0.09	0.12	0.4
LDL, mg/dl	0.05	0.19	0.2
HDL, mg/dl	0.6	-0.13	0.4
Trigliceridemia, mg/dl	0.7	-0.06	0.6
Indice di Massa Ventr. sx, g/m ²	0.5	-0.23	0.5
Disfunzione diastolica	0.1	-0.14	0.8

Tabella 11: Analisi di regressione lineare univariata e multivariata tra riserva coronarica (variabile dipendente) e parametri clinici (variabili indipendenti) su 86 soggetti obesi. Legenda: * differenza significativa. p (ANOVA) del modello multivariato = 0,001. R^2 del modello multivariato = 0,632.

4.4.2. Rischio di riserva coronarica patologica

Infine si è chiesto al modello statistico di individuare il rischio statistico relativo di determinare una riserva coronarica patologica nei soggetti obesi che possiedono i diversi parametri che si sono dimostrati determinanti della riserva nelle analisi precedenti.

I risultati riportati nella sottostante tabella n. 12 evidenziano che i parametri che presentano un elevato valore predittivo di disfunzione microcircolatoria sono le adipocitochine pro-infiammatorie e non il grado di obesità (rappresentato dal BMI), non il tipo di obesità (rappresentato dalla Circonferenza vita) non la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e non l'insulino-resistenza (rappresentata dall'HOMA).

Variabili	OR aggiustato	Coefficiente	95% CI	p
Body Mass Index, kg/m ²	1.05	-0.051	1-1.2	0.4
Età, anni	1.05	-0.053	1.01-1.13	0.1
Circonferenza Vita, cm	1.02	0.02	0.9-1.07	0.4
Log hsCRP, mg/l	5.9	-1.790	1.9-66.7	0.1
Log IL 6, pg/ml	10.1	-4.637	1.4-25	0.03
Log TNF α, pg/ml	7.2	-5.792	1.5-13	0.03
Pressione Sist., mmHg	0.9	-0.021	0.9-1	0.4
Fc, bpm	1.04	-0.043	1-1.1	0.09
Disfunzione diastolica	0.8	-0.201	0.09-7.2	0.8
LDL, mg/dl	1.11	0.111	0.41-3	0.8
HOMA index	0.99	-0.001	0.68-1.4	0.9
Costante		12.876		<0.001

Tabella 12: Rischio di riserva coronarica patologica. OR indica l'odds ratio aggiustato con un indice di confidenza dell'intervallo del 95 %.

La probabilità di disfunzione microcircolatoria coronarica, corretta per gli altri fattori indagati, è risultata aumentare in modo esponenziale all'aumentare dei valori plasmatici delle due citochine pro-infiammatorie IL 6 e TNF α ($p < 0,0001$ per il trend). (Figure nn. 26 e 27)

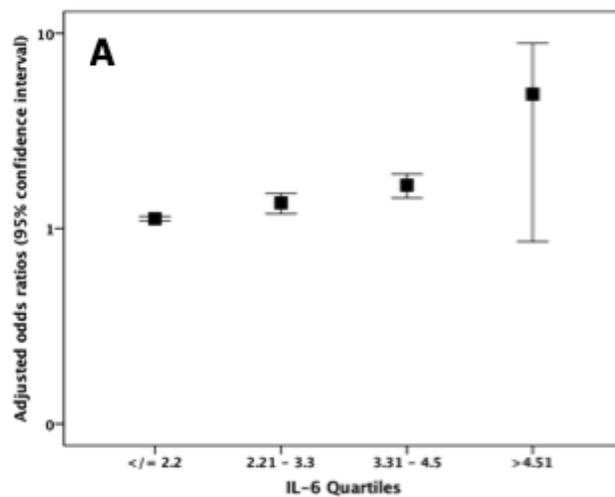


Figura 26: Odds ratio aggiustato di riserva coronarica patologica ($\leq 2,5$) in relazione all'IL 6. L'odds ratio è graficato in base logaritmica (p per il trend $< 0,0001$).

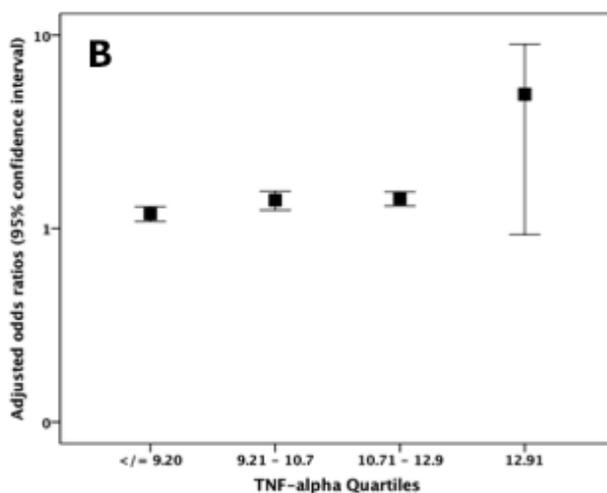


Figura 26: Odds ratio aggiustato di riserva coronarica patologica ($\leq 2,5$) in relazione al TNF α . L'odds ratio è graficato in base logaritmica (p per il trend $< 0,0001$).

4.5 RIPRODUCIBILITÀ DELLA MISURA DI RISERVA CORONARICA

La riproducibilità delle misure di riserva coronarica intra- ed inter- operatore è stata calcolata mediante la ripetizione dell'esame da parte dello stesso operatore, ad un'ora di distanza, per tutti i pazienti e, analogamente, da un secondo operatore.

La riproducibilità intra-osservatore è risultata alta ($r = 0,93$; $SEE = 0,11$) con ICC di 0,972.

La riproducibilità interoperatore è risultata analogamente alta ($r = 0,90$, $SEE = 0,10$) con ICC di 0,963.

5. DISCUSSIONE

L'obesità si è dimostrata essere un predittore di morbilità per numerose cause e di mortalità per tutte le cause soprattutto nelle fasce più giovani della popolazione.¹⁰

Il rischio di complicanze cardiovascolari invece non correla necessariamente con il grado di obesità determinato sulla base del solo Body Mass Index ma piuttosto con altri indici, come la circonferenza vita, che meglio sono in grado di descrivere l'aumento della quantità del tessuto adiposo bianco viscerale.⁶

Il tessuto adiposo sia sottocutaneo che viscerale, ma soprattutto quest'ultimo, viene oggi considerato un organo in grado di secernere numerose sostanze bioattive con azione paracrina ed endocrina. Il tessuto adiposo viscerale è più pronò alla produzione delle citochine pro-infiammatorie TNF α e IL 6 e meno alla sintesi dell'adipocitochina anti-aterogena qual è l'adiponectina e si associa a progressivo sviluppo di insulino-resistenza, che è il primo meccanismo fisiopatologico della sindrome metabolica.⁴⁵⁻⁴⁹

Da ascrivere al comparto del tessuto adiposo viscerale è anche il grasso epicardico, sul quale si è da tempo focalizzata l'attenzione ipotizzando un suo ruolo diretto nel danno coronarico. Infatti anatomicamente non è separato da fasce muscolari né dalla parete delle arterie coronarie epicardiche che vi scorrono nel mezzo né dal sottostante tessuto miocardico inoltre, in soggetti obesi e non ma con malattia coronarica si è dimostrato essere un produttore di TNF α e IL 6 in quantità aumentate.^{62, 182}

Altre evidenze hanno tuttavia rilevato che circa un 30 % della popolazione obesa non presenta complicanze cardiovascolari almeno clinicamente evidenti e nemmeno complicanze metaboliche andando a descrivere una condizione nosografia nota come "obesità non complicata".⁴²⁻⁴⁴

Proprio per cercare di esaminare un'eventuale complicanza cardiovascolare in fase ancora subclinica si è ritenuto di poter utilizzare una metodica non invasiva quale l'ecocardiografia color-doppler transtoracica con adenosina. Metodica in grado di evidenziare eventuale malattia coronarica critica o, in assenza di questa, di fornire una misura della funzione e di un eventuale danno del microcircolo coronarico.¹⁸³ La metodica del resto era già stata utilizzata efficacemente in soggetti obesi.¹⁸⁴

Il campione di individui di questo studio era prevalentemente femminile e caratterizzato da un grado molto elevato (\geq III) di obesità con valori elevati di circonferenza vita ad

individuare una prevalenza di tessuto adiposo viscerale sebbene il Framingham Risk Score del gruppo si attestasse su valori bassi.

Come in parte atteso dal dato dell' "obesità non complicata",⁴²⁻⁴³ il valore medio della riserva coronarica non è risultato significativamente diverso tra il gruppo degli obesi e quello dei controlli normopeso a suggerire che non tutti gli obesi, sebbene gravi e viscerali, presentano una complicanza cardiovascolare anche subclinica.

Tuttavia il dato significativo è che circa un terzo degli obesi ha presentato ridotta riserva coronarica contro meno del 5 % dei controlli. Il dato statistico deve quindi prendere in considerazione il fatto che all'interno delle due popolazioni la distribuzione non rispecchi la normale gaussiana ma che nella popolazione obesa vi sia una distribuzione asimmetrica, con prevalenza di riserva coronarica patologica. Tale osservazione si accompagna alla correlazione inversa della riserva coronarica con il BMI, dato già parzialmente messo in evidenza in animali da esperimento in anni passati ed in alcuni gruppi di popolazione più recentemente,^{144, 184-185} a suggerire un'amplificazione del rischio cardiovascolare determinata dalla sola obesità.

A differire significativamente tra obesi e non obesi, già a questo livello dello studio, erano anche i livelli plasmatici delle adipocitochine pro-infiammatorie TNF α ed IL 6 ed i bassi livelli di adiponectinemia rispetto al range di normalità. Questo dato rileva che nella generalità della popolazione obesa, oggetto dello studio, vi era un pattern sistemico pro-infiammatorio più accentuato rispetto ai soggetti normopeso. Il dato era atteso avendo una popolazione di obesi viscerali.

In accordo con i numerosi dati di letteratura anche nel presente studio gli individui obesi presentavano una maggior prevalenza, rispetto ai normopeso, di disfunzione diastolica²⁵, disfunzione che negli obesi compare già precocemente.¹⁸⁶ La disfunzione diastolica è significativamente più presente anche negli individui obesi con riserva ridotta rispetto a quelli con riserva normale ma non si è dimostrata essere un fattore predittivo indipendente di alterazione della riserva coronarica. Non stupisce infatti che la presenza della disfunzione diastolica conclamata si accompagni al rilievo di una riduzione della riserva coronarica; più originale appare il rilievo che nel 36 % dei soggetti obesi con funzione diastolica normale, si sia riscontrata comunque una riduzione a livelli patologici della riserva coronarica. Si può pertanto ipotizzare che l'alterazione della riserva coronarica e la disfunzione diastolica non abbiano alla base gli stessi meccanismi fisiopatologici. Nei soggetti obesi la disfunzione diastolica può spiegarsi nel contesto della cardiomiopatia

dell'obeso ²⁹⁻³⁰, nella cui eziopatogenesi entrano sia il circolo ipercinetico degli obesi (anche nel presente studio i soggetti obesi presentavano una pressione arteriosa maggiore rispetto ai normopeso) sia una probabile lipotossicità diretta ³¹⁻³⁶ a livello dei miocardiociti, in grado anche di determinare una pseudoipertrofia con aumento della massa miocardica (dato ritrovato anche nel presente studio negli obesi rispetto ai normopeso).

Ancora in accordo con i dati di letteratura i soggetti obesi dello studio, prevalentemente viscerali, presentavano un profilo metabolico del glucosio peggiore ¹⁸³, sebbene questo dato nelle analisi successive, come il semplice confronto tra obesi con riserva ridotta e obesi con riserva normale o ancora l'analisi di regressione lineare univariata, non sembra essere stato determinante nelle alterazioni della riserva coronarica.

Un dato di particolare rilievo è che nei soggetti obesi, quando alterata, pur avendo dimostrato con l'agiotac coronarica che non era presente una coronaropatia critica, la riserva coronarica ha un valore medio particolarmente basso andando a collocarsi ben al di sotto della soglia ischemica (riserva coronarica < 2 ¹⁶⁶) e suggerendo l'esistenza di un danno funzionale grave del microcircolo coronarico. Va da se che il permanere nel tempo di una riserva coronarica sotto la soglia ischemica, anche se solo su base funzionale, può provocare un progressivo danno ischemico a carico del miocardio. Un valore di riserva coronarica < 2 ottenuto con riserva coronarica dipiridamolo si è dimostrato essere un fattore indipendente di out-come negativo in soggetti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica. ¹⁷⁴

Nel confronto tra obesi con riserva normale ed obesi con riserva patologica a differire significativamente erano il BMI, la circonferenza vita, la funzione diastolica e quindi le LDL e le adipocitochine pro-infiammatorie con la proteina C reattiva. Questo dato, se associato al fatto che tra i due gruppi variabili come l'HOMA (indice della resistenza insulinica) e l'ipertensione arteriosa ed altri non differivano significativamente, suggerisce che ad essere legato al danno della funzione microcircolatoria non siano i fattori di rischio coronarico convenzionali ma piuttosto il tessuto adiposo bianco viscerale e non solo nella sua quantità ma quanto nella sua *disfunzione*. Secondo un'ipotesi infiammatoria infatti in alcuni soggetti obesi il grasso viscerale va incontro ad un arricchimento di elementi macrofagici che contribuiscono ad un'ulteriore secrezione di citochine pro-infiammatorie andando a determinare uno sbilanciamento verso TNF α e IL 6 prodotte anche dai

macrofagi rispetto alla produzione esclusivamente adipocitaria dell'adiponectina, peraltro ridotta negli obesi.

A suffragare quest'ipotesi vi è l'analisi di regressione lineare multivariata che indica come soli fattori indipendenti della riserva coronarica negli obesi le due citate citochine pro-infiammatorie TNF α e IL 6, che si sono poi dimostrate essere statisticamente associate ad un rischio di avere una riserva coronarica patologica quasi 10 volte maggiore.

Se dunque l'obesità, in particolare quella viscerale, determina un decremento progressivo del livello della funzione microcircolatoria coronarica per renderla patologica deve subentrare anche un dato funzionale riguardante il tessuto adiposo bianco viscerale, che non è tanto la sua quantità ma quanto l'incremento della secrezione di TNF α e IL 6, che in alcuni soggetti viene ad essere accresciuto dalla presenza di un'inflammatione cronica e subclinica del tessuto adiposo viscerale stesso, che si ripercuote anche a livello sistemico.

Date le caratteristiche anatomiche del tessuto adiposo epicardico e dato che questo tessuto è riconosciuto far parte del comparto di quello viscerale è ipotizzabile che una sua disfunzione in senso "infiammatorio" eserciti un meccanismo "paracrino" di danno a livello del microcircolo coronarico.

Larghi studi osservazionali, la progressiva caratterizzazione delle lesioni vascolari e studi sperimentali di laboratorio hanno già ampiamente dimostrato che l'inflammatione gioca un ruolo centrale nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi.¹⁸⁷

Studi epidemiologici hanno dimostrato un legame tra i livelli circolanti delle adipocitochine pro-infiammatorie IL 6 e TNF α e del loro prodotto epatico la Proteina C reattiva e il rischio cardiovascolare a distanza sia in soggetti sani che in individui affetti da coronaropatia.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ Il rilascio di questi mediatori pro-infiammatori avviene anche a distanza rispetto ai vasi colpiti e non solo in soggetti con infezioni croniche o malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide¹⁹¹ ma anche in individui come gli insulino-resistenti nei quali è aumentato il rilascio di dette citochine a livello del tessuto adiposo.¹⁹²

Si può pertanto ipotizzare che il dato di grave disfunzione microcircolatoria coronarica determinato da un meccanismo infiammatorio, evidenziato nel presente studio in soggetti obesi, qualora non corretto da un approccio terapeutico dell'obesità, possa successivamente evolvere verso forme clinicamente evidenti di complicanze cardiovascolari che possono essere sia una malattia coronarica critica, in ragione di un

permanente stress ossidativo su base infiammatoria a livello endoteliale sia una forma di cardiomiopatia dell'obeso causata da un permanente danno ischemico a livello del muscolo miocardico conseguente al danno microcircolatorio coronarico, in quest'ultimo contesto andandosi ad affiancare anche al danno causato dal circolo ipercinetico e dalla lipotossicità miocardica.

6. CONCLUSIONI

Il presente studio ci consente di concludere che l'obesità quando grave e viscerale tende a ridurre progressivamente la funzione del microcircolo coronarico sebbene non raggiungendo necessariamente valori patologici. Non tutti gli individui obesi sviluppano infatti complicanze cardiovascolari. Con una semplice metodica ecocardiografica è stato possibile indagare negli obesi la presenza di una complicanza cardiovascolare ancora in fase subclinica come la riduzione della riserva coronarica. A correlare in modo indipendente con una riduzione della riserva coronarica, al di sotto dei valori patologici non è stato il grado di obesità di per sé, né solo la quantità di tessuto adiposo viscerale ma sono stati gli aumentati livelli di adipocitochine pro-infiammatorie IL 6 e TNF α , semplicemente dosati mediante un prelievo venoso periferico, espressione di una disfunzione in senso infiammatorio del tessuto adiposo bianco viscerale. L'assenza di evidenza angiotac di malattia coronarica critica ci consente di ritenere che la riduzione della riserva coronarica sia da attribuirsi ad una disfunzione del microcircolo coronarico. Altresì si può ipotizzare che la condizione subclinica di alterata grave disfunzione microcircolatoria coronarica, diagnosticabile già in fase molto precoce e semplicemente, quando non corretta da un adeguato trattamento dell'obesità, possa evolvere verso due diverse forme di complicanza cardiovascolare clinica: la cardiopatia ischemica e la cardiomiopatia dell'obeso.

7. BIBLIOGRAFIA

Articoli

1. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L, Bouchard C. ***The human obesity gene map: the 2005 update.*** Obesity. 2006; 14: 529-644.
2. World Health Organization. ***European Charter on counteracting obesity.*** 2006.
3. Staffieri JR. ***A study of social stereotype of body image in children.*** J Person Social Psychol. 1967; 7: 101-4.
4. Seedorf U, Sculte H, Assmann G. ***Genes, diet and public health.*** Genes Nutr. 2007; 2: 75-80.
5. World Health Organization. ***The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment.*** 2000.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. ***Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study.*** Lancet. 2005; 366: 1640-9.
7. Bray GA, Bellager T. ***Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and metabolic syndrome.*** Endocrine. 2006; 29: 109-117.
8. Flegal KM. ***Epidemiologic aspects of overweight and obesity in the United States.*** Physiology & Behavior. 2005; 86: 599-602.
9. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. ***Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism.*** Circulation. 2006; 113: 898-918.

10. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group.* Ann Intern Med. 2003; 138: 24-32.
11. Willet WC, Stampfer M, Manson J, Vanitalie T: *New weight guidelines for Americans: justified or injudicious.* Am J Clin Nutr. 1991; 53: 1102-3.
12. Kannel WB, D'Agostino RB, Cobb JL. *Effect of weight on cardiovascular disease.* Am J Clin Nutr. 1996; 63: 195-225.
13. Willet WC et al. *Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk within the "normal" weight range.* JAMA. 1995; 273: 461-465.
14. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. *Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans.* JAMA. 1978; 240: 1607-1610.
15. Dyer AP, Elliot P. *The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group.* J Hum Hypertens. 1989; 3: 299-308.
16. Despres JP. *Dyslipidaemia and obesity.* Clinical Endocrinology and Metabolism. 1994; 8: 629-60.
17. *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 adult (adult treatment panel III).* JAMA. 2001; 285: 2486-2497.
18. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. *Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms.* Am Heart J. 2005; 149(1): 33-45.
19. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. *Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM.* Diabetes. 1996; 45: 633-638.
20. Warnes CA, Roberts WC. *The heart in massive obesity: analysis of 12 patients studied at necropsy.* Am J Cardiol. 1984; 54: 1087-1091.
21. Ahmed Q, Chung-Park M, Tomashefski JF. *Cardiopulmonary pathology in patients with sleep apnea/obesity hypoventilation syndrome.* Hum Pathol. 1997; 28: 264-269.

22. Haque AK, Gadre S, Taylor J, Haque SA, Freeman D, Duarte A. *Pulmonary and cardiovascular complications of Obesity. An autopsy study of 76 obese subjects.* Arch Pathol Lab med. 2008; 132: 1397-1404.
23. Tumuklu MM, Etikan I, Kisacik B, Kayikcioglu M. *Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: assesmente by tissue doppler imaging and strani/strani rate imaging.* Echocardiography. 2007; 24: 802-809.
24. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, Fierabracci P, Marsili A, Talini E, Riannetti M, Biadi O, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A. *Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue chracterization study.* J Am Soc Echocardiogr. 2006; 19: 1063-71.
25. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. *Obesity and cardiovascular disease. Risk factor, paradox, and impact of weight loss.* JACC. 2009; 53: 1925-32.
26. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. *Obesity and the risk of heart failure.* N Engl J Med. 2002; 347: 305-13.
27. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, Davila-Roman VG. *Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese woman. Assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging.* JACC. 2004; 43: 1399-1404.
28. Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H et al. *Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss.* Am J Cardiol. 1995; 76: 1194-7.
29. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, Riannetti M, Talini E, Nardi C, Pedrizzetti G, Fierabracci P, Vitti P, Pinchera A, Balbarini A. *Relationship between preclinical abnormalities of global and regional left ventricular function and insulin resistance in severe obesity: a color doppler imaging study.* International J of Obesity. 2006; 30: 948-956.
30. Radin MJ, Holycross BJ, Hoepf TM, McCune SA. *Salt-induced cardiac hypertrophy is independent of blood pressure and endothelin in obese, heart failure-prone SHHF rats.* Clinical and Experimental Hypertension. 2008; 30: 541-552.
31. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS. *Adiposity of the heart, revisited.* Ann Intern Med. 2006; 144: 517-524.

32. Reingold JS, McGavock JM, Kaka S, Tillery T, Victor RG, Szczepaniak LS. *Determination of triglyceride in the human myocardium by magnetic resonance spectroscopy: reproducibility and sensitivity of the method.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005; 289: E935-E939.
33. Chiu Hc, Kovacs A, Ford DA et al. *A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy.* J Clin Invest. 2001; 107: 813-822.
34. Felblinger J, Jung B, Slotboom J e al. *Methods and reproducibility of cardiac / respiratory double-triggered H-MR spectroscopy of the human heart.* Magn Reson Med. 1994; 42: 903-910.
35. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ et al. *Myocardial triglycerides and systolic fuction in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging.* Magn Reson Med. 2003; 49: 417-423.
36. Zhou YT, Grayburn P, Karim A et al. *Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity.* Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97: 1784-1789.
37. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. *Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old.* N Engl J Med. 2006; 355: 763-778.
38. Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson AD, Fonarow GC. *Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the “obesity paradox” in the Get With The Guidelines database.* Am J Cardiol. 2007; 100: 1331-1335.
39. Doehner W, Clark A, Anker SD. *The obesity paradox: weighing the benefit.* Eur Heart J. 2010; 31: 146-148.
40. Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Padwal R, Ezekowitz JA, Sharma AM, Kovesdy CP, Fonarow GC, Norris CM. *The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH.* Eur Heart J. 2009; 30: 2584-2592.
41. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell ACH, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. *Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing Percutaneous coronary intervention.* Eur Heart J. 2010; 31: 222-226.

42. Iacobellis G. et al. *Obesity and the heart: redefinition of relationship*. Obesity. 2007; 8: 35-39.
43. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A et al. *Prevalence of uncomplicated obesity in an italian obese population*. Obesity research. 2005; 13: 1116-1122.
44. Philip-Couderc P, Pathak A, Smih F et al. *Uncomplicated human obesity is associated with a specific cardiac transcriptome: involvement of the Wnt pathway*. The FASEB J. 2004; 18: 1539-1540.
45. Wajchenberg BL. *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. Endocrine Reviews. 2000; 21: 697-738.
46. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. *Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease*. J Am Coll Cardiol. 2009; 53: 1265-72.
47. Pi-Sunyer FX. *The epidemiology of central fat distribution in relation to disease*. Nutr Rev. 2004; 62(7 Pt 2): S120-126.
48. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP. *Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease*. Hypertension. 2009; 53(4): 577-584.
49. Westphal SA. *Obesity, abdominal obesity and insulin resistance*. Clinical Cornerstone. 2008; 9[1]: 23-31.
50. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A et al. *Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk*. J Clin Endocrinol Metab. 2003. 88: 5163-8.
51. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U et al. *Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction*. Obes Res. 2003; 11: 304-10.
52. Sacks HS, Fain JN. *Human epicardial adipose tissue: a review*. Am Heart J. 2007; 153: 907-917.
53. Iacobellis G, Corradi D, Sharma A. *Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart*. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. 2005; 2 (10): 536-543.

54. Rabkin SW. *Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity*. Obesity reviews. 2007; 8: 252-261.
55. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. *Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass*. Am J Cardiol. 2004; 94: 1084-1087.
56. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, Sharma AM. *Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects*. International Journal of Cardiology. 2007; 115: 272-273.
57. Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Jo Y, Maekawa Y, Kawamura A, Yoshikawa T, Tanami Y, Sato K, Kuribayashi S, Ogawa S. *Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions*. Circ J. 2009; 73: 1927-1933.
58. Singh N, Singh H, Khanijoun, Iacobellis G. *Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue – A marker of visceral adiposity*. MJM. 2007; 10: 26-30.
59. Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K, Watanabe S, Masuda Y. *Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease*. Atherosclerosis. 2001; 157: 203-209.
60. Greif M, Becker A, von Ziegler F, Lebherz C, Lehrke M, Broedl U, Tittus J, Parhofer K, Becker C, Reiser M, Knez A, Leber AW. *Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29: 1-6.
61. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, Bozbas H, Aydinalp A, Muderrisoglu H. *Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2009; 19: 211-217.
62. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ. *Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators*. Circulation. 2003; 108: 2460-2466.
63. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Matsuzawa Y, Sumida H, Nagayoshi Y, Nakaura T, Awai K, Yamashita Y, Jinnouchi H, Matsui K, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. *Association of pericardial fat accumulation rather*

than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. Atherosclerosis. 2010; 209: 573-8.

64. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, Drossaerts JMAFL, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJJ. *Cold-activated brown adipose tissue in healthy men.* New Engl J Med. 2009; 360: 1500-8.

65. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseg YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn R. *Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans.* New Engl J Med. 2009; 360: 1509-17.

66. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerbäck S, Nuutila P. *Functional brown adipose tissue in healthy adults.* New Engl J Med. 2009; 360: 1518-25.

67. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. *Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans.* Diabetes. 2007; 56:1010-3.

68. Ahima RS, Flier JS. *Adipose tissue as an endocrine organ.* Trans Endocrinol Metab. 2000; 11: 327-332.

69. Ailhaud G. *Adipose tissue as an endocrine organ.* Int J Obes Relat Metab Disord. 2000; (suppl.2): S1-S3.

70. Friedman JM, Halaas JL. *Leptin and the regulation of body weight in mammals.* Nature. 1998; 395: 763-770.

71. Ahima RS, Flier JS. *Leptin.* Annu Rev Physiol. 2000. 62: 413-437.

72. Vernon RG, Denis RG, Sorensen A. *Signals of adiposity.* Domest Anim Endocrinol. 2001; 21: 197-214.

73. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. *Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition.* Faseb J. 2001; 15: 2565-2571.

74. Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. *Neuroendocrine regulation of eating behavior.* J Endocrinol Invest. 2002; 25: 836-854.

75. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. *Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor.* Diabetes. 1999; 48: 426-429.

76. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. *Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity.* J Mol Med. 2004; 82: 4-11.

77. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature. 2001; 409: 307-312.
78. Janke, J., Engeli, S., Gorzelniak, K., Luft, F. C. and Sharma, A. M., *Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance*. Obes Res. 2002; 10: 1-5.
79. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N et al. *Coronary artery disease association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 1: 85-9.
80. Goldstein BJ, Scalia RG, Xin LM. *Protective vascular and myocardial effects of adiponectin*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009; 6: 27-35.
81. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. *Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men*. JAMA. 2004; 291: 1730-7.
82. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y et al. *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages*. Circulation. 2001; 103: 1057-63.
83. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. *Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell*. Circulation. 2002; 105: 2893-8.
84. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M et al. *Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease*. Cytokine. 2005; 29: 251-255.
85. Coppola A, Marfella R, Coppola L, Tagliamone E, Fontana D, Liguori E, Cirillo T, Cafiero M, Natale S, Astarita C. *Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women*. Int J Card. 2008.
86. Shibata R, Sato K, Pimentel D et al. *Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms*. Nature Medicine. 2005; 11: 1096 – 1103.

87. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. *The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death*. Cell. 1994; 76: 959-962.
88. Beutler B, Cerami A. *The biology of cachectin / TNF α primary mediator of the host response*. Annu Rev Immunol. 1989; 7: 625-655.
89. Vilcek J, Lee TH. *Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions*. J Biol Chem. 1991; 266: 7313-7316.
90. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. *Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link*. Diabetes. 1994; 43: 1271-1278.
91. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, Chavey C, Freidinger K, Hilton DJ, Hotamisligil GS, Van Obberghen E. *SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor-alpha in the adipose tissue of obese mice*. J Biol Chem. 2001; 276(51).
92. Yudkin JS, Eringa E e Stehouwer CDA. *"Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease*. Lancet. 2005; 365: 1817-20.
93. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Bävholm P, Ericsson c-G, Godsland I, de Faire U, Nilsson J. *Evidence for a role of tumor necrosis factor- α in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease*. Metabolism. 1998; 47: 113-118.
94. Somers W, Stahl M, Sehra JS. *1.9 A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling*. EMBO J. 1997; 6: 989-97.
95. Páth G, Bornstein SR, Gurniak M, Chrousos GP, Scherbaum WA, Hauner H. *Human breast adipocytes express interleukin-6 (IL-6) and its receptor system: increased IL-6 production by beta-adrenergic activation and effects of IL-6 on adipocyte function*. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:2281-8.
96. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. *The paradigm of IL-6: from basic science to medicine*. Arthritis Res. 2002; 4 Suppl 3: S233-42.
97. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. *Interleukin-6 and the acute phase response*. Biochem J. 1990; 265: 621.
98. Gabay C. *Interleukin-6 and chronic inflammation*. Arthritis Res Ther. 2006; 8 Suppl 2: S3.

99. Gallucci M, Amici GP, Ongaro F, Gajo GB, De Angeli S, Forloni GL, Albani D, Prato F, Polito L, Zanardo A, Regini C. *Associations of the plasma interleukin 6 (IL-6) levels with disability and mortality in the elderly in the Treviso Longeva (Trelong) study.* Arch Gerontol Geriatr. 2007; 44.
100. Plutzky J. *Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes.* Am J Cardiol. 2001; 88: 10K-15K.
101. Fleming RM, Gordon MH. *What is the relationship between myocardial perfusion imaging and coronary artery disease risk factors and markers of inflammation?* Angiology. 2008; 59: 16-25.
102. Haugen E, Chen J, Wikström J, Grönros J, Gan LM, Fu LX. *Parallel gene expressions of IL-6 and BNP during cardiac hypertrophy complicated with diastolic dysfunction in spontaneously hypertensive rats.* Int J Cardiol. 2007; 115: 24-8.
103. Li JJ, Zhu CG, Nan JL, Li J, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Qin XW, Zhang CY. *Elevated circulating inflammatory markers in female patients with cardiac syndrome X.* Cytokine. 2007; 40: 172-6.
104. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, Hiscock N, Møller K, Saltin B, Febbraio MA, Pedersen BK. *Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans.* J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 3005-10.
105. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, Ohlsson C, Jansson JO. *Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity.* Nat Med. 2002; 8: 75-9.
106. Barton M, Haas E, Bhattacharya I. Getting radical about obesity. *New links between fat and heart disease.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29: 447-448.
107. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. *Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases.* Eur Heart J. 2008; 29: 2959-2971.
108. Pierce GL, Lesniewski LA, Lawson BR, Beske SD, Seals DR. *Nuclear factor- κ b activation contributes to vascular endothelial dysfunction via oxidative stress in overweight / obese middle-aged and older humans.* Circulation. 2009; 119: 1284-1292.
109. Tilg H, Moschen AR. *Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity.* Nat Rev Immunol. 2006; 6: 772-83.

110. Bagi Z. *Mechanisms of coronary microvascular adaptation to obesity*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009; 297: R556–R567.
111. Grayson J. *Functional morphology of the coronary circulation*. In: Kalsner S (ed.): The coronary artery: London/Canberra, Croom Helm, 1974; 343-64.
112. L'Abbate A, Marzilli M, Ballestra AM, et al. *Opposite transmural gradients of coronary resistance and extravascular pressure in the working dog's heart*. Cardiovasc Res. 1980; 14: 21-9.
113. Hoffman JIE, Spaan JAE. *Pressure-flow relations in the coronary circulation*. Physiol Rev. 1990; 70: 331-90.
114. Marcus ML, Kerber RE, Erhard JC, Davis DM, Abboud FM. *Spatial and temporal heterogeneity of left ventricular perfusion in awake dogs*. Am Heart J. 1977; 94: 748-54.
115. Bassinghwaighte JB, King RB, Roger SA. *Fractal nature of regional myocardial blood flow heterogeneity*. Circ Res. 1989; 65: 578-90.
116. Feigl EO. *Coronary physiology*. Physiol Rev. 1983; 63: 1-205.
117. Hoffman JIE. *Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve*. Circulation. 1984; 70: 153-159.
118. Rubio R, Berne RM. *Regulation of coronary blood flow*. Progr Cardiovasc Dis. 1975; 18: 105-9.
119. Berne RM. *The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow*. Circ Res. 1980; 47: 807-13.
120. Folkow B. *Description of the myogenic hypothesis*. Circ Res. 1964; 14/15 (Suppl 1): 1279-87.
121. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. *Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles*. Am J Physiol. 1988; 244: H1558-62.
122. Jones CJH, Kuo L, Davis M, Chilian WM. *Myogenic and flow dependent control mechanisms in the coronary microcirculation*. Basic Res Cardiol. 1993; 88: 2-10.
123. Mohrtman DE, Feigl EO. *Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilation in the canine coronary circulation*. Circ Res. 1978; 42: 79-86.
124. Murray PA, Vatner SF. *Alpha-adrenoceptor attenuation of the coronary vascular response to severe exercise in the conscious dog*. Circ Res. 1979; 45: 654-60.

125. Feigl EO. *Parasympathetic control of coronary blood flow in dogs*. Circ Res. 1969; 25: 509-19.
126. Hodgson JMcB, Marshall JJ. *Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation. Mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries*. Circulation. 1989; 79: 1043-51.
127. Khayyal JK, Eng C, Franzen D, Breall JA, Kirk ES. *Effects of vasopressin on the coronary circulation: reserve and regulation during ischemia*. Am J Physiol. 1985; 248: H516-22.
128. Brum JM, Sufan Q, Dewey J, Bove AA. *Effects of angiotensin and ergonovine on large and small coronary arteries in the intact dog*. Basic Res Cardiol. 1985; 80: 333-42.
129. Chu A, Morris K, Kuehl W, et al. *Effects of atrial natriuretic peptide on the coronary arterial vasculature in humans*. Circulation. 1989; 80: 1627-35.
130. Bassenge E, Heusch G. *Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease*. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1990; 116: 77-165.
131. Ignarro LJ. *Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein*. Circ Res. 1989; 65: 1-21.
132. Standen NB, Quayle JM, Davies NW, et al. *Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle*. Science. 1989; 245: 177-80.
133. Larkin SW, Clarke JC, Koegh BE, et al. *Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog*. Am J Cardiol. 1989; 64: 956-8.
134. Griffith TM, Edwards DH, Davies RLI, Harrison TJ, Evans KT. *EDRF coordinates the behaviour of vascular resistance vessels*. Nature. 1987; 329: 442-5.
135. Kelm M, Schrader J. *Control of vascular tone by nitric oxide*. Circ Res. 1990; 66: 1561-75.
136. Stewart DJ, Munzel T, Bassenge E. *Reversal of acetylcholine-induced coronary resistance vessel dilation by haemoglobin*. Eur J Pharmacol. 1987; 136: 239-42.
137. Kuo L, Davis M, Cannon S, Chilian WM. *Pathophysiological consequences of atherosclerosis extend into the coronary microcirculation. Restoration of endothelium-dependent responses by L-arginine*. Circ Res. 1992; 70: 465-76.

138. Marcus M, Wright C, Doty D, Eastham C, Laughlin D, Krum P, Fastenow C, Brody M. *Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans*. Circ Res. 1981; 49: 877-.
139. L'Abbate A, Sambuceti G, Haunso S, Schneider-Eicke J. *Methods for evaluating coronary microvasculature in humans*. Eur Heart J. 1999; 20: 1300-13.
140. Meimoun P, Tribouilloy C. *Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world*. Eur Heart J. 2008; 9: 449-457.
141. Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, Hamilton GW. *Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. Clinical methodology and feasibility*. Am J Cardiol. 1978; 41: 297-.
142. Warltier DC, Gross GJ, Brooks HS. *Pharmacologic-vs. ischemia-induced coronary artery vasodilation*. Am J Physiol. 1981; 240: H 767.
143. Bookstein JJ, Higgins CB. *Comparative efficacy of coronary vasodilatory methods*. Invest Radiol. 1977; 12: 121-.
144. O'Keefe DD, Hoffman JIE, Cheitlin R, O'Neill MJ, Allard RJ, Shapkin E. *Coronary blood flow in experimental canine left ventricular hypertrophy*. Circ Res. 1978; 43: 43.
145. Heusch G. *Adenosina and maximum coronary vasodilation in humans: myth and misconceptions in the assessment of coronary reserve*. Basic Res Cardiol. 2001; 105: 1-5.
146. Wilson R, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. *Effects of adenosine on human coronary arterial circulation*. Circulation. 1990; 82: 1595-606.
147. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T et al. *Noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with intracoronary Doppler flow wire*. J Am Coll Cardiol. 1998; 32: 1251-60
148. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Mentisci R, Ruscazio M, Lai G et al. *Validation of a non-invasive method (contrast enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire*. J Am Coll Cardiol. 1999; 34: 1193 – 2000.

149. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Mentisci R, Ruscazio M, Lai G et al. *New non-invasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler*. Circulation. 1999; 99: 771-8.
150. Galderisi M, Cicala S, Caso P, De Simone L, D'Errico A, Petroncelli A et al. *Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension*. Am J Cardiol. 2002; 90: 860-4.
151. Rigo F, Varga Z, Di Pede F, Grassi G, Turiano G, Zuin G et al. *Early assessment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography predicts late remodeling in reperfused anterior myocardial infarction*. J Am Soc Echocardiogr. 2004; 17: 750-5.
152. Voci P, Pizzuto F, Romeo F. *Coronary flow: a new asset for the echo lab?* Eur Heart J. 2004; 25: 1867-79.
153. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, Ozer I, Caliskan M, Gullu H et al. *Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function*. Circulation. 2007; 115: 593-9.
154. Voci P, Pizzuto F, Mariano E, Puddu PE, Chiavari PA, Romeo F. *Measurement of coronary flow reserve in the anterior and posterior descending coronary arteries by transthoracic Doppler ultrasound*. Am J Cardiol. 2002; 90: 988-91.
155. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. *The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography*. Cardiovascular Ultrasound. 2005; 3: 18-32.
156. Sudhir K, MacGregor JS, Barbant SD, Foster E, Fitzgerald PJ, Chatterjee K et al. *Assessment of coronary conductance and resistance vessel reactivity in response to nitroglycerin, ergonovine, and adenosine: in vivo studies with simultaneous intravascular two-dimensional and Doppler ultrasound*. J Am Coll Cardiol. 1993; 21: 1261-8.
157. Lim HE, Shim WJ, Rhee H, Kim SM, Hwang GS, Kim YH et al. *Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamol*. J Am Soc Echocardiogr. 2000; 13: 264-70.

158. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia V, Zanella C, Della Valentina P et al. *Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography*. Am J Cardiol. 2003; 91: 269-13.
159. Lethen H, Tries HP, Kersting S, Lambertz H. *Validation of noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the right coronary artery: a comparison of transthoracic echocardiographic results with intracoronary Doppler flow wire measurements*. Eur Heart J. 2003; 24: 1567-75.
160. Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M, Soma A. *Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the right coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography: comparison with intracoronary Doppler guidewire*. J Am Soc Echocardiogr. 2002; 15: 1074-9.
161. Hildick-Smith DJ, Maryan R, Shapiro LM. *Assessment of coronary flow reserve by adenosine transthoracic echocardiography: validation with intracoronary Doppler*. J Am Soc Echocardiogr. 2002; 15: 984-90.
162. Tona F, Caforio AL, Montisci R, Gambino A, Angelini A, Ruscazio M, Toscano G, Feltrin G, Ramondo A, Gerosa G, Iliceto S. *Coronary flow velocity pattern and coronary flow reserve by contrast-enhanced transthoracic echocardiography predict long-term outcome in heart transplantation*. Circulation. 2006; 114 (Suppl 1): 149-55.
163. Tona F, Caforio AL, Montisci R, Angelini A, Ruscazio M, Gambino A, Ramondo A, Thiene G, Gerosa G, Iliceto S. *Coronary flow reserve by contrast-enhanced echocardiography: a new noninvasive diagnostic tool for cardiac allograft vasculopathy*. Am J Transplant. 2006; 6: 998-1003.
164. Hirata K, Shimada K, Watanabe H, Otsuka R, Tokai K, Yoshiyama M et al. *Black tea increases coronary flow velocity reserve in healthy male subjects*. Am J Cardiol. 2004; 93: 1384-8.
165. Park SM, Shim WJ, Song WH, Lim DS, Kim YH, Ro YM. *Effects of smoking on coronary blood flow velocity and coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography*. Echocardiography. 2006; 23: 465-70.
166. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y et al. *Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors*. Am J Cardiol. 2003; 92: 1389-93.

167. Galderisi M, de Simone G, Cicala S, Parisi M, D'Errico A, Innelli P et al. *Coronary flow reserve in hypertensive patients with hypercholesterolemia and without coronary heart disease*. Am J Hypertens. 2007; 20: 177-83.
168. Czernin J, Muller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapitch J et al. *Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve*. Circulation. 1993; 88: 62-9.
169. Hildick-Smith DJ, Johnson PJ, Wisbey CR, Winter EM, Shapiro LM. *Coronary flow reserve is supranormal in endurance athletes: an adenosine transthoracic echocardiographic study*. Heart. 2000; 84: 383-9.
170. Meimoun P, Benali T, Sayah S, Luycx-Bore A, Boulanger J, Zemir H et al. *Evaluation of left anterior descending coronary artery stenosis of intermediate severity using transthoracic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr. 2005; 12: 1233-40.
171. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Luycx-Bore A, Levy F et al. *The coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial transthoracic Doppler echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr. 2008; 21: 72-7.
172. Galliuto L, Sestito A, Barchetta S, Sgueglia GA, Infusino F, La Rosa C et al. *Noninvasive evaluation of flow reserve in the left anterior descending coronary artery in patients with cardiac syndrome X*. Am J Cardiol. 2007; 99: 1378-83.
173. Tona F, Osto E, Tarantini G, Gambino A, Cavallin F, Feltrin G, Montisci R, Caforio AL, Gerosa G, Iliceto S. *Coronary flow reserve by transthoracic echocardiography predicts epicardial intimal thickening in cardiac allograft vasculopathy*. Am J Transplant. 2010; 10:1668-76.
174. Rigo F, Ghepari S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, Picano E. *The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy*. Eur Heart J. 2006; 27: 1319-23.
175. Maseri A. *Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events: exploring the hidden side of the moon*. N Engl J Med. 1997; 336: 1014-6.
176. Ross R. *Atherosclerosis – An inflammatory disease*. N Engl J Med. 1993; 340: 115-26.

177. Klein RM, Schwartzkopff B, Gabbert HE, Strauner BE. *Diminished coronary reserve in patients with biopsy proven inflammatory infiltrates*. *Cardiology*. 2003; 100: 120-8.
178. Osto E, Tona F, Angelini A, Montisci R, Ruscazio M, Vinci A, Tarantini G, Ramondo A, Gambino A, Thiene G, Caforio AL, Gerosa G, Iliceto S. *Determinants of coronary flow reserve in heart transplantation: a study performed with contrast-enhanced echocardiography*. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 453-60.
179. Wildhirt SM, Weis M, Schulze C, Conrad N, Rieder G, Enders G, Hoepf C, von Scheidt W, Reichart B. *An association between microvascular endothelial dysfunction, transcatheter nitric oxide production and pro-inflammatory cytokines after heart transplantation in humans*. *Transpl Int*. 2000; 13 Suppl 1: S228-34.
180. Ruscazio M, Montisci R, Colonna P, Caiati C, Lai G, Cadeddu M et al. *Detection of coronary restenosis after coronary angioplasty by contrast-enhanced transthoracic echocardiographic Doppler and of coronary flow velocity reserve*. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 896-903.
181. Dehghan M, Merchant AT. *Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies?* *Nutr J*. 2008; 7: 26.
182. Shimabukuro M. *Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk. New concept and clinical implication*. *Circ J*. 2009; 73: 27-34.
183. Kondo I, Mizushige K, Hirao K, Nozaki S, Tsuji T, Masugata H, Kohno M, Matsuo H. *Ultrasonographic assessment of coronary flow reserve and abdominal fat in obesity*. *Ultrasound in Med. & Biol*. 2001; 27: 1199-1205.
184. Takeuchi M, Lodato JA, Furlong KT, Lang RM, Yoshikawa J. *Feasibility of measuring coronary flow velocity and reserve in the left anterior descending coronary artery by transthoracic doppler echocardiography in a relatively obese american population*. *Echocardiography*. 2005; 22: 225-232.
185. Motivala AA, Rose PA, Kim HM, Smith YR, Bartnik C, Brook RD, Muzik O, Duvernoy CS. *Cardiovascular risk, obesity, and myocardial blood flow in postmenopausal women*. *J Nucl Cardiol*. 2008; 15: 510-7.
186. Mureddu GF, De Simone G, Greco R, Rosato GF, Contaldo F. *Left ventricular filling pattern in uncomplicated obesity*. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 509-514.

187. Libby P, Ridker PM, Maseri A. *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation. 2002; 105: 1135-1143.
188. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al., for the FRISC Study Group. *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease*. N Engl J Med. 2000; 343: 1139-1147.
189. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. *Plasma concentrations of IL 6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men*. Circulation. 2000; 101: 1767-1772.
190. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M et al., for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) investigators. *Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction*. Circulation. 2000; 101: 2149-2153.
191. Wolfe F, Freundlich B, Strass WL. *Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol. 2003; 30: 36-40.
192. Kern PA, Ranganathan S, Li C et al. *Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin 6 expression in human obesity and insulin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 280: E745-E751.

Monografie

- M1. Giorgino R, De Pergola G, Bjorntorp P. *Tessuto adiposo bianco e sistema endocrino*. In Bosello O (Ed.). *Obesità: un trattato multidimensionale*. KURTIS, Milano. 1998; pp 31-41.
- M2. Dalla Volta S. *Malattie del Cuore e dei vasi*. McGRAW-HILL. Milano, 1996.
- M3. Roldan C.A. *Ecocardiografia – Guida Pratica*. Edizioni Minerva Medica. Torino, 2007.
- M4. Rotella CM, Mannucci E, Ricca V. *L'obesità. Manuale per la diagnosi e la terapia*. Edizioni SEE Firenze. 1997, pagg. 94-102.