

MALNUTRIZIONE E OBESITÀ

Massimo Bellini*

OBIETTIVI DIDATTICI

- ◆ Conoscere i principali quadri clinici correlati a disordini alimentari.
- ◆ Saper riconoscere e interpretare una condizione di malnutrizione e identificarne le cause.
- ◆ Conoscere i meccanismi patogenetici del sovrappeso/obesità, le implicazioni cliniche e le principali strategie terapeutiche.

MALNUTRIZIONE/SOTTONUTRIZIONE

Questo Capitolo tratta di alcuni disordini nutrizionali, condizioni cliniche che vedono in una mancanza o in un eccesso di energia e nutrienti un momento patogenetico fondamentale. In accordo con una recente classificazione proposta dalla Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN) possiamo definire la malnutrizione/sottonutrizione come una condizione clinica caratterizzata da carenza di introiti calorico-nutrizionali e il sovrappeso e l'obesità come una condizione clinica caratterizzata da un eccessivo apporto calorico.

La malnutrizione, che può essere provocata da condizioni quali il digiuno, differenti quadri patologici e dall'invecchiamento, costituisce il risultato di un ridotto introito di nutrienti che determina primariamente un'alterazione della composizione corporea (riduzione della massa magra) e della massa metabolicamente attiva che porta ad una riduzione dell'attività fisica e mentale del paziente, con conseguente peggioramento delle condizioni cliniche. La definizione di malnutrizione è stata oggetto di un ampio dibattito all'interno delle maggiori società scientifiche internazionali che si occupano di nutrizione (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN/ European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN/ Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo, SINPE).

La Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) ha proposto una definizione che combina almeno uno dei parametri del fenotipo a) ad uno dei criteri etiologici al punto b):

- a) perdita involontaria di peso, riduzione dell'indice di massa corporea (IMC) o ridotta massa muscolare
- b) ridotta assunzione o assorbimento di cibo e patologie correlate all'infiammazione acuta o cronica.

Questa definizione attribuisce un ruolo importante alla presenza di una condizione infiammatoria di qualsivoglia origine.

Si possono riconoscere, infatti, tre differenti sottotipi di malnutrizione:

- ◆ una malnutrizione provocata da una patologia infiammatoria concomitante
- ◆ una malnutrizione provocata da una patologia non infiammatoria concomitante
- ◆ una malnutrizione senza concomitante malattia.

In merito al primo sottotipo, *malnutrizione provocata da una patologia infiammatoria concomitante*, l'infiammazione può a sua volta essere presente in forma acuta, caratterizzata dalla presenza di un'intensa ma breve risposta infiammatoria o in forma cronica, in cui la risposta infiammatoria è meno intensa ma più prolungata. Esempi clinici della forma infiammatoria acuta sono i pazienti ricoverati in terapia intensiva per patologie o traumi, oltre ai pazienti sottoposti ad interventi chirurgici maggiori. Al contrario, la forma infiammatoria cronica si identifica con la cachessia, definita come una complessa sindrome metabolica associata ad una patologia e caratterizzata da perdita di massa muscolare con o senza perdita di massa grassa, risultante in una perdita di peso. Questa condizione si verifica più frequentemente in pazienti con patologie terminali, complicate da una risposta infiammatoria catabolica: neoplasie, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattie infiammatorie croniche intestinali, insufficienza cardiaca e insufficienza renale.

La *malnutrizione senza infiammazione* costituisce una condizione indotta da una patologia nella quale l'infiammazione non costituisce un momento patogenetico importante. Esempi di quadri patologici appartenenti a tale categoria di malnutrizione sono la disfagia, la sindrome dell'intesti-

*L'autore ringrazia la Prof.ssa Monica Nannipieri per la sua preziosissima collaborazione.

no corto, patologie neurologiche come l'ictus, la malattia di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica, le demenze e le patologie psichiatriche.

La terza forma, *malnutrizione senza concomitante malattia*, identifica condizioni caratterizzate da mancanza di cibo (malnutrizione da fame), tipiche dei paesi in via di sviluppo, o da particolari condizioni socioeconomiche o psicologiche, nelle quali svolge un ruolo importante non solo l'apporto calorico ma anche la qualità del cibo.

Pur non esistendo un accordo univoco sulla definizione dei criteri diagnostici di malnutrizione tra le società scientifiche internazionali (ASPEN/ESPEN/SINPE), le linee guida ASPEN considerano diagnostica la presenza di almeno due tra i seguenti fattori:

- a) basso apporto energetico
- b) accumulo di liquidi
- c) diminuzione della forza della mano
- d) diminuzione della massa muscolare o del grasso sottocutaneo
- e) perdita di peso.

Le linee guida ESPEN, sulla base della definizione sopra riportata, propongono due alternative diagnostiche:

- a) un Indice di Massa Corporea (IMC) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ oppure
- b) una perdita di peso spontanea ($>10\%$ del peso iniziale indipendentemente dal tempo o $>5\%$ negli ultimi tre mesi), associata a un IMC valutato in relazione all'età ($<20 \text{ kg/m}^2$ se <70 anni o $<22 \text{ kg/m}^2$ per età superiori) o ad un indice di massa magra (Fat-Free Mass Index, FFMI, ottenuto dividendo la massa magra per il quadrato dell'altezza) < 15 e 17 kg/m^2 , rispettivamente nelle donne e negli uomini.

In accordo con le linee guida EWGSOP2 e GLIM, la Dual X-ray Absorptiometry (DXA) è uno dei metodi diagnostici preferibili per misurare la massa muscolare, anche se la circonferenza del polpaccio può essere usata come alternativa per misurare la massa muscolare periferica.

La malnutrizione identificata in base a FFMI misurato attraverso la DXA è definita come *Malnutrition-DXA*.

Importante nel formulare la diagnosi, unitamente alla valutazione morfologica e strumentale, risulta la somministrazione di questionari validati, finalizzati a quantificare il rischio nutrizionale. Quelli maggiormente utilizzati sono:

- ◆ *SGA (Subjective Global Assessment)*: comprende la raccolta di dati anamnestici (calo ponderale, introito alimentare, sintomi gastrointestinali, cambiamenti nelle capacità funzionali) e un esame obiettivo delle masse muscolari, della massa grassa e della presenza di edemi

- ◆ *MNA (Mini Nutritional Assessment)*: utile in particolare per soggetti in età avanzata. Prevede la raccolta di dati anamnestici (appetito, calo ponderale, diagnosi di base, attività motoria, problemi neuropsichiatrici) associati al calcolo dell'IMC

- ◆ *MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)*: questionario sviluppato dalla British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, che tiene conto dell'IMC, della percentuale di perdita di peso e della riduzione dell'introito calorico correlato alla malattia

- ◆ *NRS-2002 (Nutrition Risk Screening)*: strumento per la valutazione del rischio di malnutrizione in ospedale; comprende la perdita di peso, la riduzione dell'introito calorico, l'IMC e la severità della malattia di base.

Tutte le valutazioni fornite dai questionari comprendono sia un'analisi delle cause (ridotto apporto nutrizionale, severità della patologia di base) sia delle conseguenze (perdita di peso, riduzione dell'IMC) della malnutrizione. Pertanto, per definire la migliore strategia terapeutica nei confronti di un paziente, soprattutto se ospedalizzato, insieme alla valutazione della massa muscolare, delle sue capacità cognitive e della efficacia del suo sistema immunitario, potrebbe essere necessario associare quella relativa all'assunzione calorica/assorbimento e alla presenza di una condizione infiammatoria sottostante.

L'utilizzo di metodiche diagnostiche più complesse, quali la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM), la PET e la densitometria a doppia energia a raggi X (DEXA), dato il loro alto costo, deve essere limitato a casi selezionati, mentre la bioimpedenziometria rappresenta un metodo a basso costo in grado di fornire indicazioni quantitative, anche se meno precise, sul contenuto corporeo di massa magra e massa grassa.

OBESITÀ/SOVRAPPESO

L'obesità è una condizione clinica cronica, ad eziopatogenesi complessa, consistente in un accumulo eccessivo di tessuto adiposo tale da influire negativamente sullo stato di salute. I fattori che la determinano interagiscono e si adattano all'ambiente e alla cultura del soggetto ed evolvono nel tempo. Rappresenta la prima causa di morte modificabile in tutto il mondo, ampiamente diffusa sia tra i bambini sia tra gli adulti di entrambi i sessi. Obesità e sovrappeso, prima considerati problemi dei soli paesi ricchi, sono in aumento

anche nei paesi a basso e medio reddito e sono ormai riconosciuti come veri e propri problemi di salute pubblica. Secondo i dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il numero di persone obese nel mondo è cresciuto in maniera esponenziale a partire dal 1980: nel 2014 oltre 1,9 miliardi di adulti erano in sovrappeso, tra cui oltre 600 milioni obesi. Le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in occasione del World Obesity Day-2021 rivelano che sono sovrappeso od obesi il 50% degli adulti e il 30% dei bambini e adolescenti nel mondo. In Italia sono 18 milioni gli adulti in sovrappeso (35.5%) e 5 milioni quelli obesi, ovvero una persona su dieci. Inoltre, 3 bambini su 10 (29.8%) sono in sovrappeso e fra questi 1 è obeso (9.4%). Si prevede che l'obesità infantile aumenterà del 60% nel prossimo decennio, raggiungendo i 250 milioni di individui entro il 2030.

La gravità del problema è correlato alle comorbidità che si associano a questa patologia: in Europa il sovrappeso e l'obesità sono responsabili di circa l'80% dei casi di diabete di tipo 2, del 55% dei casi di ipertensione arteriosa e del 35% dei casi di cardiopatia ischemica. Tutto ciò si traduce in 1 milione di morti e 12 milioni di malati all'anno.

Per molto tempo si è ritenuto che alla base dell'obesità ci fossero solo scelte dietetiche inappropriate e mancanza di attività fisica. In realtà, pur avendo questi due aspetti una notevole importanza patogenetica, tutte le più recenti evidenze scientifiche documentano come l'obesità sia una condizione clinica multifattoriale, causata dall'interazione di fattori ambientali, socio-culturali, fisiologici, clinici, comportamentali, genetici, epigenetici e metabolici. La complessità, l'interazione e il frequente andamento cronico di tutti questi fattori giustificano la difficoltà nel curare l'obesità e rendono inadeguato il classico modello terapeutico prescrittivo, che si basa esclusivamente sulla dieta intesa come restrizione calorica. Vi è un unanime accordo tra le maggiori società scientifiche nel ritenere l'obesità come una malattia cronica, che deve essere quindi trattata come tale. Una recente *consensus conference* ha infatti proposto per l'obesità la definizione di: Adiposity Based Chronic Disease (ABCD).

Tra i fattori ambientali coinvolti nella genesi dell'obesità la sedentarietà (prolungata visione della televisione, eccessivo uso del computer ecc.) e l'eccessivo consumo di cibi ad alto contenuto energetico e ad elevata palatabilità sono tra i più importanti.

Dal momento che non tutte le persone esposte a questi fattori di rischio diventano obese, è necessario ipotizzare un ruolo importante svolto dai

fattori genetici. Sono stati infatti identificati numerosi geni che, seppur singolarmente con effetto trascurabile, operando in associazione e in maniera sinergica, svolgono un ruolo patogenetico molto rilevante. È altamente probabile che i geni dell'obesità agiscano non solo all'interno del regolatore omeostatico dell'equilibrio energetico, ma anche all'interno dei circuiti neuronali coinvolti nelle interazioni con un ambiente obesogeno, compresi i circuiti alla base del processo decisionale basato sulla ricompensa ("craving"). La comprensione dei meccanismi alla base dell'obesità non può infatti prescindere dal ruolo svolto dal sistema neurale responsabile del controllo centrale dell'appetito. Esiste infatti un circuito a livello del sistema nervoso centrale, a principale localizzazione ipotalamica, che regola il rapporto tra assunzione di nutrienti e consumo energetico, integrando i segnali ormonali che giungono dalla periferia, e comunicando con il resto del sistema nervoso centrale. Una funzione chiave dell'ipotalamo è quella di rilevare carenze nell'assunzione di nutrienti, sia a breve sia a lungo termine, e tradurle in comportamenti; qualsiasi interferenza con le normali funzioni di questo circuito ipotalamico porta a compromissioni nella regolazione del bilancio energetico.

Lo sviluppo dell'obesità è stato associato pertanto anche ad alterazioni delle risposte a livello dei circuiti neurali. Queste modifiche, simili a quelle indotte da altre sostanze come la cocaina e l'eroina, sono responsabili della compulsività di questi soggetti; le proprietà edoniche del cibo possono stimolare il comportamento alimentare anche quando sono stati soddisfatti i requisiti dell'omeostasi metabolico-energetica. Ancor prima che sia assaggiato e assorbito, il cibo può avere potenti effetti sul cervello attraverso stimoli visivi e olfattivi. Ciò è particolarmente importante per le persone che vivono in un ambiente con elevata disponibilità e richiami costanti al cibo "appetitoso". Studi di neuroradiologia hanno identificato diverse aree cerebrali che sono differenzialmente influenzate da stimoli alimentari visivi in condizioni di digiuno, perdita di peso, ri-alimentazione, sovralimentazione, esercizio fisico. Rimane invece da dimostrare se il complesso sistema neurale responsabile del controllo dell'assunzione di cibo abbia un ruolo anche nel controllo dell'assunzione degli specifici nutrienti (carboidrati, grassi, proteine).

Obesità quale fattore di rischio di sviluppo di patologie metaboliche

Evidenze scientifiche sempre più forti hanno documentato l'associazione tra sovrappeso/obesità

e sviluppo di patologie metaboliche e neoplastiche. Infatti, è stata dimostrata l'associazione con lo sviluppo di insulino-resistenza, di diabete mellito di tipo 2, di dislipidemia, di epatopatia metabolica (MAFLD), di malattie cardiovascolari, di ipertensione arteriosa. Ulteriori quadri patologici nei cui confronti l'obesità rappresenta un fattore di rischio sono rappresentati dalla sindrome dell'ovaio policistico, dalla sindrome delle apnee ostruttive, dalla litiasi biliare. Inoltre, l'obesità costituisce un fattore di rischio per numerose patologie neoplastiche, quali quelle del colon-retto, del pancreas, del fegato, dell'esofago, del seno, del rene e dell'endometrio e si ritiene che un tumore su cinque possa essere messo in relazione con l'obesità. Tutte queste associazioni giustificano l'osservazione che l'obesità è associata ad un aumentato rischio di mortalità: per ogni aumento di 5 kg/m² dell'IMC oltre i 25 kg/m², la mortalità complessiva aumenta circa del 30%; quella per patologie vascolari del 40%; quella per diabete tipo 2, insufficienza renale ed epatica del 60%. Per un IMC compreso tra 30 e 35 la sopravvivenza media si riduce da 2 a 4 anni e per un IMC da 40 a 45 da 8 a 10 anni.

Parametri antropometrici e composizione corporea

I parametri utilizzati per identificare il grado di sovrappeso e l'obesità sono indubbiamente l'IMC e la distribuzione del tessuto adiposo.

Nella pratica clinica, i parametri antropometrici abitualmente utilizzati sono la valutazione di:

- ◆ peso e altezza, da cui si calcola l'IMC per la definizione del grado di obesità
- ◆ circonferenza vita, quale parametro di distribuzione del grasso corporeo
- ◆ massa grassa e massa magra (mediante bioimpedenziometria)
- ◆ misurazione delle pliche cutanee (bicipite, tricipite, sottoscapolare, crestiliaca), tecnica meno utilizzata rispetto agli altri parametri ma che permette una valutazione dello spessore dell'adiposità sottocutanea.

L'IMC (o indice di Quetelet), ottenuto dividendo il peso (kg) per l'altezza (m) al quadrato (kg/m²), classifica l'obesità in:

- ◆ sovrappeso: 25-29,9 kg/m²
- ◆ obesità di grado I: 30-<35 kg/m²
- ◆ obesità di grado II: 35-<40 kg/m²
- ◆ obesità di grado III: ≥ 40 kg/m².

L'IMC presenta però due importanti limiti: non è una misura della massa grassa e non dà informazioni sulla distribuzione fra grasso viscerale e sottocutaneo.

Forti evidenze scientifiche documentano come sia l'accumulo del grasso a livello addominale a costituire un importante fattore di rischio per lo sviluppo di patologie metaboliche e cardiovascolari e come questo rischio sia particolarmente elevato nei soggetti moderatamente obesi (IMC 30-35), come pure in quelli semplicemente in sovrappeso (IMC 25-29.9).

La distribuzione del tessuto adiposo valutato con la misurazione della circonferenza vita è indicatore di due forme di obesità: *obesità viscerale o androide* e *obesità sottocutanea o ginoide*. Un dato più oggettivo si ottiene calcolando il rapporto tra la circonferenza misurata a livello ombelicale (vita) e gluteo (fianchi). Tale rapporto, chiamato WHR (*Waist to Hip ratio*), fa riferimento ai seguenti valori per definire il fenotipo di obesità:

- ◆ obesità androide quando il rapporto WHR è maggiore di 0,85
- ◆ obesità ginoide quando il rapporto WHR è inferiore a 0,79.

È noto che l'obesità viscerale è associata a disordini metabolici (diabete tipo 2, dislipidemie, MAFLD), malattie cardiovascolari ecc. L'obesità ginoide, in cui il grasso è distribuito prevalentemente a livello sottocutaneo, non si associa a rischi per patologie metaboliche.

La circonferenza addominale (misurazione del punto vita), è utilizzata per valutare la quantità di grasso a livello addominale. Secondo i parametri dettati dall'OMS, ad una elevata circonferenza addominale si associano gli stessi rischi dell'eccesso di peso. Si parla quindi di obesità viscerale, quando il punto vita supera i parametri indicati di seguito:

- ◆ Uomini > 102 cm
- ◆ Donne > 88 cm.

È tuttavia possibile rilevare un indice di massa corporea nei limiti consigliati ma una circonferenza addominale superiore ai valori su indicati. Per questo motivo, la rilevazione della circonferenza addominale riveste un'importanza pari a quella della rilevazione del peso.

Obesità sarcopenica

Negli ultimi anni, in funzione dell'aumento dell'aspettativa di vita e della prevalenza di obesità nei paesi occidentali, è aumentato l'interesse per l'obesità sarcopenica, una sindrome più frequentemente presente nella popolazione anziana, associata ad aumentato rischio di disabilità, morbilità e mortalità. Per obesità sarcopenica si definisce una condizione clinico-funzionale caratterizzata da un'alterazione della composizione corporea in cui si verifica un eccesso di massa grassa e un de-

ficit di massa muscolare (sarcopenia), con conseguente riduzione della forza e della funzione muscolare. Attualmente non esiste una definizione univoca di tale patologia; per questo motivo non è tuttora possibile determinarne la prevalenza precisa né l'effettiva rilevanza clinica e funzionale. La prevalenza stimata varia infatti dal 2.75% ad oltre il 20%. Nell'obesità sarcopenica, la fisiopatologia della sarcopenia e quella dell'obesità sono fortemente interconnesse. Come regola empirica, l'evidenza suggerisce che Fat Free Mass (FFM) e Fat Mass (FM) siano soggette alla cosiddetta *one quarter rule*: per qualsiasi incremento del grasso corporeo, si verifica una variazione parallela di FFM, corrispondente approssimativamente al 25%. Questa condizione si può verificare, oltre che nel soggetto anziano, anche nei soggetti affetti da diabete di tipo 2, da BPCO e nel paziente obeso con patologie neoplastiche.

Nella **Figura 1.1** sono rappresentati i maggiori fattori di rischio associati all'obesità sarcopenica, tra i quali un'inflammatione cronica di basso grado, la presenza di insulino-resistenza, i cambiamenti ormonali e la riduzione dell'attività fisica. Un aumento del grasso viscerale, con conseguente incremento dell'inflammatione di basso grado, contribuisce allo sviluppo della sarcopenia. Sia la sarcopenia sia l'obesità rappresentano pertanto un rischio per la salute delle persone anziane di per sé ma, in combinazione, aumentano sinergicamente

il rischio di esiti negativi per la salute e per l'insorgere di disabilità.

Una valutazione approfondita dell'obesità sarcopenica dovrebbe comprendere la misurazione dei parametri antropometrici e la valutazione della prestazione fisica di questi pazienti. Ad oggi, la mancanza di una definizione da tutti condivisa dell'obesità sarcopenica non permette di stabilire quali siano gli obiettivi da raggiungere nel trattamento di questi pazienti, seppure la perdita di peso ottenuta con una dieta adeguata e l'esercizio fisico sembrano essere le migliori strategie di trattamento anche nei soggetti obesi o sovrappeso sarcopenici.

Obesità e disturbi del comportamento alimentare (DCA)

L'obesità è collegata spesso ad un disturbo da alimentazione incontrollata e alle sue numerose complicanze. Il *binge-eating disorder* (BED) e la sindrome del *night-eating* (NES) sono due forme di consumo disordinato associate a sovrappeso e obesità. Questi disturbi sembrano essere associati nel tempo all'aumento di peso, ad un maggior rischio di sviluppare diabete e altre disfunzioni metaboliche, nonché ad un più alto rischio di psicopatologia, inclusi ansia e problemi del sonno, rispetto alle persone obese senza alimentazione incontrollata. Anche in questo caso sono disponibili trattamenti, tra cui la terapia cognitivo-comportamentale e la psicoterapia interpersonale.



Figura 1.1 Fattori di rischio per l'obesità sarcopenica (modificata da Picca A. et al. Biol. Chem. 2018;399(5):421-36).

ORGANIZZAZIONE DEL PERCORSO DI CURA/TRATTAMENTI

Per definire la gravità dell'obesità è stato proposto un sistema di classificazione (Edmonton Obesity Staging System) che, indipendentemente dall'entità dell'eccesso di peso, tiene conto di parametri

metabolici, fisici e psicologici. Tale sistema si è dimostrato più efficace dell'IMC nel predire la mortalità. A partire da questo, la Società Italiana di Obesità (SIO) ha suggerito un algoritmo che consente di identificare l'opzione terapeutica preferenziale per il trattamento del paziente obeso (Figura 1.2).

Stadio EOSS (Edmonton Obesity Staging System)	Età (anni)	BMI <30	BMI 30-35	BMI 35-40	BMI >40
STADIO 0 Assenza di fattori di rischio obesità correlati (es. ipertensione arteriosa, dislipidemia, disglicemia) Assenza di sintomi fisici Assenza di psicopatologie Assenza di limitazione funzionale e/o riduzione della qualità di vita	>60				
	<60				
STADIO 1 Fattori di rischio obesità correlati (es. ipertensione borderline, alterata glicemia a digiuno) Lievi sintomi fisici (es. dispnea per sforzi moderati) Lievi alterazioni psicopatologiche Lievi limitazioni funzionali e/o lieve riduzione della qualità di vita	>60				*
	<60				
STADIO 2 Comorbidità conclamate (ipertensione arteriosa, diabete mellito, sindrome delle apnee notturne, sindrome ansiosa-depressiva) Moderati sintomi fisici Moderate limitazioni funzionali e/o lieve moderata riduzione della qualità di vita	>60				*
	<60				
STADIO 3 Danno d'organo (es. infarto del miocardio, scompenso cardiaco, complicanze del diabete) Turbe psicopatologiche gravi Significativa limitazione funzionale e della qualità di vita	>60			*	*
	<60				
STADIO 4 Severe disabilità obesità correlate Psicopatologie disabilitanti Severe limitazioni funzionali e/o riduzione della qualità di vita	>60				
	<60		*	*	*

- Intervento sullo stile di vita
- Terapia farmacologica
- Chirurgia bariatrica
- Riabilitazione fisica, neurologica, cardiopolmonare, psichiatrica

* Considerare chirurgia bariatrica in casi selezionati

Figura 1.2 Algoritmo per il trattamento di pazienti affetti da sovrappeso e obesità (modificata da Santini F. et al. Eat Weight Dis. 2016;21:305-7).

Lo scopo del trattamento dietetico nell'obesità è la riduzione di peso, il che comporta un miglioramento dello stato di salute e un miglioramento dei parametri metabolici alterati. Una volta raggiunti questi risultati, l'obiettivo diventa quello di mantenerli nel lungo periodo. Il bersaglio principale della strategia terapeutica è costituito dai fattori che influenzano e modificano il controllo della regolazione dell'equilibrio energetico nell'organismo.

Un approccio efficace al trattamento dell'obesità deve riconoscere innanzitutto che questa è una condizione progressiva, cronica, che necessita di un intervento terapeutico che può durare tutta la vita. Il trattamento non può essere caratterizzato solo da una restrizione calorica di tipo prescrittivo, ma deve comprendere interventi finalizzati a determinare cambiamenti nel comportamento alimentare e dello stile di vita, e un'attivazione di tutte le strategie utili a dare conoscenza e consapevolezza al paziente del percorso che sta facendo, aumentando così la sua motivazione al cambiamento. Il trattamento a lungo termine è spesso complesso e richiede un approccio integrato, che utilizzi gli strumenti a disposizione in modo complementare, avvalendosi di competenze professionali diverse che condividano il medesimo obiettivo terapeutico.

Una gestione efficace dell'obesità implica l'impostazione di un piano di intervento su misura per il singolo paziente. I potenziali fattori che contribuiscono all'aumento di peso, comprese le abitudini alimentari, l'inattività fisica, le condizioni mediche associate e i farmaci, devono essere identificati e affrontati. Gli interventi sullo stile di vita, che comprendono le modificazioni della dieta, l'incremento dell'attività fisica, la terapia comportamentale, l'educazione alimentare e il *counseling*, sono fra le strategie oggi utilizzate per la gestione dell'obesità. Un altro aspetto importante riguarda le aspettative che i pazienti ripongono sul percorso di cura, spesso superiori ai risultati raggiungibili, e la necessità di definire obiettivi realistici insieme al paziente stesso. Un risultato che preveda una perdita di peso del 5% è clinicamente significativo e può ridurre il rischio di comorbidità.

Per quanto riguarda il trattamento dell'obesità nelle persone anziane, dove l'obesità influisce non solo sulla morbilità e mortalità, ma soprattutto sulla qualità di vita, gli interventi che inducono una perdita di peso possono effettivamente portare ad una migliore funzione fisica ma, se effettuati solamente con un approccio dietetico, possono influire negativamente sulla fisiologia muscolare e ossea.

L'esercizio fisico, associato alla moderata restrizione calorica, presenta innumerevoli vantaggi nell'anziano, così come nel giovane adulto. È stato dimostrato come l'effetto combinato di trattamento dietetico ed esercizio fisico migliori il dolore e lo stato funzionale in soggetti con età superiore a 60 anni con diagnosi radiologica di osteoartrosi e con disabilità fisica.

FARMACOTERAPIA

La dieta, l'attività fisica e le modifiche comportamentali costituiscono oggi i capisaldi della gestione del paziente affetto da patologie legate all'alimentazione; tuttavia a volte non sono sufficienti. Una migliore conoscenza dei meccanismi del controllo dell'appetito e del consumo energetico ha portato allo sviluppo di nuove molecole, anche se la storia dei farmaci per il trattamento dell'obesità ha insegnato che la valutazione del loro profilo di sicurezza rappresenta un aspetto fondamentale. Infatti numerosi farmaci sono stati proposti nel tempo, ma alcuni di questi sono stati ritirati dal commercio per l'induzione di severi effetti collaterali. Per questo motivo attualmente le autorità regolatorie richiedono una valutazione approfondita del profilo rischio/beneficio dei nuovi farmaci.

Nella **Tabella 1.1** sono riportati i principi farmacologici ad oggi disponibili e approvati da EMA e/o da FDA. Attualmente sono in corso di studio altre categorie di farmaci con potenziali effetti antiobesità quali tesofensina, velneperit e beloranib.

Ad oggi in Italia, i farmaci autorizzati al commercio per la terapia a lungo termine dell'obesità negli adulti sono **orlistat**, **liraglutide** e un'associazione di **naltrexone/bupropione**, indicati nei pazienti obesi (IMC ≥ 30) o nei pazienti in sovrappeso (IMC ≥ 27) con fattori di rischio associati.

Secondo le Linee Guida della Società Italiana dell'Obesità (SIO) la terapia farmacologica deve essere sospesa se, dopo un periodo variabile da 4 a 12 settimane, in base al farmaco assunto, non si è raggiunto un calo del peso corporeo di almeno il 5%; al contrario raccomandano che la terapia venga protratta per oltre 3 mesi in caso di decremento ponderale intorno al 5%. Raccomandano inoltre che la somministrazione del farmaco per più di 24 mesi (generalmente per il mantenimento del peso) avvenga a seguito di un'approfondita discussione con il paziente in merito ai potenziali effetti collate-

Tabella 1.1 Trattamenti farmacologici per la cura dell'obesità ad oggi disponibili e approvati da EMA e/o da FDA (modificata da Garvey WT et al. Endocr Pract. 2016; 22 Suppl.3:1-203).

Principio attivo	Meccanismo d'azione	Effetto	Indicazione	Dose	Autorizzazione
Orlistat	Inibizione selettiva lipasi pancreatiche	Riduzione assorbimento e aumento escrezione fecale grassi alimentari	In associazione a dieta ipocalorica per: - pazienti obesi con IMC ≥ 30 - pazienti in sovrappeso (IMC ≥ 28) con fattori di rischio associati	120 mg x 3/die	Approvato da EMA e FDA. Disponibile in Italia
Liraglutide	Agonismo recettore GLP-1	Diminuzione sensazione di fame e desiderio di cibo	In associazione a dieta ipocalorica e aumento attività fisica per: - pazienti con IMC ≥ 30 - pazienti con IMC ≥ 27 in presenza di comorbidità (prediabete mellito tipo 2, ipertensione, dislipidemia, apnee ostruttive del sonno)	3 mg/die	Approvato da EMA e FDA. Disponibile in Italia
Naltrexone/ Bupropione	- Naltrexone: antagonismo recettori μ per oppiacei - Bupropione: debole antagonismo per recettori dopamina e inibizione ricaptazione norepinefrina	Riduzione appetito e aumento consumo energetico	In associazione a dieta ipocalorica e aumento attività fisica per: - pazienti con IMC ≥ 30 - pazienti con IMC ≥ 27 in presenza di comorbidità (prediabete, diabete mellito tipo 2, ipertensione, dislipidemia, apnee ostruttive del sonno)	32/360 mg/die (dose massima)	Approvato da EMA e FDA. Disponibile in Italia
Lorcaserina	Agonismo selettivo recettore 5-HT _{2C}	Aumento senso di sazietà	- Pazienti con IMC ≥ 30 - Pazienti con IMC ≥ 27 in presenza di almeno un fattore di rischio (diabete mellito tipo 2, ipertensione, ipercolesterolemia)	10 mg x 2/die	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA)
Fentermina Topiramato	- Fentermina: simpatico-mimesi - Topiramato: inibizione anidasi carbonica e attivazione recettori GABA	- Riduzione appetito - Aumento consumo energetico	- Pazienti con IMC ≥ 30 - Pazienti con IMC ≥ 27 in presenza di almeno un fattore di rischio (diabete mellito tipo 2, ipertensione, ipercolesterolemia)	3,75/23 mg/die per 2 settimane (fino a un massimo di 15/92 mg/die)	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA)

rali e ai limiti del trattamento farmacologico. I principi attivi dei farmaci attualmente in commercio in Italia hanno meccanismi d'azione differenti tra loro:

◆ **Orlistat** riduce l'assorbimento dei grassi, assunti con la dieta, a livello del tratto gastrointestinale; in particolare blocca l'enzima lipasi che

scinde i trigliceridi assunti con il cibo in modo da garantirne l'assorbimento. Gli effetti avversi più frequentemente associati a questo farmaco sono rappresentati da disturbi gastrointestinali (crampi, flatulenza, feci grasse e oleose, incontinenza fecale) e riduzione dell'assorbimento delle vitamine A, D ed E

- ◆ **Liraglutide** è un analogo del *glucagon like peptide-1* (GLP-1) umano, ormone secreto dalle cellule L della mucosa dell'intestino tenue. Si lega al recettore del GLP-1 attivandolo. Ciò induce aumento della secrezione d'insulina da parte del pancreas, riduzione dello svuotamento gastrico e aumento del senso di sazietà con conseguente riduzione dell'assunzione di cibo. Possibili effetti collaterali sono nausea, diarrea, stipsi, lieve aumento della frequenza cardiaca, peraltro tutti reversibili con la sospensione del trattamento
- ◆ **Naltrexone e bupropione:** l'associazione di questi due principi attivi aumenta la perdita di calorie e ha effetti sul senso di gratificazione legato all'assunzione di cibo. Per tali motivi è in grado di ridurre l'appetito rendendo più facile seguire una dieta ipocalorica. Possibili effetti collaterali sono: nausea, stipsi, vomito, vertigini, secchezza delle fauci, talora sonnolenza fino a perdita di coscienza. Questa terapia è controindicata in pazienti che assumano farmaci in grado di abbassare la soglia epilettogena.

CHIRURGIA BARIATRICA

La chirurgia bariatrica è uno strumento terapeutico aggiuntivo nella gestione dell'obesità grave, considerata un'opzione di trattamento in alcuni tipi di pazienti (IMC ≥ 40 in assenza di comorbidità oppure IMC ≥ 35 con presenza di comorbidità) e da utilizzare quando gli altri metodi (dieta restrittiva, terapia cognitivo comportamentale) non hanno prodotto risultati adeguati e quando siano presenti comorbidità associate ad un rischio aumentato di mortalità.

Lo scopo della chirurgia bariatrica è quello di aumentare le aspettative di vita e ridurre le comorbidità attraverso meccanismi restrittivi o malassorbitivi o entrambi.

Gli interventi di chirurgia bariatrica possono essere:

- ◆ di tipo restrittivo: si basano sulla riduzione del volume gastrico (bendaggio gastrico, gastroplastica verticale e sleeve gastrectomy laparoscopica)
- ◆ di tipo malassorbitivo: inducono un malassorbimento provocando modifiche dell'anatomia intestinale a seguito delle quali la capacità di assorbimento della mucosa intestinale è confinata solo al tratto immediatamente precedente la valvola ileo-cecale (50-100 cm) (ad es. diversione bilio-pancreatica e duodenal-switch: interventi attualmente poco ese-

guiti per i gravi effetti collaterali conseguenti al malassorbimento)

- ◆ di tipo misto: combinano la componente restrittiva (formazione di una tasca gastrica di ridotte dimensioni) a quella di parziale ridotto assorbimento del cibo, diminuendo l'assorbimento delle sostanze nutritive bypassando il duodeno e la prima parte del digiuno (bypass gastrico o alla Roux-en-Y e minigastric-bypass). Il bypass gastrico è attualmente il tipo di intervento più eseguito nel mondo nei soggetti con obesità patologica grave e/o con una pregressa storia di fallimenti dopo interventi restrittivi. Le tecniche chirurgiche bariatriche sono in continua evoluzione per ridurre al minimo i rischi legati all'intervento e ottenere un migliore effetto sulle comorbidità correlate all'obesità.

Esistono linee guida della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità (SICOB) che dettano i criteri di eleggibilità all'intervento.

Nei pazienti con obesità grave di età superiore ai 60 anni, la chirurgia bariatrica può essere presa in considerazione con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita. In questi pazienti, la chirurgia deve essere considerata solo dopo una valutazione attenta dei rischi e dei benefici, incluso il rischio di mortalità. Le linee guida hanno inoltre dato particolare attenzione alla definizione del periodo di follow-up dopo un intervento (che deve essere considerato a vita), ritenuto un momento critico per il buon esito, così da consolidare i risultati ottenuti con la chirurgia ed evitare la comparsa di complicanze, soprattutto di tipo nutrizionale.

Lavorare in team

Gli operatori sanitari coinvolti nel percorso terapeutico devono avere buona conoscenza delle competenze e un linguaggio condiviso per consentire un'efficace interazione tra le varie figure professionali; è indispensabile creare un linguaggio e una cultura comuni all'interno dell'équipe assistenziale al fine di ottenere una vera integrazione delle diverse competenze. È molto importante definire con chiarezza i confini del lavoro di ogni professionista, perché la confusione dei ruoli è un fattore d'insuccesso terapeutico. Un team efficace si costruisce attraverso un lungo e paziente lavoro di formazione.

Pur esistendo linee guida e protocolli, il percorso di cura deve essere disegnato *ad personam* e continuamente rivalutato in base alle resistenze, alla motivazione e alle difficoltà incontrate.

CONCETTI CHIAVE

- ◆ La nutrizione clinica ha come scopo la prevenzione e la cura della malnutrizione.
- ◆ Sottonutrizione e/o malnutrizione per eccesso possono portare a conseguenze negative, sia sulle funzioni fisiologiche che sulle condizioni cliniche: la malnutrizione è associata ad aumento di morbilità e mortalità.
- ◆ Il consenso sulla terminologia nutrizionale può aiutare a sostenere e garantire un percorso di cura adeguato e condiviso; la classificazione della malnutrizione è cruciale per la comprensione della complessità del problema e per la pianificazione del trattamento.
- ◆ La presenza di malnutrizione è associata ad alterazioni metaboliche causate da una risposta infiammatoria dipendente dalla presenza di malattia e trauma.
- ◆ L'obesità è una malattia complessa dipendente da molti fattori ed è associata a molteplici comorbidità che contribuiscono ad aumentare la mortalità e la morbilità; il counseling nutrizionale è parte della terapia dell'obesità.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Cederholm T, Jensen GL, Correia M et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9.
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36:49-64.
- Donini LM, Busetto L, Bauer JM et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin Nutr* 2019;39(8):2368–2388.
- Linee guida SICOB (Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e malattie metaboliche) http://www.sicob.org/00_materiali/linee_guida_2016.pdf
- Santini F, Busetto L, Cresci B, Sbraccia P. SIO management algorithm for patients with overweight or obesity: consensus statement of the Italian Society for Obesity (SIO). *Eat Weight Dis*. 2016;21:305-7.