

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Modificazione della Funzione Gustativa in Pazienti Obesi Sottoposti a Sleeve Gastrectomy

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa

Arianna Vignini

Tesi di Laurea di:

Francesca Minnetti

Correlatore: Chiar.mo Prof.

Giovanni Lezoche

A.A. 2019/2020

1 - INTRODUZIONE 4

1.1 - IL GUSTO 5

1.1.2 – Stimoli Gustativi 12

1.1.3 – Vie Gustative 18

1.1.5 – I 5 Gusti 26

1.1.6 - Come riusciamo a percepire i vari gusti? 35

1.1.7 – Disturbi del Gusto 37

1.2 - REGOLAZIONE DELL'ASSUNZIONE DI CIBO 40

1.3 - OBESITÀ 43

1.3.1 - Effetti sulla Salute 48

1.3.2 - Eziologia 50

1.3.3 - Classificazione 54

1.3.4 - Trattamento 55

1.3.5 - Chirurgia Bariatrica 58

1.4 CHIRURGIA BARIATRICA E SENSIBILITÀ GUSTATIVA 69

2 - SCOPO DEL LAVORO 74

3 - MATERIALI E METODI 80

4 - RISULTATI 88

5 - DISCUSSIONE E CONCLUSIONI 96

6 - BIBLIOGRAFIA 104

7 - RINGRAZIAMENTI 121

1 - Introduzione

1.1 - IL GUSTO

Il gusto (*taste*) è la sensazione determinata dal contatto del cibo e delle bevande con il cavo orale, i cui recettori sono le gemme gustative presenti nelle papille gustative.

Le papille gustative sono dislocate nella lingua in particolar modo, nel palato molle, nella faringe, nelle guance e nell'epiglottide. I recettori del gusto, contenuti quindi nelle papille gustative, come quelli dell'olfatto, sono eccitati tramite uno stimolo di tipo chimico. Per questo sono definiti "sensi chimici". I recettori di vista, udito e tatto sono invece stimolati attraverso un meccanismo di tipo fisico.

Il sapore dei cibi e delle sostanze ingerite è in realtà il risultato del gusto combinato con altre sensazioni percepite nel cavo orale, in particolare gli odori. Questo perché quando si assapora e mastica un alimento molte molecole volatili si disperdono nell'aria all'interno della bocca e raggiungono le cavità nasali attivando i recettori olfattivi. Secondo studi più recenti anche vista, tatto e udito sono correlati alla percezione del *sapore* (**Basso F et al, 2018**; **Velasco C et al, 2018; Biggs L et al, 2016**). Sensazioni gustative, olfattive e trigeminali vengono unite insieme dal nostro sistema percettivo in *sapore*. Le sensazioni trigeminali rappresentano la stimolazione dolorosa, tattile, termica dei sistemi gustativo ed olfattivo tramite fibre nervose libere e/o a contatto con cellule recettoriali.

Il gusto dipende dalla percezione dei 5 gusti fondamentali attraverso la lingua ed altri tessuti gustativi:

- Dolce

- salato
- acido
- amaro
- umami (gusto del glutammato).

Recentemente è emerso che l'uomo è in grado di riconoscere anche molecole di grasso (**Galindo MM et al, 2012**).

Riconoscere il sapore di una determinata sostanza (cibo o bevanda), è vitale per qualunque essere vivente in quanto permette la selezione di nutrienti essenziali per la vita, ed il riconoscimento di possibili pericoli (**Kandel ER et al, 2001; Purves D. et al, 2005**).

Ogni sapore è legato ad una particolare *sostanza chimica* in grado di evocarlo, e a meccanismi di captazione e trasduzione del segnale per la percezione di un determinato gusto (**Figura 1**).

La percezione di ognuno dei sapori fondamentali è associata ad una particolare via di trasduzione del segnale che schematicamente può essere riportata a due tipologie principali: recettori legati a proteine G (amaro, dolce e umami), attraverso canali ionici di membrana (acido e salato). Studi recenti suggeriscono che il CD36 linguale è coinvolto nell'attrazione per i cibi grassi nei roditori. Essendo CD36 espresso anche nelle papille gustative dell'uomo potrebbe avere una funzione universale come "sensore lipidico gustativo" in grado di influenzare il comportamento alimentare (**Degrace-Passilly P et al, 2012**).

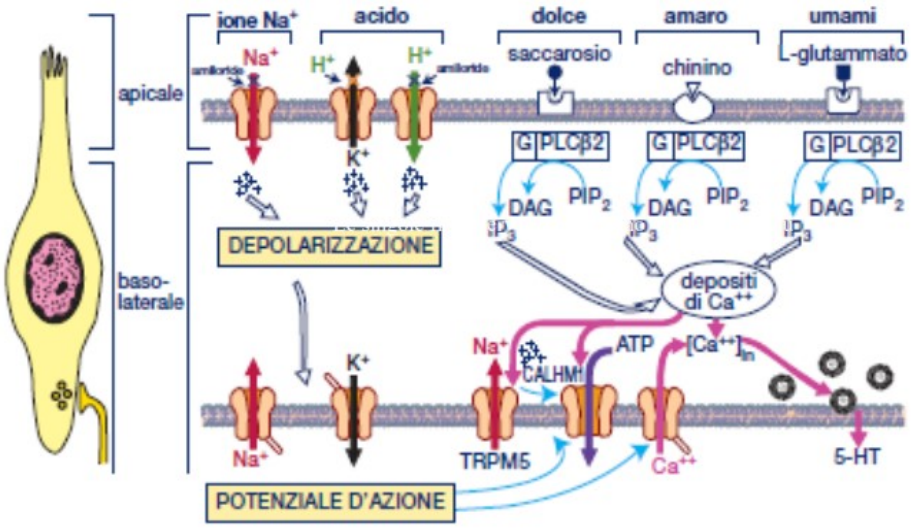


Figura 1 - Schema di via trasduzione del segnale di percezione dei sapori fondamentali

Il sistema gustativo fornisce informazioni su ciò che dovrà essere ingerito per valutarne l'identità, il contenuto energetico e/o nutrizionale, la pericolosità, la concentrazione, la gradevolezza o meno.

L'organo deputato alla sensibilità gustativa è la lingua, in particolare la mucosa che ricopre la sua superficie dorsale.

La mucosa della lingua è formata superficialmente da un epitelio di rivestimento pavimentoso stratificato, cheratinizzato presso l'apice della lingua e non cheratinizzato posteriormente. Al di sotto, vi è la lamina propria della mucosa, costituita da tessuto connettivo fibroso denso, ricco di vasi sanguigni e nervi. La lingua non possiede una sottomucosa, ma la mucosa è direttamente a contatto con i muscoli linguali.

La possibilità di gustare il cibo è legata ai recettori gustativi. Sono chemocettori contenuti nella cavità orale, che recepiscono determinate sostanze chimiche presenti negli alimenti.

Tali recettori quindi sono cellule specializzate dell'epitelio orofaringeo, presenti in diverse strutture: superficie dorsale della lingua, del palato molle, della faringe e della parte superiore dell'esofago.

In particolare sono localizzati nei bottoni gustativi, strutture rotondeggianti (**Figura 2**), ognuna contenente da 50 a 150 cellule recettoriali, oltre ad elementi cellulari immaturi e numerose cellule di sostegno.

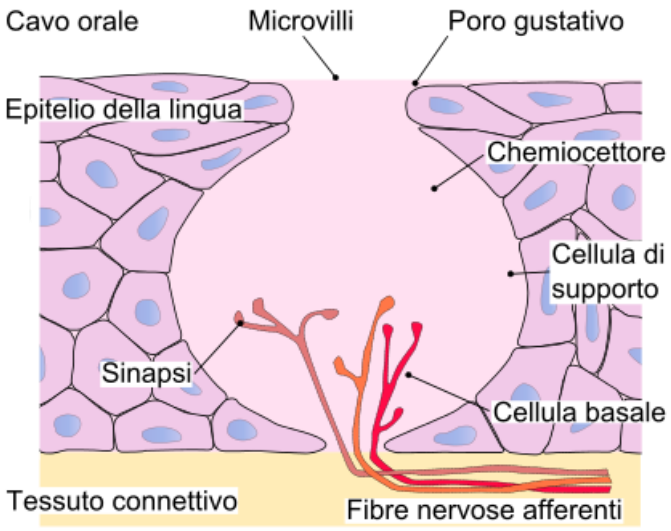


Figura 2 - Organizzazione del bottone gustativo

Le cellule basali sono cellule staminali che prendono parte al rapido turnover delle cellule dei recettori gustativi (il ciclo vitale delle cellule gustative mature è di circa

dieci giorni). I bottoni gustativi sono a loro volta raggruppati in strutture specializzate, dette papille (**Figura 3**).

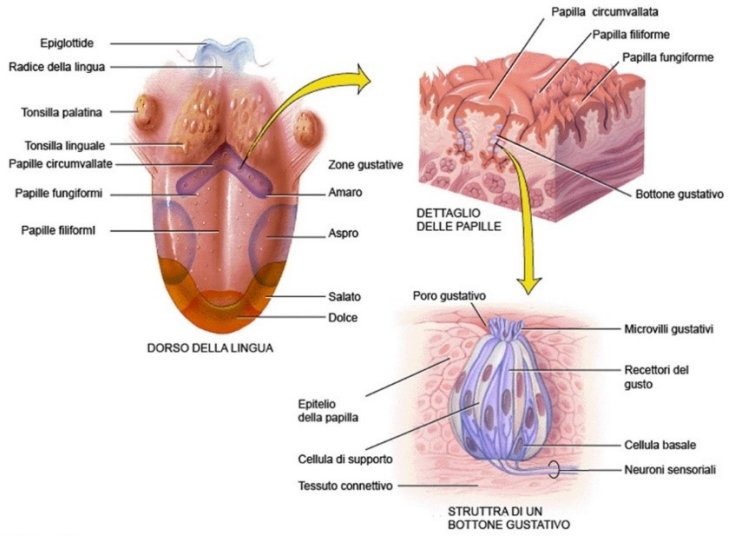


Figura 3 - Papille e bottoni gustativi

Nella specie umana sono stati riconosciuti tre tipi di papille (**Figura 4**):

- Fungiformi: così chiamate per la loro forma somigliante a quella di un fungo; contengono il 25% delle cellule gustative e sono localizzate nei due terzi anteriori della lingua, quindi si trovano esclusivamente nella porzione orale della lingua, particolarmente ai margini della mucosa dorsale e sono visibili ad occhio nudo come piccoli punti tondeggianti di colore rosso.
- fogliate: sono localizzate nella parte postero laterale della lingua. Si trovano ai lati della mucosa dorsale della lingua, dietro il solco terminale, quindi nella porzione faringea della lingua.

- Circumvallate: contengono il 50% delle cellule recettoriali, costituiscono grandi strutture rotondeggianti circondate da un solco, sono localizzate nella parte posteriore della lingua disposte a formare una V rovesciata.

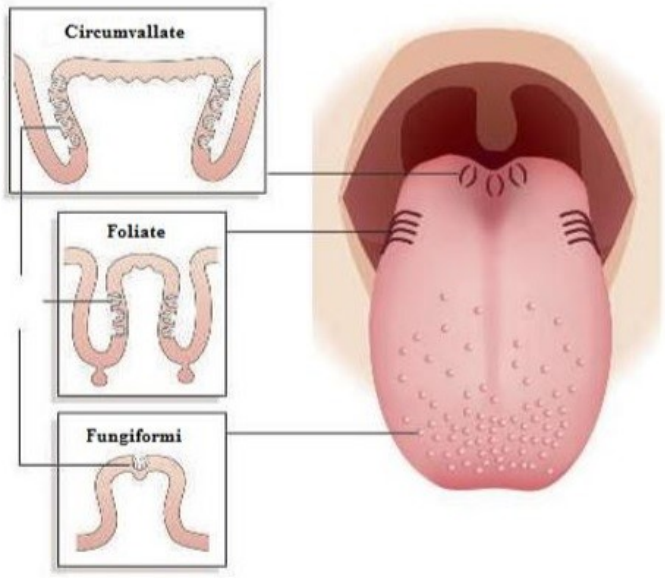


Figura 4 - Papille gustative

Il calice gustativo è la struttura cilindrica descritta come "bottone gustativo", provvista di un poro gustativo e di un canale centrale contenuta nell'epitelio e formata da 50 - 150 cellule fusiformi. È isolato dalla lamina propria da una lamina basale. Gli assoni afferenti perforano la lamina basale e si spiralizzano attorno a ciascuna cellula sensitiva del bottone gustativo. Quindi la porzione basale serve a far stabilire contatti sinaptici di tipo chimico fra i recettori e le terminazioni nervose di fibre afferenti primarie: ogni fibra innerva numerosi bottoni anche in zone dell'epitelio linguale molto

distanti tra loro e, nello stesso bottone, diversi recettori. Allo stesso tempo, ogni recettore gustativo è innervato da più fibre afferenti. Morfologicamente, si possono distinguere diversi tipi di recettori gustativi, cui corrispondono verosimilmente differenze di tipo funzionale, ancora non chiarite.

Ogni bottone gustativo è a sua volta innervato dalle fibre di differenti nervi cranici.

I bottoni gustativi dei 2/3 anteriori della lingua vengono innervati da fibre del nervo linguale che, per mezzo della corda del timpano, si uniscono al nervo facciale (VII paio di nervi cranici) per terminare al ganglio genicolato.

I bottoni gustativi del 1/3 posteriore vengono innervati da fibre afferenti della branca linguale del nervo glossofaringeo (IX paio di nervi cranici).

I bottoni gustativi alla base della lingua e nella parete del palato sono innervati dal ramo laringeo superiore del nervo vago (X paio di nervi cranici).

Pertanto le molecole costituenti il cibo o altre sostanze, entrate nella cavità orale, vengono intrappolate dalla lingua e alcune riescono a penetrare nel poro gustativo di un bottone gustativo. Qui si legano a recettori presenti sulle cellule gustative che a loro volta, tramite trasduzione, generano un potenziale d'azione che viaggia attraverso le ramificazioni di uno dei tre nervi craniali responsabili del gusto, ovvero il nervo facciale, il nervo glossofaringeo o il nervo vago.

1.1.2 – Stimoli Gustativi

I gusti per convenzione vengono raggruppati in un numero inferiore di sensazioni gustative fondamentali distinguibili qualitativamente in:

- dolce
- amaro
- acido
- salato
- umami
- grasso e acqua (secondo recenti studi)

Nell'uomo ognuno di essi è associato ad una funzione differente:

1. il dolce e l'umami sono fondamentali per assicurare le riserve energetiche: il dolce le riserve di glucosio, l'umami le riserve aminoacidiche. Glucosio e aminoacidi sono infatti molecole fondamentali per il corretto funzionamento del nostro organismo. Il glucosio è implicato in tutti i processi energetici. Gli amminoacidi invece sono le unità fondamentali delle proteine e svolgono nel nostro organismo numerosissime funzioni:
    a. funzione digestiva (amilasi, lipasi, proteasi)
    b. funzione immunitaria (anticorpi, opsonine)
    c. funzione metabolica (enzimi del metabolismo)
    d. funzione di sostegno e struttura (proteine delle ossa e dei muscoli)

e. funzione di regolazione della glicemia (insulina, glucagone)
f. funzione di riparazione delle ferite (fattori della coagulazione).

Normalmente, le sostanze dolci provocano una sensazione piacevole e l'innesco di riflessi di salivazione, di deglutizione e di preparazione del tubo digerente alla digestione e all'assorbimento. Invece, il sapore amaro provoca solitamente il rifiuto del cibo o della bevanda e, se molto intenso, stimola il riflesso del vomito: questo è presumibilmente in relazione al fatto che la maggior parte delle sostanze tossiche presenti in natura ha sapore amaro.

2. il salato percepito tramite il cloruro di sodio (NaCl) serve a mantenere l'equilibrio elettrolitico fondamentale sia per una corretta idratazione delle cellule sia per il funzionamento di tutti gli organi, in particolare cuore, cervello e muscoli. Tali organi per esplicare al meglio le loro funzioni hanno bisogno di attivarsi mediante il potenziale di azione per il quale è fondamentale avere corrette concentrazioni ematiche di Na^+. Minimi discostamenti della natremia possono portare a gravi problemi di salute:
    a. un suo aumento può portare a disidratazione cellulare per richiamo di acqua dalle cellule al sangue da parte del sodio osmoticamente attivo.
    b. una sua diminuzione può portare a diminuzione del potenziale di azione con ripercussioni in particolar modo delle funzioni cerebrali.
3. L'acido e l'amaro sono importanti per monitorare il pH (gusto acido) ed evitare sostanze tossiche (gusto amaro).

Anche l'olfatto svolge un ruolo importantissimo, specie quando mangiamo: l'odore è la prima cosa che percepiamo attraverso il condotto olfattivo, ancor prima che il cibo sia stato introdotto in bocca, mentre il gusto viene percepito solo successivamente, quando il cibo entra a contatto con le cellule recettoriali gustative localizzate in ogni parte del cavo orale.

A livello nasofaringeo e laringeo subito dopo che il bolo alimentare è stato masticato ed inghiottito viene rilevata un'ulteriore percezione olfattiva e gustativa. Tale percezione serve come meccanismo di stimolo ad assumere sostanze benefiche per il nostro organismo (glucidi, aminoacidi, sali minerali), ma anche come meccanismo di difesa contro l'ingestione di eventuali sostanze tossiche introdotte con l'alimentazione. Non a caso le sostanze dolci, fonte di energia per l'organismo, evocano una sensazione piacevole, mentre il gusto amaro, tipico della maggior parte dei veleni organici, specie se lo stimolo è molto intenso, può innescare il riflesso del vomito come meccanismo difensivo.

A sua volta, il grado di piacevolezza e lo stimolo ad assumere un determinato cibo vengono influenzati dalle necessità nutrizionali del momento: uno stesso cibo può essere avvertito come molto gradevole e desiderabile all'inizio del pasto e sgradevole quando viene raggiunta la sazietà. Ad esempio un pasto molto abbondante di frutta può essere molto allettante in caso di disidratazione, ma non essere desiderato in caso di forte meteorismo intestinale.

Esiste quindi un adattamento centrale di alcuni circuiti gustativi in relazione al grado di sazietà e verosimilmente indotto da fattori gastrointestinali ed ematici che si modificano nel corso del pasto.

Le informazioni gustative sono biologicamente importanti anche per il controllo dei processi digestivi. Infatti, la secrezione di molte ghiandole (salivari, pancreatiche, gastriche, ecc.) viene attivata e modulata in via riflessa attraverso le connessioni tra centri gustativi (nucleo del tratto solitario, pars medialis del nucleo parabrachiale, porzione parvicellulare del talamo ventrale posteromediale) e nuclei implicati nel controllo delle efferenze vegetative (soprattutto vagali). È importante notare che gli stimoli gustativi influenzano la quantità e la composizione del secreto. Ad esempio, stimoli acidi fanno aumentare la componente acquosa (e di HCO_3) delle ghiandole salivari e delle ghiandole di von Ebner come sistema tampone dell'acidità.

Viceversa stimoli amari incrementano la secrezione di acido cloridrico delle ghiandole gastriche come sistema tampone dell'alcalinità di tali sostanze.

La presenza di grassi nel cavo orale stimola la secrezione delle lipasi salivari, gastriche e pancreatiche.

Infine, stimoli dolci sembrano influenzare non solo la secrezione di enzimi deputati alla digestione dei glucidi, ma anche la secrezione di ormoni (insulina su tutti) coinvolti nella regolazione della concentrazione ematica del glucosio (**Kandel ER et al, 2001**).

Per ogni stimolo gustativo esiste una soglia di percezione e una soglia di riconoscimento; la soglia percettiva, inferiore rispetto a quella di riconoscimento, rappresenta la concentrazione minima in cui deve essere presente una specifica sostanza per poter stimolare i recettori gustativi ed indurre una sensazione gustativa, mentre per soglia di riconoscimento si intende la concentrazione minima di sostanza necessaria per consentire di identificare con sicurezza un sapore. Di solito, maggiore è la concentrazione, più alta è l'intensità gustativa percepita; va comunque sottolineato che la tipologia di sapore può essere in relazione alla concentrazione, ad esempio, il sale da cucina a bassa concentrazione viene percepito come dolce mentre ad alta concentrazione come amaro. Le soglie variano a seconda dello stimolo gustativo, in funzione della sua necessità o pericolosità; le soglie di riconoscimento più basse si riscontrano normalmente per i sapori amari, in accordo con quanto sopra detto sulla funzione di monitoraggio della presenza di sostanze potenzialmente tossiche. Nella **Tabella 1** sono riportate le soglie di percezione e riconoscimento di alcune sostanze, ciascuna associata ad una differente sensazione gustativa.

Sensazione gustativa	Sostanza	Soglia di percezione	Soglia di riconoscimento
Salato	*NaCl*	0,00238 mM	0,00815 mM
Acido	*HCl*	0,179 mM	0,226 mM
Dolce	*Fruttosio*	0,266 mM	1,33 mM
Amaro	*Chinino cloridrato*	0,00399 mM	0,00475 mM
Umami	*MSG*	12,6 mM	2,07 mM

Tabella 1 - Soglie di percezione e riconoscimento di alcune sostanze

In passato si riteneva che ogni sapore venisse percepito da una zona della lingua specifica per un determinato gusto (**Figura 5**) .

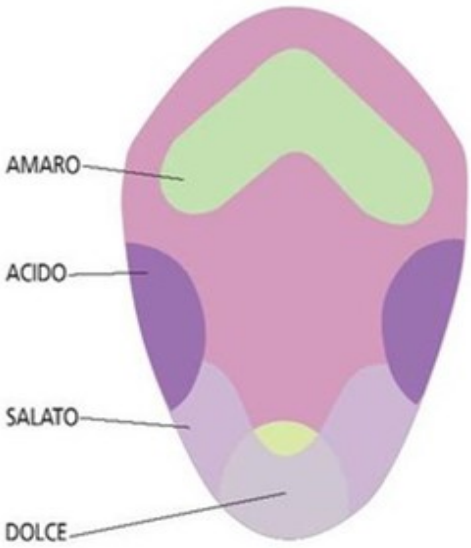


Figura 5 - Vecchia mappatura della sensibilità gustativa. Secondo questa teoria ogni zona della lingua ha una specifica sensibilità per un gusto (Germann e Stanfield, 2008).

Tuttavia recenti dati molecolari e funzionali hanno dimostrato che la percezione dei sapori è distribuita indifferentemente in tutta la lingua (**Nelson G et al, 2001; Adler E et al, 2000**), anche se regioni differenti presentano differenti soglie di sensibilità gustativa (**Figura 6**). Più precisamente, ogni zona della lingua è sensibile a tutte le qualità gustative, ma con diversa intensità della risposta.

Ciò si potrebbe spiegare con il fatto che ogni fibra nervosa afferente innerva numerosi bottoni anche in zone dell'epitelio linguale molto distanti tra loro e, nello stesso bottone, diversi recettori.

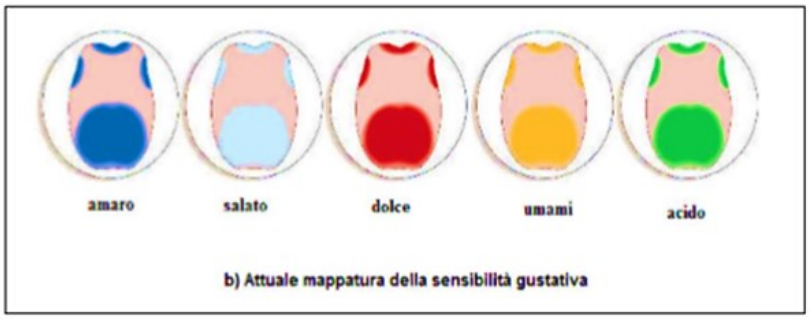


Figura 6 - Attuale mappatura della sensibilità gustativa:l'intera lingua è in grado di riconoscere tutti i sapori, tuttavia differenti regioni sono più sensibili a certi sapori rispetto ad altri (Chandrashekar et al., 2006)

1.1.3 – Vie Gustative

Le fibre afferenti, cioè i neuroni che connettono le cellule recettoriali ai nuclei centrali, hanno una diversa sensibilità alle varie tipologie di stimoli, cosicché ogni fibra afferente risponde in modo ottimale ad un dato stimolo (per esempio, dolce) ma può essere eccitata anche da altri, seppur con una soglia più alta. Quindi ogni fibra afferente riceve informazioni da varie gemme gustative e che le varie informazioni sono

convogliate ai centri superiori dove i neuroni centrali, confrontando le varie stimolazioni, decifrano la sensazione.

Le cellule gustative recettoriali inviano le proprie fibre afferenti a tre nervi cranici: il nervo facciale, il nervo glossofaringeo e il nervo vago, e queste fibre possono avere funzioni diverse a seconda della loro provenienza. Ogni fibra risponde in genere a 2, 3 o tutte e 6 le qualità gustative, anche se con diversa intensità. I rami centripeti delle fibre gustative primarie terminano a livello del bulbo nella parte rostrale del nucleo del tratto solitario, dove ha sede il secondo neurone della via gustativa (**Figura 7**).

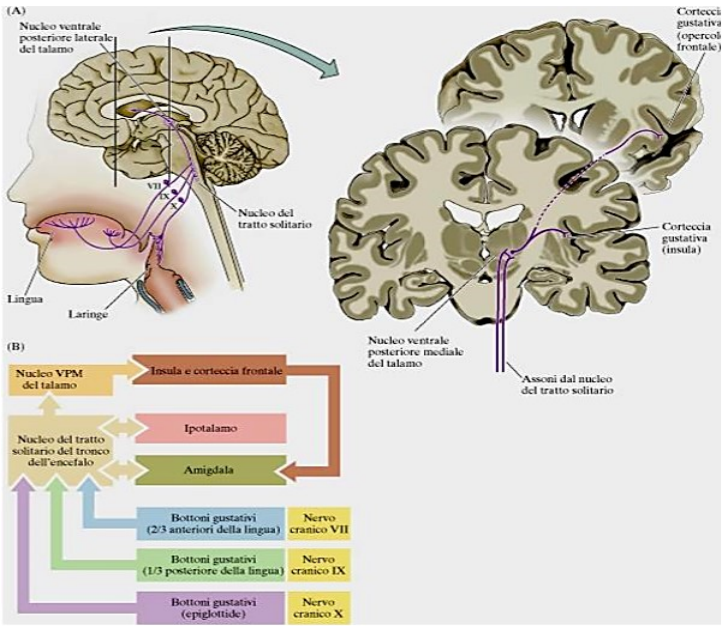


Figura 7 - Vie centrali della sensibilità gustativa (Purves et al., 2005)

A sua volta dal nucleo del tratto solitario le fibre gustative raggiungono la porzione parvicellulare del nucleo ventrale posteromediale del talamo (VPMpc) che rappresenta il relais talamico delle sensibilità facciale e orale. Dal VPMpc le informazioni gustative vengono trasmesse all'insula anteriore, alla parte interna dell'opercolo frontale e ad un'area di corteccia granulare situata nella porzione inferiore del giro precentrale, sulla convessità laterale degli emisferi. Quest'ultima regione costituisce l'area gustativa primaria**.** In realtà, i neuroni che rispondono a stimoli gustativi sono relativamente pochi (2-11% dell'intera popolazione), e frammisti ad altri attivati ad esempio dai movimenti o dalla stimolazione tattile della lingua.

La maggior parte delle cellule gustative dell'insula e dell'opercolo frontale risponde a più di una qualità gustativa. Neuroni sensibili a stimoli gustativi sono presenti nei primati anche nella porzione postero-laterale della corteccia orbito-frontale (aree 12 e 13 di Brodmann), che riceve proiezioni dall'insula anteriore dando luogo all'area gustativa secondaria. I neuroni orbito-frontali hanno caratteristiche diverse e più complesse: sono in genere attivati da una sola qualità gustativa, ma possono rispondere anche a stimoli correlati in altre modalità sensoriali (ad esempio, il sapore dolce e l'odore di frutta); ciò suggerisce un coinvolgimento di quest'area nell'integrazione delle informazioni sensoriali e nella regolazione del comportamento alimentare (**Rolls E, 2006**).

Dal nucleo del tratto solitario partono anche fibre dirette ai nuclei salivatori inferiore e superiore, che regolano l'attività delle ghiandole salivari (riflesso di salivazione), e al complesso parabrachiale pontino, alcune porzioni del quale rispondono a stimoli gustativi. Il complesso parabrachiale invia fibre al nucleo centrale dell'amigdala, al nucleo interstiziale della stria terminale e all'ipotalamo, oltre che alla sostanza reticolare del tronco dell'encefalo. I circuiti a partenza dal complesso parabrachiale pontino sono probabilmente implicati nelle risposte riflesse a stimoli gustativi quali la sudorazione, la vasocostrizione e il riflesso di retrazione al gusto amaro. Inoltre, le connessioni con l'ipotalamo potrebbero essere coinvolte nel convogliamento dell'informazione gustativa ai centri della fame, della sazietà e della sete. Le informazioni gustative influenzano il tono affettivo e l'attività dei complessi meccanismi comportamentali, endocrini e vegetativi implicati nel controllo della composizione chimica del "mezzo interno". Oltre alle sopracitate proiezioni dal complesso parabrachiale, le connessioni dell'insula e della corteccia orbito-frontale con altre strutture facenti parte del sistema limbico, come la porzione anteriore della corteccia cingolata e l'amigdala, sono verosimilmente importanti a questo riguardo.

Recenti osservazioni sull'esistenza di popolazioni di neuroni che rispondono prevalentemente a determinati stimoli gustativi, e sul mantenimento di un certo grado di suddivisione topografica attraverso il nucleo del tratto solitario, il complesso parabrachiale pontino, la porzione parvicellulare del nucleo ventrale

posteromediale, fino all'area 3b, suggeriscono che la codifica e la rappresentazione centrale della qualità gustativa avvengano, almeno in parte, tramite l'attivazione di linee specifiche di trasmissione. Secondo un'altra teoria, considerando che la maggioranza dei neuroni centrali è sensibile, anche se in misura diversa, a più sostanze dal gusto diverso, l'identificazione gustativa sarebbe basata sull'analisi del profilo globale di attivazione di una vasta popolazione di neuroni. Le due teorie non si escludono e sono probabilmente entrambe valide: il riconoscimento di specifici sapori deriverebbe dalla comparazione tra il grado di attivazione di determinate linee e il pattern globale di attività del sistema.

Meccanismi di trasduzione

Le sostanze chimiche che conferiscono al cibo uno specifico sapore, per evocare una particolare sensazione gustativa, devono legarsi ai recettori, localizzati sui microvilli apicali delle cellule recettoriali. Questi sono in grado di riconoscere la struttura chimica delle molecole disciolte nella saliva e permettono di percepire i diversi sapori attraverso differenti meccanismi di trasduzione (**Figura 8**). La trasduzione dello stimolo coinvolge canali ionici presenti sia sulla membrana apicale che su quella basolaterale della cellula recettoriale. Sulla superficie basolaterale si trovano canali voltaggio-dipendenti per gli ioni sodio, potassio e calcio che generano una depolarizzazione, detta potenziale di recettore, quando le cellule gustative vengono stimolate chimicamente. I potenziali di recettore fanno

aumentare la concentrazione intracellulare di calcio fino a determinare la fusione delle vescicole sinaptiche e la trasmissione, innescando i potenziali d'azione negli assoni afferenti.

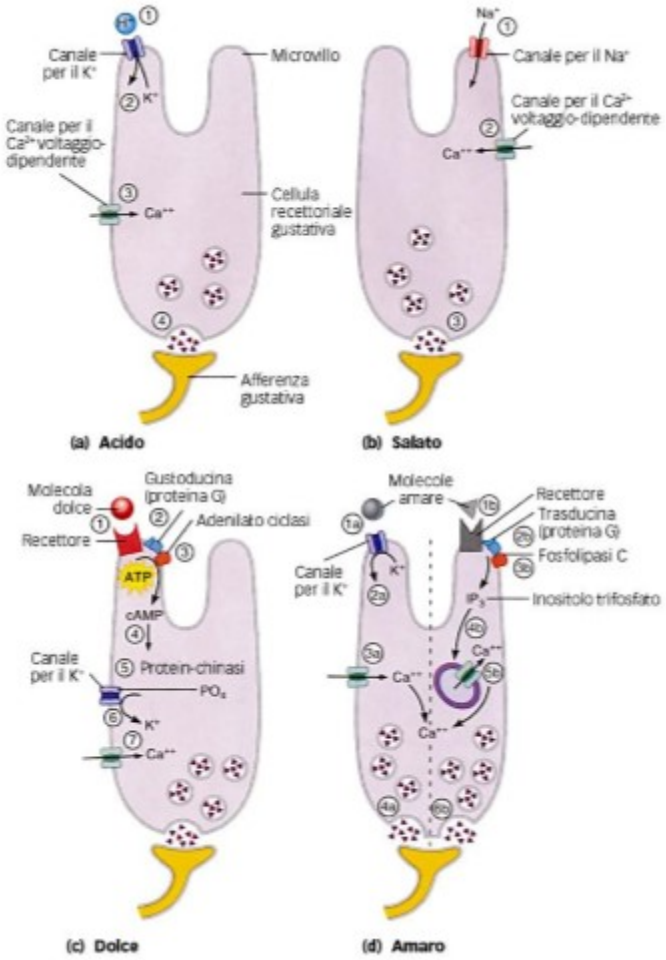


Figura 8 - Meccanismi della trasduzione gustativa per i quattro gusti principali. (a) Il gusto acido è prodotto dalla presenza di ioni idrogeno. (b) il gusto salato è prodotto dalla presenza di ioni sodio. (c) Il gusto dolce è prodotto da molecole che si legano a recettori sulla membrana citoplasmatica delle cellule recettoriali. (d) Il gusto amaro può essere prodotto dai due diversi meccanismi mostrati nella figura. (Germann e Stanfield, 2008).

In sintesi la percezione dei sapori può coinvolgere meccanismi di trasduzione del segnale sia ionotropici (es H^+ per l'acido, Na^+ per il salato) che metabotropici.

La percezione del sapore acido è determinata dalla presenza nel cibo di ioni idrogeno; questi si legano a canali per il potassio e bloccano la fuoriuscita di questo ione dalla cellula. Ciò determina una depolarizzazione cellulare che apre canali per il calcio voltaggio-dipendenti; il calcio entra così nella cellula e promuove il rilascio del neurotrasmettitore per esocitosi.

Lo ione responsabile del sapore salato è il sodio; in seguito al consumo di cibi salati si ha un incremento della concentrazione di ioni sodio all'esterno della cellula che entrano dentro questa sia per gradiente elettrico che chimico.

L'entrata di questi ioni porta alla depolarizzazione della membrana cellulare con conseguente apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il calcio ed il rilascio del neurotrasmettitore.

Il gusto dolce è provocato dal saccarosio e da altre molecole con struttura simile. Il legame tra tali molecole e i recettori di membrana attiva la gustducina, una proteina G che stimola la produzione di AMP ciclico. Quest'ultimo attiva una protein-chinasi che catalizza la fosforilazione dei canali per il potassio che così si chiudono: l'impedimento della fuoriuscita del potassio determina una depolarizzazione cellulare che a sua volta provoca l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il calcio e il conseguente rilascio del neurotrasmettitore. Il sapore amaro è determinato da una gran varietà di sostanze, inclusi composti tossici. I

meccanismi di trasduzione sono due. Sostanze come il chinino hanno la capacità di bloccare i canali per il potassio, determinando così una depolarizzazione cellulare che viene seguita dall'apertura dei canali per il calcio voltaggio-dipendenti. L'entrata di questo catione provoca il rilascio del neurotrasmettitore.
Altre sostanze amare invece dopo essersi legate al recettore di membrana, attivano la trasducina, una proteina G che, a sua volta, attiva la fosfolipasi C. Quest'ultima catalizza la produzione di inositolo 3-fosfato che favorisce il rilascio di calcio dai depositi intracellulari e di conseguenza la liberazione del neurotrasmettitore.
Infine, la trasduzione dell'umami avviene grazie al legame tra il glutammato e i recettori gustativi; tale legame scatena l'apertura di canali che permettono il passaggio di sodio all'interno della cellula e la fuoriuscita di potassio. Il risultato netto è una depolarizzazione che, tramite l'ingresso di calcio, avvia il rilascio del neurotrasmettitore (**Figura 9**).

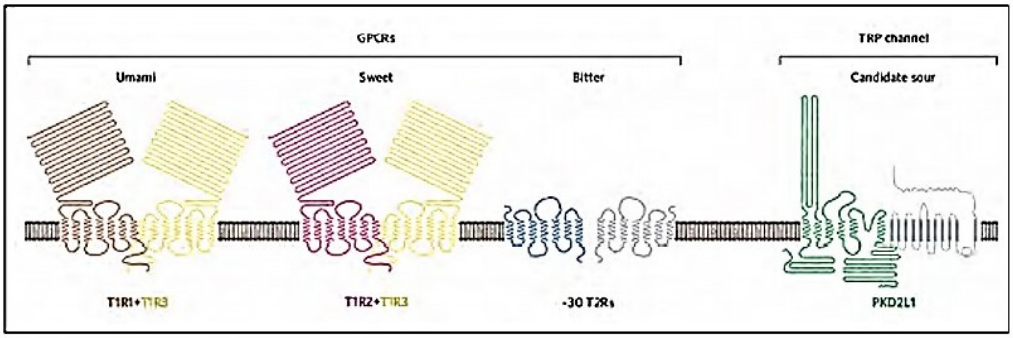


Figura 9 – Recettori dei gusti umami, dolce, amaro e acido. Rappresentazione schematica dei recettori del gusto (e dei recettori candidati) che guidano quattro delle cinque modalità gustative di base. Sebbene non venga indicato in figura, la risposta ad alte concentrazioni di zuccheri, ma non ad altre sostanze gustative dolci, si ha anche da parte del solo T1R3. In grigio vengono rappresentati la possibilità che i T2Rs, così come i T1Rs, funzionino come complessi eterodimerici e il partner candidato insieme al PKD2L1 per la recezione del gusto acido

1.1.5 – I 5 Gusti

Il gusto dolce

La dolcezza dello zucchero e il piacere che provoca ci sono così familiari che sembrano essere correlati più alle proprietà fisiche dello zucchero stesso, piuttosto che alla rappresentazione del bombardamento neuronale nel cervello. Questa stretta relazione tra qualità sensoriale, valore edonico positivo ed accettazione comportamentale, illustra bene come la rilevazione e la percezione del gusto dolce si sia evoluta per aiutare nel riconoscimento delle fonti di energia metabolica basilari e fondamentali. I gusti con modalità attrattive, dolce e umami, vengono guidati da una piccola famiglia di tre recettori accoppiati alla proteina G (GPCRs, G-protein-coupled receptors) – T1R1, T1R2 e T1R3 – che sono lontanamente relazionabili ai recettori metabotropici del glutammato, dei feromoni, del sensing del calcio extracellulare e degli acido-γ-amminobutirrico di tipo B (**Nelson G et al, 2002**). Questi GPCRs si assemblano sia in complessi recettoriali omodimerici che eterodimerici (**Pin JP et al, 2002**), e sono caratterizzati dalla presenza di lunghi domini extracellulari amino-terminali, che sembrano indirizzare il riconoscimento ed il legame del ligando (lo zucchero o L-amminoacido) (**Kunishima N et al, 2000**). I recettori T1Rs sono espressi in subsets di cellule TRCs coesprimenti il T1R1 ed il T1R3 (cellule T1R1+3), il T1R2 ed il T1R3 (cellule T1R2+3) e cellule TRCs contenenti solamente il T1R3**.** Più di 30 anni fa, studi genetici sul gusto dolce effettuati su topi identificarono un locus singolo principale, che influenzava le risposte a numerose sostanze dolci (**Fuller JL, 1974; Lush IE,**

1989). Questo locus, conosciuto con il nome di Sac, determina differenti soglie di abilità di alcuni ceppi nel distinguere soluzioni contenenti saccarosio e/o saccarina dall'acqua pura. Recentemente è stato dimostrato, tramite "linkage analysis e "genetic rescue", che il locus Sac codifica il recettore T1R3 (**Kitagawa M et al, 2001**); ciò implica il coinvolgimento di un membro della famiglia genica T1Rs nella rilevazione del gusto dolce.

Inoltre, studi di espressione funzionale in cellule eterologhe avevano rivelato che il T1R3 combinato al T1R2 (T1R2+3) forma il recettore del gusto dolce, che risponde a tutte le classi di stimoli gustativi dolci: zuccheri naturali, dolcificanti artificiali, D-amminoacidi e proteine intensamente dolci (come monellina, miraculina, pentadina, curculina e taumatina) (**Ravi K, 2005**). Questi risultati convalidavano la funzione dell'eteromero T1R2+3 come quella di recettore del dolce, e suggerivano che le cellule T1R2+3 sono il subset di TRCs sensibili al dolce. Prove definitive che il recettore T1R2+3 è il principale recettore del gusto dolce nei mammiferi, sono state ottenute da studi su topi knockout per il T1r2 e il T1r3 (**Damak S et al, 2003**). Mutanti omozigoti mancanti le due subunità mostravano una perdita devastante del gusto dolce: tutte le risposte comportamentali ed elettrofisiologiche ai dolcificanti artificiali, ai D-amminoacidi e alle basse o moderatamente alte concentrazioni (fino ai 300 mM) di zuccheri naturali venivano abolite. In ogni caso, questi animali conservano delle piccolissime risposte, sebbene misurabili, alle concentrazioni altissime di zuccheri. Un dato che è importante sottolineare, è che il doppio knockout T1R2/T1R3 eliminava

completamente le suddette risposte residue, dimostrando inequivocabilmente il ruolo essenziale dei T1Rs nella rilevazione e percezione del gusto dolce. A sostegno dell'ipotesi che i T1Rs sono richiesti nella percezione del gusto dolce è la recente scoperta che i gatti (così come tutta la famiglia dei felidi dal gatto comune alla tigre) presentano una delezione naturale nel loro gene TIR2, dando una spiegazione molecolare alla sorprendente osservazione che i gatti non rispondono al dolce (**Li X et al, 2005**).

Il gusto umami

La maggior parte dei mammiferi viene notevolmente attratta dal gusto di un ampio numero di L-amminoacidi (**Pritchard TC et al, 1982**). Nell'uomo comunque solo gli amminoacidi aspartato e glutammato provocano l'unica sensazione del saporito conosciuta come umami (che in giapponese significa "sapore delizioso") (**Ikeda K, 2002**), peraltro ben rappresentato nella cucina occidentale dal gusto di brodo di carne. Una caratteristica saliente del gusto amminoacido negli animali e del gusto umami nell'uomo è il loro potenziamento ottenuto tramite i nucleotidi purinici, come il disodio inosina monofosfato – IMP e il disodio guanosina monofosfato – GMP, (**Yamaguchi S et al, 1967**). Questa caratteristica è stata enormemente sfruttata dall'industria alimentare con lo scopo di aumentare l'appetibilità di un gran numero di prodotti, si prevedeva che sarebbe diventato il marchio di garanzia biochimica del recettore autentico dell'umami.

Studi basati sull'espressione cellulare hanno dimostrato che il T1R1 ed il T1R3 di roditore si combinano per formare il recettore ad ampio spettro degli L-amminoacidi (**Nelson G et al, 2002**). Questi risultati convalidano ampiamente il ruolo delle subunità T1R1 e T1R3 di recettore del gusto amminoacido, e che le cellule esprimenti l'eterodimero T1R1+3 sono coinvolte nel riconoscimento dello stimolo gustativo umami. Devono essere inoltre ricordati altri recettori degli amminoacidi, quali i recettori ionotropici e metabotropici del glutammato, ed in particolare l'mGluR4 legato al gusto, che è una forma troncata dell'mGluR4 del cervello (**Chaudhari N et al, 2000; Ruiz CJ et al, 2003**). Le subunità T1R1 e T1R3 vengono co-espresse nei calici gustativi della parte anteriore della lingua, mentre l'mGluR4 legato al gusto viene espresso nei calici gustativi delle papille vallate e foliate. Molto interessanti sono i saggi cellulari su topi dove il complesso T1R1+3 funziona da recettore molto più specifico, rispondendo selettivamente al MSG, all'aspartato e all'analogo del glutammato L-AP4, con una selettività che riassume la soglia psicofisica umana per il gusto umami. Inoltre, gli eterodimeri T1R1+3 sia di uomo che di roditore mostravano un forte potenziamento in risposta ai nucleotidi purinici, come sarebbe previsto per la genuinità del recettore per l'umami. Infine, prove definitive che il T1R1+3 funziona in vivo come recettore del gusto amminoacido (umami) sono state ottenute dallo studio di topi knockout per il T1r1 e il T1r3. Mutanti omozigoti, mancanti le due subunità, mostravano una totale perdita del gusto umami, includendo tutte le risposte all'IMP e l'attrazione comportamentale all'MSG e agli L-amminoacidi.

Tutti questi risultati presi insieme, stabiliscono fortemente il ruolo del complesso GPCR eterodimerico T1R1+3 come recettore del gusto umami dei mammiferi e fornisce un esempio sorprendente di come delle GPCRs eterodimeriche alterino radicalmente la loro selettività a seconda dell'arrangiamento combinatoriale delle subunità (gusto dolce con T1R2+3 e gusto umami con T1R1+3). Questi studi rivelano inoltre che i gusti dolce e umami, considerati i due input chemosensoriali responsabili del comportamento attrattivo, condividono un repertorio di recettori e origine evoluzionaria comuni.

Il gusto amaro

A differenza dei gusti dolce e umami, che si sono evoluti per riconoscere un numero limitato di nutrienti, il gusto amaro ha il compito di prevenire l'ingestione di una grandissima quantità di sostanze tossiche. Si pensa, pertanto che i recettori del gusto amaro vengano codificati da una grande famiglia genica, e che la sensazione dell'amaro si sia evoluta per permettere il riconoscimento di un ampio spettro di composti chimici, ma non necessariamente per distinguerli uno dall'altro. Il gusto amaro è mediato da una famiglia di circa 30 GPCRs altamente divergenti fra loro (i recettori T2Rs) (**Adler E et al, 2000; Matsunami H et al, 2000**). I geni T2r sono espressi selettivamente in subsets di cellule TRCs diverse e distinte da quelle che contengono i recettori del dolce e dell'umami, e formano un cluster in regioni del

genoma geneticamente collegate al gusto amaro sia nell' uomo che nel topo. È stato dimostrato con saggi di espressione eterologa, che la maggior parte dei recettori T2Rs funzionano come recettori del gusto amaro, e che parecchi hanno polimorfismi distintivi che sono associati con variazioni significative nella sensibilità a sostanze stimolanti in modo selettivo il gusto amaro. Prove certe del fatto che i T2Rs sono necessari e sufficienti per la funzionalità del gusto amaro, provengono da studi di misespressione e topi knockout (**Chandrashekar J et al, 2000; Behrens B et al, 2004**). Da una parte, animali nei quali manca uno specifico T2R (ad esempio, il T2R5, il recettore candidato della cicloesimmide), esibiscono una perdita selettiva e molto marcata dell'abilità percettiva del corrispondente composto amaro. Dall'altra, topi geneticamente ingegnerizzati per esprimere il recettore umano candidato per il PTC (feniltiocarbammide) e la salicina, due sostanze amare alle quali il topo normalmente non risponde, divengono estremamente avversi a queste sostanze chimiche. Questi risultati dimostravano che i T2Rs sono necessari e sufficienti per la risposta selettiva alle sostanze stimolanti il gusto amaro, e convalidano il ruolo dei T2Rs e delle cellule che li esprimono di mediatori in vivo della rilevazione e percezione del gusto amaro. In ogni caso, il fatto che la risposta del topo al gusto amaro possa essere umanizzata introducendo recettori del gusto di uomo mette in luce un'importante caratteristica dei recettori T2Rs e del gusto amaro: le differenze in selettività e sensibilità ai composti amari fra le diverse specie sono probabilmente il riflesso della differenziazione delle sequenze geniche nel loro rispettivo repertorio di T2Rs. Una straordinaria caratteristica

biologica dei recettori dell'amaro proviene dalla scoperta che la maggior parte, se non tutti, i recettori T2Rs vengono espressi nelle stesse cellule TRCs. Questo implica che cellule individuali esprimenti T2Rs potrebbero funzionare come sensori ad ampio spettro per tutte le sostanze chimiche amare, con l'unico inconveniente che potrebbero avere limitata, se non poca, discriminazione. In effetti, non sarebbe irragionevole immaginare che sebbene gli animali possano rilevare molti composti amari, essi non abbiano bisogno di distinguerli a livello qualitativo. Recenti studi sul topo hanno confermato che le cellule esprimenti T2Rs operano come sensori universali dell'amaro, e che, sebbene topi e ratti possano distinguere intensità differenti di sostanze stimolanti il gusto amaro, essi sono incapaci di discriminarle (**Mueller KL et al, 2005**). Chiaramente, sarebbe irragionevole aspettarsi che differenti cellule TRCs rispondenti all'amaro esprimano le stesso proteine T2Rs a livelli identici; ne deriva che cellule individuali sensibili all'amaro probabilmente variano nella loro sensibilità alle sostanze stimolanti il gusto amaro, ma continuano ad essere in grado di rispondere a tutto il loro repertorio.

I gusti salato e acido

É stato suggerito che le sostanze stimolanti i gusti acido e salato modulino la funzione delle cellule gustative tramite l'entrata diretta di ioni Na^+ e H^+ attraverso canali di membrana specializzati situati sulla superficie apicale delle cellule (**Chaudhari N,**

2010). Nel caso del salato, l'attivazione delle cellule TRCs si crede venga mediata almeno in parte dall'entrata di Na^+ attraverso i canali del sodio sensibili all'amiloride. Un gran numero di tipi cellulari, recettori e meccanismi sono stati proposti come responsabili del gusto acido. Tra i recettori da segnalare i canali permeabili ai nucleotidi ciclici (HCN, cyclic-nucleotide-gated) attivabili per iperpolarizzazione, i canali ionici acido-sensibili (ASICs), i canali del potassio (K2P) e i canali del calcio permeabili all'H^+, mentre fra i meccanismi ci sono il coinvolgimento degli scambiatori Na^+/H^+ e l'inattivazione acida dei canali del K^+. Recenti studi genetici e funzionali (**Kataoka S, 2008; Ishimaru Y et al, 2010; Hussein S et al, 2015; Wilson CE et al, 2019**) hanno dimostrato che un membro della famiglia dei canali ionici TRP, il *PKD2L1*, è presente nelle cellule TRCs sensibili all'acido**.** Il *PKD2L1* viene selettivamente espresso in una popolazione di cellule TRCs completamente distinta da quelle sensibili ai gusti dolci, amaro e umami, dando ulteriore solidità alla tesi della segregazione cellulare delle modalità gustative alla periferia. Prove chiare che le cellule esprimenti PKD2L1 funzionano come recettori dell'acido nel sistema gustativo, provengono da esperimenti conclusivi di ablazione genetica. Prove con topi transgenici esprimenti la tossina difterica attenuata diretta in modo mirato contro cellule della lingua esprimenti il PKD2L1, producevano negli animali una perdita specifica e totale del gusto acido, convalidando il ruolo delle PKD2L1-TRCs quali *uniche* cellule sensibili all'acido ed implicando che i canali ionici PKD2L1 sono i candidati a recettori del gusto acido. Negli stessi topi transgenici acido-deficienti le

risposte ai sali erano normali, dimostrando che anche il gusto acido deve essere mediato da una popolazione di cellule TRCs indipendente dalle altre . La sensibilità all'acidità sembra essere importante anche nei processi di monitoraggio dei livelli di anidride carbonica nel sangue, nel fluido cerebro spinale e nel cervello. Si può ipotizzare quindi che il PKD2L1 potrebbe essere funzionante anche in altri scenari fisiologici. Effettivamente è stato dimostrato che il PKD2L1 viene espresso in una popolazione selettiva di neuroni che prendono contatto con il canale centrale della corda spinale, che viene stimolato in risposta a minimi cambi della concentrazione protonica. Questi risultati suggeriscono che quei neuroni funzionano come sentinelle del pH cerebrospinale e ventricolare, e mettono in risalto una sorprendente unità percettiva dell'acidità a livello cellulare in sistemi fisiologici molto diversi.

Il gusto grasso

Negli ultimi anni è stato scoperto il gusto grasso detto anche "oleogusto" o "6° gusto" identificato da papille gustative localizzate in tutta la lingua che recepiscono gli acidi grassi contenuti nel cibo, che si "liberano" dai trigliceridi durante il processo di masticazione. I recettori di queste papille possono essere regolati da un gene denominato CD36 la cui espressione gioca un ruolo importante nell'assunzione di cibi grassi. Studi recenti (**Daoudi H et al, 2015; Bricio-Barrios JA et al, 2019, Bajit H et al, 2020**) sono concordi nell'affermare che quando il gene CD36 viene iper-

espresso vengono sintetizzate grandi quantità di proteine che percepiscono i grassi e ciò può indurre i soggetti ad ingerirli di meno, le persone che possiedono questa variante, insomma, riescono più facilmente a regolare la quantità di grassi ingeriti. Chi invece presenta una variante ipoattiva del gene ha più difficoltà a saziarsi con gli alimenti grassi in quanto vengono prodotte meno proteine recettive ai grassi. In tal caso si tende a ingerire maggiori quantità di grassi per soddisfare questo gusto, con rischio aumentato di sviluppare obesità. Secondo uno studio pubblicato da Pepino et coll. sembrerebbe che il 20% delle persone obese presenta la variante ipoattiva del gene CD36. Lo studio, secondo i ricercatori, potrebbe avere un impatto su quello che sappiamo in merito a come recettori nel corpo percepiscono il grasso e potrebbe aiutare i pazienti a dieta a diminuire le calorie ingerite (**Pepino MY et al, 2012**).

1.1.6 - Come riusciamo a percepire i vari gusti?

Esistono due principali ipotesi su come le differenti modalità gustative vengono codificate alla periferia: il modello a marcatura lineare (labelled-line model) e i modelli a fibre incrociate (across-fibre models) (**Figura 10**). Nel primo modello, le cellule recettoriali gustative (taste receptor cells, TRCs) sono specializzate nel rispondere a singole modalità gustative e sono innervate da fibre nervose individuali dedicate. Quindi secondo tale teoria ogni gusto viene percepito da cellule, esprimenti recettori specializzati, e trasdotto da fibre non sovrapponibili. Nell'altra classe di modelli,

prevalentemente riconosciuti come più corretti negli ultimi due decenni, sembra che TRCs individuali siano sintonizzabili su modalità gustative multiple incrociate e che le stesse fibre afferenti trasportino informazioni riguardanti più di un modalità, oppure che le TRCs percepiscano singole modalità gustative, ma le stesse fibre afferenti trasportano informazioni gustative multimodali. Questa teoria potrebbe spiegare il fatto che ogni porzione della lingua sia in grado di recepire ogni tipo di modalità gustativa.

Recenti studi molecolari e funzionali condotti su topi hanno dimostrato che TRCs differenti fra loro definiscono le varie modalità gustative, e che l'attivazione di un singolo tipo di TCR sia sufficiente per codificare il corrispondente gusto; tali dati sostengono il "labelled-line model", ma con fibre afferenti che contattano le TRCs specializzate su una singola modalità gustativa e che trasportano informazioni multimodali (**Hojoon Lee et al, 2017; Jin Zhang et al, 2019**; **Bochuan Teng et al, 2019**).

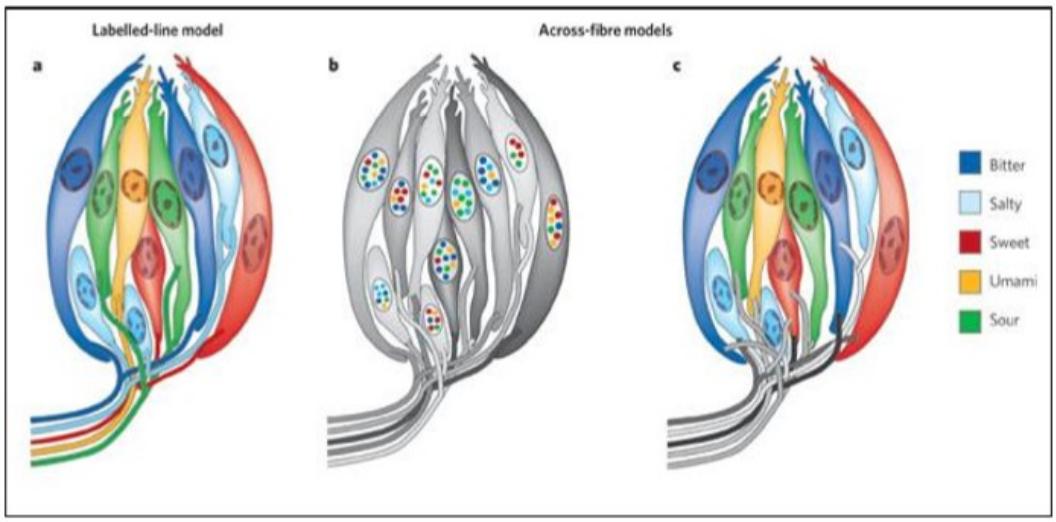


Figura 10 - Codifica degli stimoli gustativi. a) Modello della linea dedicata (Labelled-line model). Ogni qualità gustativa è trasmessa attraverso una linea neurale separata. Ogni cellula recettoriale risponde a una singola qualità gustativa e ogni fibra gustativa è correlata alla percezione soltanto di quel gusto. b) e c) Modello della combinazione delle fibre (Across-fibre models). Ogni singola fibra afferente manca di una specificità assoluta: una fibra può rispondere massimamente ad uno stimolo ma può anche rispondere a stimoli diversi seppur con intensità minore. Il riconoscimento di una qualità sensoriale si basa sul pattern complessivo neuronale piuttosto che sull'attività di un singolo neurone. In b) ogni cellula recettoriale risponde a più di uno stimolo, pur possedendo maggiore sensibilità verso uno specifico gusto. In c) ad ogni cellula recettoriale è associata un'unica qualità gustativa (Chandrashekar et al., 2006)

1.1.7 – Disturbi del Gusto

Tra le alterazioni e le disfunzioni che possono colpire il sistema gustativo possiamo identificare:

- Ageusia: perdita completa del gusto
- Ipogeusia: perdita parziale del gusto
- Disgeusia: gusto "distorto"
- Ipergeusia: ipersensibilità gustativa

- Cacogeusia: sensazione di gusto sgradevole, che i soggetti affetti da psicopatie e da epilessia temporale avvertono anche in assenza di stimoli

Tutte le alterazioni possono essere causate da problemi di tipo locale, come lesioni del nervo linguale, alterazioni della mucosa orale (xerostomia), oppure da patologie sistemiche (**Tabella 2**).

Patologie del distretto cefalico	Cause sistemiche
▪ Patologie di: ▪ Naso ▪ Seni paranasali ▪ Cavità orale ▪ Patologie del: ▪ Nervo trigemino ▪ Nervo olfattivo ▪ Bulbo olfattivo ▪ Tumori del cranio ▪ Lesioni periferiche del faciale comprendenti la parte mastoidea ▪ Traumi ▪ Meningiti ▪ Encefaliti ▪ Traumi del midollo allungato ▪ Lesioni della corteccia cerebrale ▪ Epilessia del lobo temporale	▪ Diabete mellito ▪ Ipertensione ▪ Reflusso gastroesofageo ▪ Sclerosi multipla ▪ Deficit vitamina B o zinco ▪ Zoster ▪ Neuroborreliosi ▪ Ipotiroidismo ▪ Insufficienza surrenalica ▪ Malattie del collagene ▪ Polineurite ▪ Morbo di Boeck ▪ Sindrome di Ulrich-Turner

Tabella 2 - Cause di turbe del gusto

Un'eventualità piuttosto comune è il presentarsi di una ipogeusia/ageusia/disgeusia in seguito all'assunzione di alcuni farmaci, i quali possono modificare la percezione dei gusti base (**Waleed Faisa, 2018**). Molti farmaci contengono gruppi sulfidrilici, come ad esempio il propiltiouracile, il metimazolo, il captopril, la penicillamina, che chelano lo zinco e il rame aumentandone l'eliminazione. Questi farmaci inducono disgeusia con percezione di sapore amaro o metallico.

Per il captopril è stata documentata una percezione persistente del gusto dolce piuttosto che salato o metallico o amaro. Un'alterazione della percezione dei sapori per carenza di ioni zinco è stata associata a terapie prolungate con alti dosaggi di antibiotici beta-lattamici. L'etidronato e gli altri bifosfonati chelano lo zinco a livello dei tessuti provocando disgeusia con retrogusto amaro o metallico. (**Chikukwa MTR et al, 2020; Fujii H et al, 2018; Yoshida K et al, 2017**).

Secondo le più recenti ricerche l'infezione da Covid-19 è in grado di determinare ageusia e ipogeusia**,** oltre che anosmia (**Carrillo-Larco RM et al, 2020; Aziz M et al, 2020; Meng X et al, 2020; Zahra SA et al, 2020; Lechien JR et al, 2020**).

1.2 - REGOLAZIONE DELL'ASSUNZIONE DI CIBO

Mangiamo per vivere. Il nostro organismo richiede costantemente energia per il mantenimento dei processi vitali, ma l'assunzione di cibo è un processo per sua natura intermittente, pertanto esiste un complesso sistema di regolazione che, attraverso segnali di fame e di sazietà che mettono in comunicazione "pancia" e "cervello",

controlla l'omeostasi energetica ed il mantenimento del peso corporeo. Mangiamo anche per piacere. L'aspetto edonistico del cibo non ha un significato omeostatico nei riguardi del bilancio energetico, ma coinvolge altre aree cerebrali incluse quelle deputate alle emozioni, alle funzioni cognitive e i circuiti del piacere e della ricompensa. All'ipotalamo, in particolare al Nucleo Arcuato (NA), arriva la grande maggioranza dei segnali periferici di fame e di sazietà. La segnalazione riguardante la sazietà è ridondante rispetto alla fame: vi contribuiscono già, per esempio, le informazioni sensoriali su aspetto, odore, temperatura e sapore del cibo. Una serie coordinata di segnali nervosi ed ormonali si originano poi dal tratto gastrointestinale (GI), in risposta alle proprietà chimiche degli alimenti ingeriti. Attraverso i segnali nervosi che viaggiano tramite il nervo vago, la distensione della parete dello stomaco determina la componente volumetrica dello stato di sazietà, complementare alla sazietà nutritiva derivante dai segnali ormonali. Infatti, le cellule enteroendocrine sparse nella mucosa intestinale, sensibili alle proprietà chimiche dei nutrienti, secernono una squadra di mediatori ormonali di sazietà: l'archetipo è la colecistochinina, ma ne esistono una moltitudine (GLP-1, oxintomodulina, peptide YY, polipeptide pancreatico e altri). Lo stomaco però produce anche la ghrelina, un ormone responsabile del senso di fame, secreto in quantità inversamente proporzionale al grado di riempimento dello stomaco. Importanti segnalatori di sazietà sono prodotti anche al di fuori del tratto GI; ad esempio l'insulina, prodotta dal pancreas, e la leptina, l'ormone del tessuto adiposo che informa sullo stato delle riserve energetiche, giocano

un ruolo fondamentale nel controllo dell'omeostasi energetica a lungo termine e del mantenimento del peso corporeo. Il NA dell'ipotalamo in risposta a questa moltitudine di segnali, regola la produzione, da parte dei cosiddetti neuroni primari, di peptidi oressigeni (NPY e AgRP) che ci spingono a mangiare e anoressigeni (POMC, da cui deriva la melanocortina, e CART) che inibiscono l'appetito. I neuroni primari proiettano a neuroni di secondo ordine, situati sempre a livello ipotalamico, in varie aree, ad esempio Nucleo ParaVentricolare (NPV) e area laterale. Anche qui si originano segnali oressigeni (ad esempio le oressine) e anoressigeni (ad es. CRH e TRH, che inoltre fanno aumentare il ritmo metabolico per utilizzare l'energia incamerata). È quindi la risultante di questa rete di segnalazioni che determina in ultima analisi il comportamento alimentare relativo al mantenimento dell'omeostasi energetica. Quando il consumo di cibo risulta per noi gratificante, siamo spinti a mangiare indipendentemente dallo stato del nostro bilancio energetico. Il cibo, in particolare quello altamente calorico, grasso e dolce, stimola il sistema dopaminergico della ricompensa, implicato anche nell'abuso di alcol e droghe. Il circuito della ricompensa, di cui fanno parte l'area tegmentale ventrale (VTA), il nucleo accumbens (NAcc), lo striato dorsale, si sovrappone anche a regioni limbiche (amigdala, giro del cingolo, ippocampo, insula) connesse alle emozioni, tant'è vero che le cosiddette emozioni negative favoriscono il consumo edonico di grassi e dolci, mentre se siamo felici ci accontentiamo di cibi meno appetitosi. Il piacere legato alla ricompensa è attribuito all'attività dei neuropeptidi oppioidi del sistema mesolimbico, mentre a

livello dello striato dorsale laterale, un'alterazione degli endocannabinoidi si traduce nella messa in atto di azioni automatiche e ripetitive, tra cui ricadono le abitudini alimentari. Inoltre, la corteccia prefrontale è implicata nella modulazione cognitiva dei comportamenti istintivi, regolando impulsi, voglie, desideri. Risulta sempre più evidente che i mediatori dell'appetito non solo hanno un ruolo nel sistema omeostatico della regolazione del comportamento alimentare, ma anche in quello non omeostatico (cognitivo, emozionale, di ricompensa). Ad esempio le oressine, secrete dai neuroni ipotalamici di secondo ordine, attivano i neuroni dopaminergici della VTA. Insulina e leptina, che segnalano sazietà a livello del NA, inibiscono anche il circuito della ricompensa. La diminuzione dei livelli di leptina in soggetti sottopeso affetti da anoressia nervosa può rafforzare la motivazione al digiuno. Al contrario, la grelina attiva il circuito della ricompensa al punto da indurre al consumo di cibo i ratti da laboratorio sazi (**Demori, Pnei news n°3, 2015**).

1.3 - OBESITÀ

L'obesità è definita dall'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) come una malattia. È la malattia metabolica più diffusa nel mondo Occidentale, caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso corporeo che può portare effetti negativi sulla salute con una conseguente riduzione dell'aspettativa di vita. Si tratta di una patologia tipica dei paesi sviluppati, ma è in costante aumento anche nei Paesi in via di sviluppo. Se fino alla fine del XX secolo l'obesità era ritenuta un problema circoscritto alle

comunità con un maggior "benessere" socio economico, a partire dal XXI secolo la condizione è in aumento in tutto il mondo, tanto nelle nazioni industrializzate quanto nei paesi in via di sviluppo; gli incrementi maggiori si sono registrati nei contesti urbani. L'unica regione del mondo dove l'obesità non è frequente è l'Africa subsahariana.

L'OMS definisce l'obesità attraverso l'indice di massa corporea o Body Mass Index (BMI), un dato biometrico che si misura con il rapporto tra peso espresso in Kg e altezza in metri quadrati (BMI = Kg/m^2). Sono considerati obesi i soggetti con BMI ≥ 30 Kg/m^2, mentre gli individui con BMI compreso fra 25 e 29,9 Kg/m^2 sono ritenuti in sovrappeso (**WHO, 2000**) . In italia complessivamente la popolazione in eccesso di peso risulta pari al 45,1%, con una netta prevalenza maschile. Infatti secondo L'8° rapporto sull'obesità in Italia, tra gli uomini 1 su 2 è in eccesso di peso, mentre tra le donne il rapporto scende a 1 su 3.

L'obesità costituisce la principale causa di morte prevenibile in tutto il mondo, con l'aumento della prevalenza in adulti e bambini, ed è considerata uno dei più gravi problemi di salute pubblica del XXI secolo.

Prima del XX secolo, l'eccesso di peso era una condizione rara. Nel 1997, l'OMS ha riconosciuto ufficialmente l'obesità come un'epidemia globale (**Caballero B, 2007**). Nel 2005 l'OMS stimava che almeno 400 milioni di adulti (pari al 9,8% della popolazione mondiale) fossero obesi, con tassi più alti tra le donne. La frequenza dell'obesità subisce un incremento con l'età, almeno fino ai 50 o ai 60 anni.

L'OMS prevede che il sovrappeso e l'obesità possano presto sostituire i più storici problemi di salute pubblica come la denutrizione e le malattie infettive (**Loscalzo J et al, 2008**). Gli sforzi degli organismi della sanità pubblica tendono a combattere il problema cercando di studiare e di correggere i fattori ambientali responsabili della crescita del fenomeno: in molti paesi, per esempio, si è cercato di incentivare l'uso delle mense scolastiche dove vengono proposti cibi selezionati e di promuovere l'attività motoria, creando parchi pubblici, percorsi pedonali e piste ciclabili.

L'International Obesity Task Force e l'OMS riferiscono che il numero di persone obese nel mondo è raddoppiato a partire dal 1980: nel 2016 oltre 1,9 miliardi di adulti erano in sovrappeso, tra cui oltre 600 milioni obesi (**Istat, Rapporto annuale, 2016**). Le aree del mondo a più alto rischio a causa di forti aumenti nei tassi di incidenza, negli ultimi anni sono diventate il Medio Oriente, le Isole del Pacifico, il Sud Est asiatico e la Cina. Il tasso di obesità negli USA è andato costantemente aumentando dal 1985, quando il Center For Disease Control (CDC) ha iniziato a raccogliere i dati. Fino al 1999 nessuno Stato americano aveva avuto un'incidenza inferiore al 10%, 18 Stati avevano un'incidenza dell'obesità fra il 20 e il 24%, e nessuno tra essi ha avuto un'incidenza maggiore o uguale al 25%. Nel 2009 solo il Colorado e il Distretto di Columbia hanno avuto un'incidenza dell'obesità inferiore al 20% (**Haidar YM et al, 2011**). Anche in molti Paesi della Regione europea dell'OMS l'incidenza dell'obesità si è triplicata dagli anni Ottanta e continua a crescere (**Figura 11**). L'obesità è responsabile del 2,8% dei costi sanitari e del 10-13% dei decessi in diverse parti della

Regione europea. Secondo uno studio dell'OMS il 25-79% degli adulti risulta in sovrappeso e il 5-30% obeso, a seconda del Paese. Dall'analisi dei dati fornita dall'OMS Europa, il carico delle malattie associato ad una nutrizione scadente, continua a crescere nella Regione europea. Abitudini alimentari scorrette, sedentarietà, sovrappeso e obesità contribuiscono in gran parte all'aumento delle patologie croniche che affliggono la popolazione europea, essendo responsabili dell'86% dei decessi e del 77% del carico di malattia nella Regione (**Dati del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, maggio 2017; Spinelli A et al, 2019**). Per quanto riguarda la situazione italiana in riferimento alla diffusione del sovrappeso e dell'obesità in Italia, la quota di popolazione in condizione di eccesso ponderale aumenta al crescere dell'età, passando dal 19% tra i 18 e i 24 anni a oltre il 60% tra i 55 e i 74 anni, per poi diminuire lievemente nelle età più avanzate (55,9% tra le persone con più di 75 anni). A livello territoriale si osserva che la condizione di sovrappeso e obesità è più diffusa nel Sud (50,9%) in particolare in Molise (51,6%), in Campania (51,8%) e in Calabria (51,4%). L'eccesso di peso appare inoltre più frequente nelle persone con un basso livello di istruzione e con difficoltà economiche (**Rippin HL et al, 2020**).

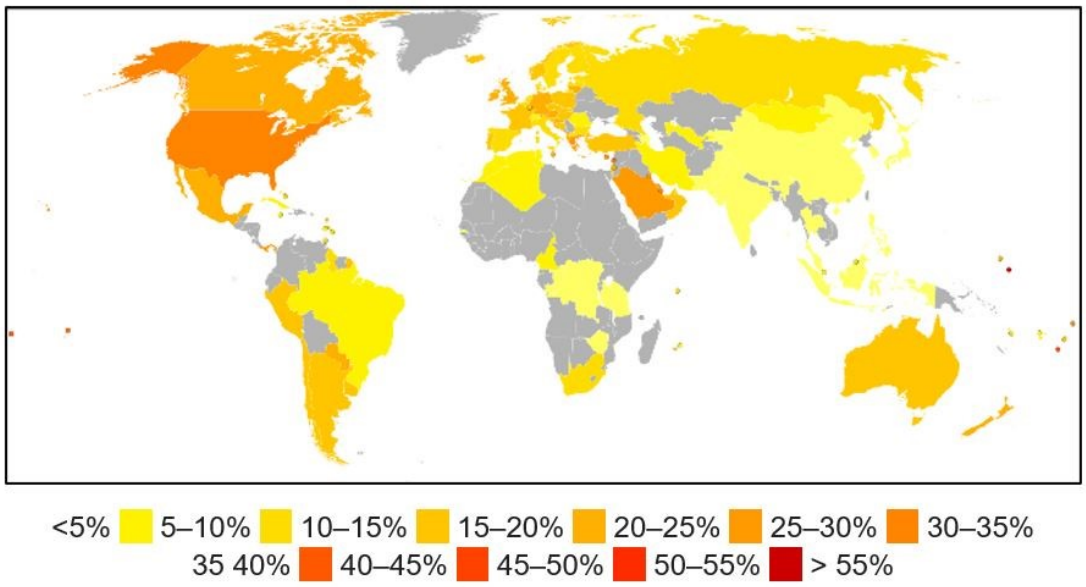


Figura 11 - Prevalenza dell'obesità maschile (sinistra) e femminile (destra) nel mondo, nel 2011 (fonte: International Association for the Study of Obesity, IASO)

Oltre alle sue conseguenze negative sulla salute, l'obesità conduce a numerosi problemi in materia di occupazione e di costi aumentati per la collettività; questi effetti sfavorevoli insistono su tutti i livelli della società, a partire dai singoli individui fino alle imprese e ai governi.

L'obesità può portare anche alla stigmatizzazione sociale e a forti svantaggi in materia di occupazione. Rispetto ai normopeso, i lavoratori obesi hanno in media tassi di assenteismo più elevati: di conseguenza, i costi per i datori di lavoro si innalzano, andando a detrimento della produttività. I lavoratori con un BMI > 40 K/m² richiedono il doppio di domande di indennità rispetto a quelli con un BMI nella norma: l'eccesso

ponderale causa infatti un rischio superiore di infortuni alle mani e alla schiena, dovuti a cadute e al sollevamento di oggetti pesanti.

Alcune ricerche dimostrano inoltre che le persone obese hanno minori probabilità di essere assunte e di conseguire una promozione. (**Puhl RM et al, 2018**).

1.3.1 - Effetti sulla Salute

L'obesità e il sovrappeso sono associati a diverse patologie, in particolare a malattie cardiovascolari (aumento del RCV), al diabete mellito di tipo 2, alla sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, ad alcuni tipi di neoplasie e a problemi osteoarticolari. Pertanto l'obesità è causa di una riduzione dell'aspettativa di vita (**Haslam DW, 2005**). In uno studio del 2017 su larga scala è stato studiato il rischio di moralità correlato al peso ed è emerso che i soggetti obesi avevano un rischio di mortalità 30 volte piu alto. (**Klatsky AL et al, 2017**). Alcuni studi statunitensi ed europei, effettuati su un campione a larga scala, hanno dimostrato che il rischio di mortalità è più basso nei non fumatori con IMC compreso tra i 20 e i 25 Kg/m² (**Berrington de Gonzalez A et al, 2010**). Negli Stati Uniti l'obesità è stimata come causa di un numero di decessi compreso fra gli 111 909 e i 365 000 all'anno (**Haslam DW, 2005**), mentre nell'Unione Eropea un milione di decessi (pari al 7,7% del totale) sono attribuiti al peso in eccesso (**Tsigosa C et al, 2008**). In media, l'obesità abbassa l'aspettativa di vita di circa sei-sette anni: in particolare, l'aspettativa di vita diminuisce di due-quattro anni in caso di

obesità moderata (corrispondente a un BMI compreso fra 30 e 35 K/m²), mentre l'obesità grave (BMI maggiore di 40 K/m²) riduce l'aspettativa di vita di dieci anni.
L'obesità aumenta il rischio di molte patologie fisiche e psicologiche.

- sindrome metabolica: associazione di diversi fattori di rischio cardiovascolare tra cui obesità addominale, dislipidemia, ipertensione, alterazioni del glucosio.
- diabete di tipo 2: l'eccesso di grasso corporeo è infatti alla base del 64% dei casi di diabete negli uomini e il 77% dei casi nelle donne. L'aumento della massa grassa altera la risposta del corpo all'insulina, portando una resistenza ad essa; l'incremento del tessuto adiposo genera anche uno stato proinfiammatorio e protrombotico.
- cardiologiche: angina e infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca, ipertensione, ipercolesterolemia, trombosi venosa profonda e embolia polmonare. (**Grundy SM, 2014**)
- dermatologiche: acantosi nigricans, linfedema, irsutismo, intertrigine
- endocrinologiche/ginecologiche: diabete mellito, sindrome dell'ovaio policistico, disordini mestruali, infertilità, morte del feto
- gastroenterologiche: malattia da reflusso gastroesofageo, steatosi epatica non alcolica, colelitiasi
- neurologiche: ictus, emicrania, demenza, ipertensione endocranica, sclerosi multipla

- oncologiche: tumore al seno, ovaio, esofago, colon-retto, fegato, pancreas, tumore dell'utero, cistifellea, stomaco, prostata, rene, linfoma non-Hodgkin, mieloma multiplo
- psichiatriche: depressione, bulimia, dipendenze, disturbi di personalità
- pneumologiche: sindrome delle apnee nel sonno, sindrome obesità-ipoventilazione, asma, incremento di complicanze durante l'anestesia generale
- reumatologiche/ortopediche: gotta, scarsa mobilità, artrite, lombalgia
- urologiche/nefrologiche: disfunzione erettile, incontinenza urinaria, insufficienza renale cronica, ipogonadismo

1.3.2 - Eziologia

La maggior parte dei pazienti ha un'obesità di tipo essenziale che consiste in una combinazione di eccessivo apporto calorico e di scarso dispendio energetico. Un numero limitato di casi sono invece dovuti principalmente alla genetica, a patologie endocrinologiche/dismetaboliche o a malattie psichiatriche (**Bleich S et al, 2008**). Più in generale, l'incremento del tasso di obesità nella popolazione è attribuito a una dieta facilmente accessibile e appetibile, alla maggior dipendenza dalle automobili e alla produzione meccanizzata (**Drewnowski A, 2004**).

Stile di vita sedentario

Uno stile di vita sedentario gioca un ruolo significativo nell'obesità. Nel mondo si è verificata una grande diminuzione del lavoro fisicamente impegnativo: conseguentemente almeno il 60% della popolazione mondiale compie attività motorie insufficienti. Ciò è dovuto principalmente al crescente uso di mezzi di trasporto meccanizzati e alla maggior disponibilità di elettrodomestici. Anche nei bambini è stato documentato un calo nei livelli di attività fisica. L'OMS ha registrato una netta diminuzione del numero di persone che nel tempo libero si dedicano ad attività fisiche (**Ness-Abramof R et al, 2006**), mentre uno studio finlandese è pervenuto a conclusioni sostanzialmente opposte (**Borodulin K et al, 2008**). Tanto nei bambini quanto negli adulti è emersa una correlazione fra il tempo dedicato all'uso della televisione e il rischio di obesità.

Genetica

Come per molte altre condizioni mediche, l'obesità è il risultato di un'interazione tra fattori genetici e ambientali. Polimorfismi nei diversi geni che controllano l'appetito e il metabolismo predispongono all'obesità; a partire dal 2006, oltre 41 di questi geni sono stati collegati allo sviluppo di obesità se contestualizzati in un ambiente favorevole. Le persone con due copie del gene FTO (gene associato alla massa grassa e all'obesità) sono state trovate, in media, pesare 3–4 Kg di più e con un rischio 1,67 volte maggiore di obesità rispetto a quelli senza l'allele di rischio (**Loos RJ et al,**

2008). La percentuale di obesità che può essere attribuita a fattori genetici varia, a seconda della popolazione esaminata, dal 6% all'85% (**Yang W et al, 2007**). L'obesità è una caratteristica peculiare in diverse sindromi, quali la sindrome di Prader-Willi, la sindrome di Bardet-Biedl, la sindrome di Cohen e la sindrome di MOMO (**Walley AJ et al, 2009**) . Nelle persone con obesità grave a esordio precoce, definita da un esordio prima dei 10 anni di età e con un indice di massa corporea oltre tre deviazioni standard al di sopra del normale, il 7% presenta una mutazione del DNA (**Farooqi S et al 2006**). Gli studi che si sono concentrati su modelli di eredità, anziché su geni specifici, hanno rilevato che l'80% dei figli di due genitori obesi sono obesi, a fronte del 10% circa dei figli di due genitori di peso normale (**Kolata G, 2007**) . L'ipotesi del gene risparmiatore postula che, a parità di condizioni ambientali, alcuni gruppi etnici sono più inclini all'obesità (**Chakravarthy MV et al, 2004**) . La loro capacità di approfittare dei rari periodi di abbondanza di cibo, da immagazzinare sotto forma di grasso, sarebbe vantaggiosa durante i periodi di carestia e le persone con riserve adipose maggiori avrebbero maggiori probabilità di sopravvivenza; questa tendenza a conservare il grasso, però, è dannosa in una società caratterizzata da uno stile di vita sedentario. Sarebbe questo il motivo per cui gli indiani Pima, che si sono evoluti in un ecosistema desertico, avrebbero sviluppato un alto tasso di obesità dopo essere stati esposti a uno stile di vita di matrice occidentale.

Farmaci e malattie psichiatriche

L'obesità non è considerata un disturbo mentale e quindi non è elencata nel DSM come una malattia psichiatrica (**Zametkin AJ et al, 2004**); il rischio di sovrappeso e obesità è tuttavia maggiore nei pazienti con disturbi psichiatrici rispetto ai soggetti che non presentano sintomi (**Chiles C et al, 2010**; **Yanovski et al, 2016**).

Alcuni farmaci, soprattutto psicofarmaci, possono causare aumento di peso o cambiamenti nella struttura corporea: tra questi si annoverano l'insulina, le sulfaniluree, i tiazolidinedioni, gli antipsicotici atipici, gli antidepressivi, gli steroidi, alcuni anticonvulsivanti (fenitoina e valproato), il pizotifene e alcuni contraccettivi ormonali. La letteratura pullula di studi circa la correlazione tra questi farmaci e l'aumento ponderale (**Haslam DW, 2005; Lee SH et al, 2016; Shi Z et al, 2017; Siafis S et al, 2018; Bretler T et al, 2019**).

Agenti infettivi

Lo studio degli effetti degli agenti infettivi sul metabolismo è ancora nelle sue fasi iniziali. È stato dimostrato che la flora intestinale differisce tra soggetti magri e obesi; non vi è tuttavia un'indicazione precisa che la tipologia di flora intestinale possa influenzare il potenziale metabolico. Questa alterazione può però essere determinante per la capacità di assorbimento dei nutrienti del cibo. Se tali differenze sono la causa diretta o il risultato dell'obesità, deve ancora essere determinata in modo inequivocabile (**Di Baise JK et al, 2008**). Un'associazione tra virus e obesità è stata studiata negli esseri umani e in numerose specie animali diverse; anche questa

correlazione è ancora da determinare con precisione (**Falagas ME et al, 2006**). Esistono anche studi sulla correlazione tra HIV e obesità (**Bailin SS et al, 2020**).

1.3.3 - Classificazione

L'obesità è una condizione medica in cui si è accumulato del tessuto adiposo in eccesso nella misura in cui può portare a un effetto negativo sulla salute dell'individuo. Essa è definita tramite BMI e attraverso ulteriori valutazioni relative alla distribuzione del grasso e ai fattori di rischio cardiovascolare; il BMI è strettamente correlato alla percentuale di grasso corporeo e alla sua massa complessiva. (**Tabella 3**). Essendo il grasso viscerale il più dannoso a livello cardiovascolare, una circonferenza della vita uguale o superiore al 60% della propria statura è già una condizione sufficiente per definire l'obesità. Talvolta si parla di «obesità addominale», quando il peso corporeo complessivo non è così elevato da classificare un individuo nella fascia di obeso, ma la concentrazione di massa grassa a livello addominale è sensibilmente superiore ai valori considerati accettabili (**Figura 12**).

RISCHIO PER LA SALUTE	CIRCONFERENZA VITA [cm]	
	UOMO	DONNA
NORMALE	<94	<80
AUMENTATO	94-102	80-88
ELEVATO	>102	>88

Figura 12 - circonferenza addominale e rischio cardiovascolare

L'indice di massa corporea (BMI)

< 18.5	sottopeso
18.5–24.9	peso normale
25.0–29.9	sovrappeso
30.0–34.9	obesità di classe I
35.0–39.9	obesità di classe II
≥ 40.0	obesità di classe III

Tabella 3 - classificazione BMI

1.3.4 - Trattamento

La perdita di peso ottenuta mediante l'uso di terapie volte a questo fine ha dimostrato di poter ridurre in modo concomitante anche i livelli di pressione arteriosa in pazienti ipertesi, l'incidenza di diabete mellito in pazienti a rischio, la resistenza insulinica, lo stato pro-infiammatorio legato all'obesità stessa, di migliorare il profilo lipidico, la funzione endoteliale dei pazienti obesi, il benessere psicologico e soprattutto la qualità di vita. Tali terapie sono inoltre in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare e da neoplasie maligne.

L'obesità è una malattia cronica che ha bisogno di assistenza a lungo termine. Può essere necessario il trattamento psicologico del paziente. È necessario valutare gli altri fattori di RCV e in presenza di questi, la terapia dovrà essere più strutturata e specifica. Inizialmente è opportuno modificare l'atteggiamento del paziente e lo stile di vita che ha determinato l'obesità.

Stile di vita

La dieta deve essere a basso contenuto calorico e accettata dal paziente come fattore insostituibile nel trattamento. Una dieta con restrizione calorica maggiore di 500 Kcal rispetto al fabbisogno energetico giornaliero stimato è sufficiente ad ottenere una riduzione di peso di circa 0,5 – 1 Kg alla settimana, con un obiettivo iniziale della perdita del 5-10% del peso pre trattamento. La Dieta Mediterranea ha dimostrato benefici cardiovascolari aggiuntivi indipendenti dal contenuto calorico, quindi attualmente è la più consigliata. In ogni caso, il trattamento deve essere sempre individualizzato. Se si opta per una dieta povera di carboidrati si deve insistere sulla scelta di grassi e proteine sane ed è necessario il monitoraggio periodico del profilo lipidico e della funzione renale del paziente. L'esercizio fisico moderato e adattato alle capacità del paziente è utile non solo perché aumenta la perdita di grasso corporeo, ma per i suoi benefici su più organi e sistemi (cardiovascolare, osteoarticolare, respiratorio). Si raccomandano esercizi aerobici moderati giornalieri ed esercizi di resistenza 3 volte a settimana. Infine, il trattamento psicologico comportamentale dei pazienti obesi, che modificano il loro stile di vita, assumendo abitudini più salutari, è uno dei cardini del trattamento.

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica dell'obesità può attuarsi nei soggetti ad elevato rischio di complicazioni ove la restrizione calorica, l'esercizio fisico, le variazioni del comportamento alimentare non comportino risultati positivi a lungo termine. L'unico farmaco realmentre approvato per il trattamento dell'obesità è l'Orlistat. Esistono anche altri trattamenti farmacologici, ma di limitata efficacia, soprattutto a causa degli effetti collaterali. (**Rucker D et al, 2007**).

Orlistat (inibitori dell'assorbimento): è un inibitore della lipasi intestinale, che funziona diminuendo l'assorbimento dei grassi ingeriti con la dieta, vale a dire circa il 30%. Il suo effetto avverso fondamentale è la diarrea con steatorrea, che talvolta determina l'abbandono della terapia. È statata osservata una diminuzione dell'assorbimento delle vitamine liposolubili; la vitamina D è quella più frequentemente alterata. È l'unico farmaco attualmente approvato in Italia per il trattamento dell'obesità.

Liraglutide: farmaco incretino-mimetico utilizzato a un dosaggio più alto rispetto al quello del paziente diabetico. Agisce legandosi a specifici recettori del SNC, nell'ipotalamo e in aree coinvolte nell'assunzione di cibo, aumentando il senso di sazietà e riducendo lo stimolo dell'appetito.

Associazione naltrexone/bupropione: il primo è un antagonista del recettore degli oppiacei, il secondo è un antidepressivo che ha effetto sulla riduzione dell'appetito. Agiscono in questo caso in modo sinergico a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo (implicato della regolazione dell'assunzione di cibo).

Fibra alimentare: la fibra saziante può essere utilizzata per ridurre la fame, se ingerita pochi minuti prima dei pasti.

1.3.5 - Chirurgia Bariatrica

A causa del frequente insuccesso delle terapie conservative, è nata la chirurgia bariatrica. La chirurgia bariatrica (o chirurgia dell'obesità) è quella branca della chirurgia che si occupa del trattamento chirurgico dei pazienti affetti da obesità (**Bult MJF, 2008; Capizzi D, 2011**). Numerosi studi a lungo termine hanno documentato che la chirurgia bariatrica offre una notevole riduzione del rischio di mortalità e del rischio di sviluppare nuove comorbilità associate al sovrappeso e all'obesità. I due terzi dei soggetti obesi patologici che hanno scelto un intervento bariatrico mostrano una perdita del 50% del peso in eccesso nell'arco dei 10 anni successivi all'operazione e oltre, se aderiscono ad una terapia comportamentale. La chirurgia bariatrica ha un rapporto costi/benefici particolarmente vantaggioso (sin dal primo anno di trattamento), e spesso consente un notevole risparmio sui costi socio-sanitari rispetto all'approccio conservativo.

La chirurgia bariatrica fu eseguita per la prima volta nel 1952 dai Dott. Kremen e Linner. L'idea nacque dall'osservazione di pazienti obesi giudicati affetti da grave malattia tanto da poter intervenire chirurgicamente. La prima procedura, che prende il nome di bypass ileo-colico, prevedeva che la parte superiore e quella inferiore dell'intestino tenue venissero collegate insieme per evitare il segmento centrale dove

avviene la maggior parte dell'assorbimento di cibo, così da ridurre l'apporto calorico immagazzinato. Tuttavia, sebbene tale intervento fosse efficace nella riduzione del peso, fu abbandonato per l'inaccettabile incidenza di complicanze e mortalità.

Altre procedure di bypass intestinale sono state sperimentate successivamente, come il bypass digiuno-ileale, nel 1963 da parte Dott. Payne-De Wind. Tale procedura, che ha permesso di ridurre la morbilità e la mortalità del paziente operato, rappresenta la prima usata su vasta scala per i pazienti obesi.

Negli anni successivi vennero apportate ulteriori varianti tecniche; ma, seppur la perdita di peso a lungo termine si rivelava essere soddisfacente in molti pazienti, questi tentativi vennero abbandonati a causa delle complicanze metaboliche dopo l'intervento (come squilibri elettrolitici, diarrea persistente, insufficienza epatica grave).

Il primo bypass gastrico fu sperimentato nel 1966 dal Dott. Mason dell'Università dell'Iowa. Questa tecnica prevedeva la creazione di una piccola "sacca" (chiamata tasca gastrica) nella parte superiore dello stomaco attraverso una cucitura. Grazie alla tasca il paziente assumeva solo una piccola quantità di cibo, poiché raggiungeva precocemente un senso di sazietà e pienezza. La procedura è stata denominata gastroplastica verticale. Nonostante questa tecnica presentasse comunque delle complicanze postoperatorie, i chirurghi nell'arco di questi anni apportarono varianti tecniche, perfezionando così la procedura attraverso la riduzione delle dimensioni della tasca e sostituendo la cucitura con delle fasce elastiche.

Una valida variante usata in chirurgia bariatrica è rappresentata dalla diversione biliopancreatica, ideata ed introdotta nel 1979 in Italia dal Prof. Nicola Scopinaro: essa ha l'obiettivo di ottenere il calo di peso riducendo l'assorbimento selettivo degli amidi e grassi con una diminuzione degli effetti indesiderati. Nel 1998 il Dott. Marceau sperimentò un'alternativa all'intervento bilio-pancreatico di Scopinaro, cambiando il tipo di resezione gastrica e dando vita allo switch duodenale. Negli ultimi anni il bypass gastrico ha assunto un ruolo predominante nel panorama della chirurgia bariatrica statunitense, e al giorno d'oggi costituisce circa l'80% degli interventi per obesità, anche in virtù della diffusione delle tecniche laparoscopiche.

Attualmente la chirurgia bariatrica rappresenta il trattamento più efficace per la riduzione del peso corporeo a lungo termine e migliora le condizioni di comorbidità correlate all'obesità (ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, ipertensione, apnea notturna ostruttiva e sindrome dell'ovaio policistico), portando a migliorare la qualità di vita del paziente oltre a ridurne la percentuale di mortalità.

Tutti gli interventi possono essere eseguiti sia per via chirurgica classica (laparotomia con incisione della parete addominale) sia per via laparoscopica. In questo caso, durante l'intervento il chirurgo bariatrico può ritenere opportuno convertire l'intervento da laparoscopico a laparotomico.

Negli ultimi anni, le procedure di chirurgia bariatrica si sono molto evolute in termini di efficacia e di sicurezza e tollerabilità sia durante l'intervento che nel breve, medio e lungo periodo.

L'entità del miglioramento della qualità di vita del paziente obeso sottoposto a intervento di chirurgia dell'obesità è indipendente dal tipo di procedura effettuata ed è strettamente correlata all'andamento del peso corporeo registrato nel corso del follow-up a lungo termine dopo l'intervento chirurgico. La qualità di vita rimane soddisfacente quando la percentuale di perdita di peso corporeo in eccesso rispetto a quello iniziale si mantiene al di sopra del 10% (**Wolfe BM et al, 2016**). Le attuali indicazioni alla chirurgia bariatrica fanno riferimento alla gravità dell'obesità e alla potenziale reversibilità del quadro clinico. Dalla Consensus Conference del National Institute of Health Americano (**NIH conference, 1991**), si considera dirimente il BMI il quale ha comunque dei limiti, non essendo in grado di evidenziare:

- la distribuzione e la ripartizione dell'accumulo lipidico sotto forma di grasso somatico o viscerale, fattore chiave nel determinare la sindrome metabolica;
- la diversa distribuzione del grasso in relazione all'età, al sesso e alla razza.

Per tale motivo il BMI è considerato un importante parametro di riferimento, ma non l'unico per stabilire l'indicazione all'intervento chirurgico.

La chirurgia bariatrica non è indicata per tutti i pazienti obesi e soprattutto non può essere richiesta per motivi puramente estetici (immagine negativa del proprio corpo). Il suo principale scopo è quello di prevenire e/o correggere i problemi medici associati all'obesità.

Tra i requisiti principali richiesti per sottoporsi a un intervento di chirurgia bariatrica vi sono i seguenti:

- Età>18 anni
- Mancata o insoddisfacente risposta alla terapia conservativa (dieta personalizzata, attività fisica, farmaci)
- Un BMI maggiore o uguale a 40 Kg/m²
- Un BMI compreso tra 35 e 39,9 Kg/m² se associato a una o più malattie o complicanze correlate all'obesità – per esempio: diabete mellito di tipo 2, malattie cardiache, ipertensione arteriosa, aumentati livelli di lipidi nel sangue (ipercolesterolemia e iperlipidemie), problemi alle giunture, apnee da sonno ecc.
- In caso di diabete, valori di emoglobina glicata (HbA1c) superiori all'8%
- Profonda consapevolezza, forte motivazione e disponibilità all'impegno da parte del paziente, che dovrà affrontare un percorso post-operatorio prolungato per tutta la vita. Affinché i risultati della chirurgia siano realmente soddisfacenti è indispensabile la piena volontà e determinazione da parte del paziente ad attenersi a rigorose linee guida alimentari, di attività fisica e di trattamento farmacologico e no
- Assenza di ostacoli medici o psicologici all'approccio chirurgico (per esempio all'anestesia).

Negli ultimi quarant'anni sono stati proposti trattamenti chirurgici, più o meno radicali, aventi differenti presupposti fisiopatologici. Gli interventi chirurgici

utilizzabili in chirurgia bariatrica possono essere raggruppati in macrocategorie, in relazione al loro meccanismo d'azione.

Si distinguono interventi di tipo malassorbitivo ed interventi di tipo restrittivo (**LINEE GUIDA SICOB, 2016**). I primi, pur gravati da elevato rischio di morbilità e mortalità, risultano sicuramente efficaci per quanto attiene la riduzione ponderale a lungo termine; per contro, gli interventi di tipo restrittivo comportano minimo o accettabili complicanze perioperatorie, ma l'efficacia relativa alla riduzione ponderale a medio lungo termine è dubbia.

In accordo alle Linee Guida Italiane per l'Obesità del 1999 (**LiGIO '99**), l'opzione chirurgica deve essere riservata a soggetti con obesità morbigena o complicata e solo dopo sicuro fallimento delle terapie di tipo non cruento.

La valutazione del rischio perioperatorio e delle complicanze a lungo termine va posta in termini di rapporto costo/beneficio caso per caso (**Pories WJ, 2008**). I pazienti grandi obesi (BMI>40 Kg/m^2 o >30 Kg/m^2 con comorbidità) in relazione all'elevato rischio di mortalità o morbilità cui sono esposti sono potenziali candidati alla terapia chirurgica, opzione che è comunque vincolata al pieno, consapevole e convinto consenso informato all'intervento.

Interventi ad azione malassorbitiva

1. Diversione Biliopancreatica (BPD) di Scopinaro

Consiste nel confezionamento di una tasca gastrica con una resezione di almeno i 2/3 distali dello stomaco, che viene ridotto a circa 400 ml. Il duodeno viene sezionato 2-3 cm distalmente alla valvola pilorica e l'intestino tenue a 300 cm, con misurazione in tensione massima a partenza dalla Valvola Ileo-Cecale (VIC). Si confezionano una anastomosi termino-terminale gastro-ileale e una termino-laterale ileo-ileale in modo tale da avere un tratto alimentare di 250 cm e un tratto comune di 50 cm (**Figura 13**).

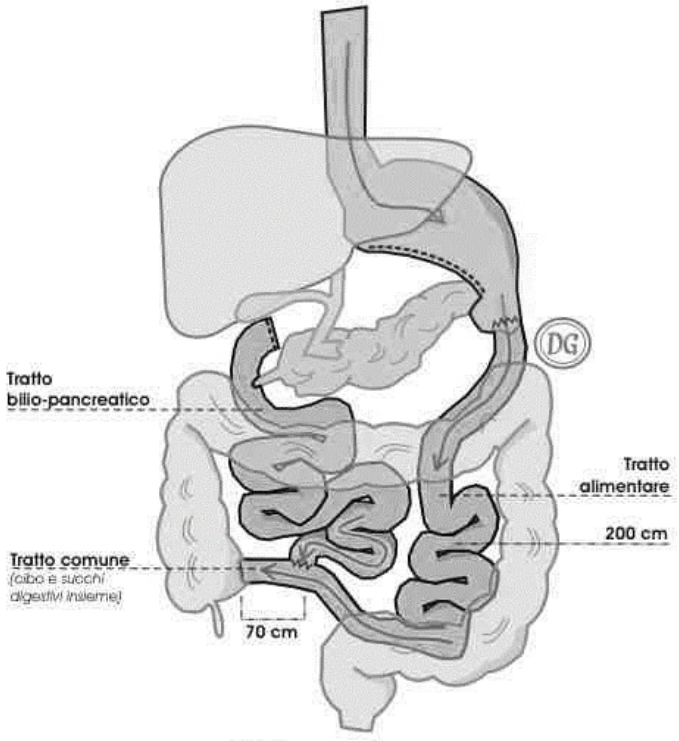


Figura 13 - Diversione bilio-pancreatica

2. Mini Gastric By-pass (MGB)

L'intervento consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica di circa 60 ml esclusa dallo stomaco rimanente e collegata all'intestino tenue mediante anastomosi termino-laterale a una distanza dal duodeno, non del tutto standardizzata, che normalmente corrisponde a circa 200 cm. Si tratta di un elemento fondamentale, poiché in tal modo la distanza dell'anastomosi gastrica dalla valvola ileo-cecale può variare da 600 a 200 cm, dando all'intervento una connotazione malassorbitiva del tutto imprevedibile. Essendo procedura ancora sotto analisi, necessita d'obbligo di inserimento nel registro nazionale S.I.C.OB. al fine di osservarne i risultati

3. By-pass Biliointestinale

   Consiste in un'anastomosi dei primi 30 cm di digiuno con gli ultimi 12-20 cm di ileo. L'ansa esclusa dal transito alimentare viene anastomizzata alla colecisti (**Figura 14**).

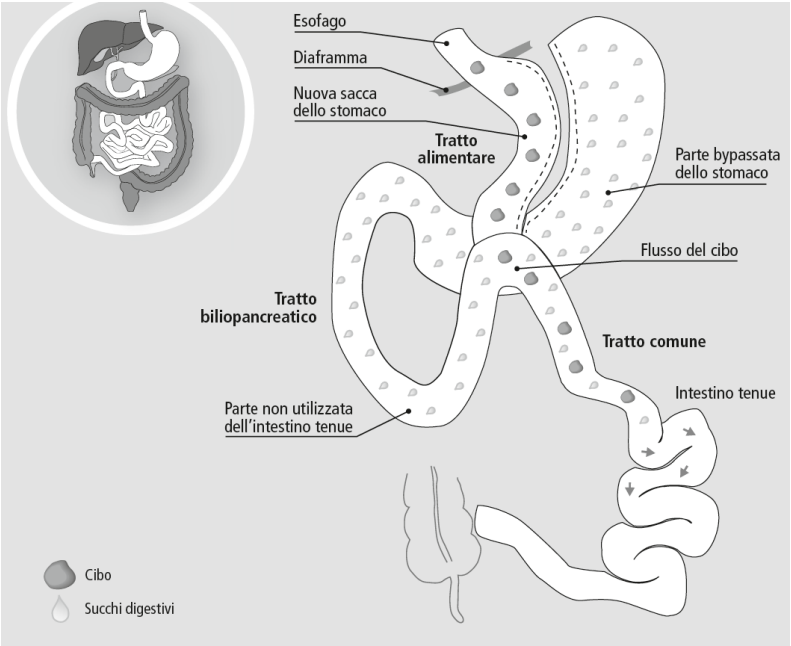


Figura 14 - By-pass biliointestinale

Interventi restrittivi meccanici (ostacolo meccanico al transito del cibo)

1. Bendaggio Gastrico Regolabile (BGR)

   L'intervento consiste nel posizionamento di una protesi circolare regolabile di silicone attorno alla porzione superiore dello stomaco, in modo da ottenere la creazione di un piccolissimo (circa 30 ml) "neo-stomaco" che accoglierà il cibo proveniente dall'esofago. Il bendaggio viene fatto passare attraverso la pars flaccida del piccolo omento (**Figura 15**).

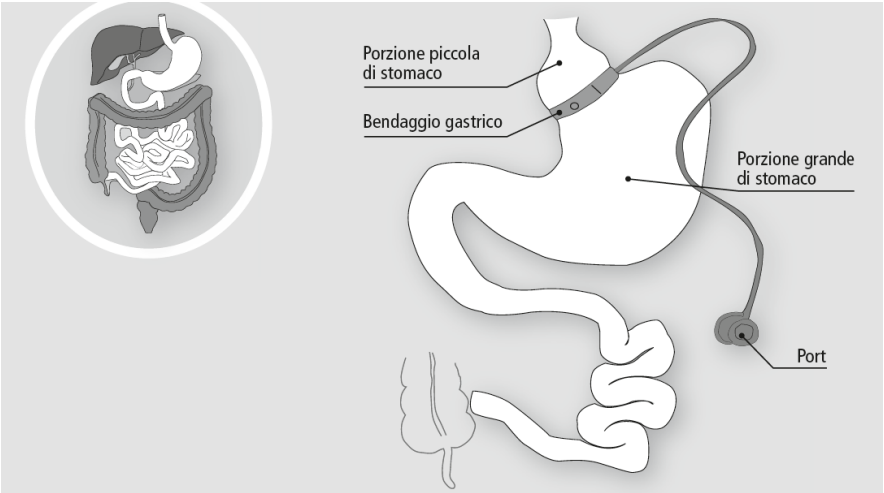


Figura 15 - Bendaggio gastrico regolabile

2. Plicatura gastrica

   Consiste nella riduzione dell'80% circa della capacità dello stomaco attraverso invaginazioni (da una a tre) praticate in progressione a partire dalla grande curva dapprima a punti staccati e poi in sutura continua. Tale tecnica può essere utilizzata anche in aggiunta al posizionamento di bendaggio gastrico o successivamente allo stesso. La tecnica ha dato risultati contraddittori, è da considerarsi osservazionale e necessita di ulteriori studi.

Interventi ad azione sia restrittiva (meccanica) sia funzionale (anoressizzante)

3. By-pass Gastrico

   Nel By-pass Gastrico, lo stomaco è completamente diviso così da ottenere nella porzione superiore dello stomaco una "tasca" molto piccola (20-30 ml) che

viene anastomizzata con l'intestino tenue. Una seconda anastomosi viene eseguita tra l'ansa alimentare e quella biliopancreatica. Le lunghezze di questi due tratti non sono standardizzate (**Figura 16**).

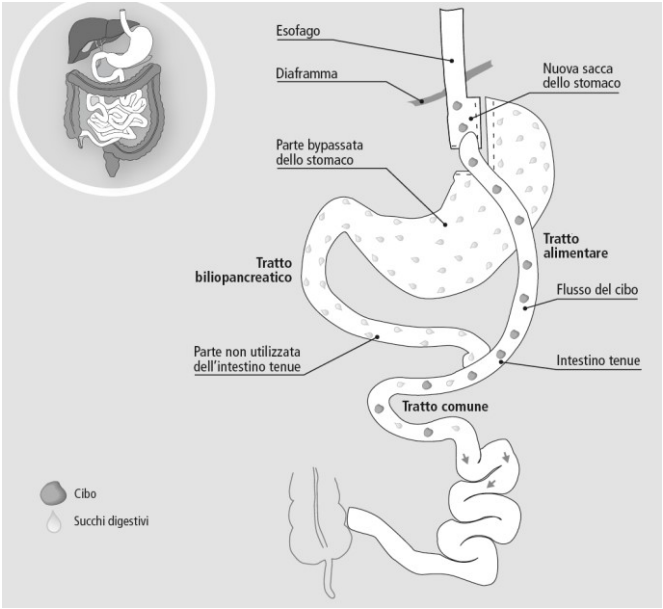


Figura 16 - By-pass gastrico

4. Sleeve gastrectomy

   L'intervento consiste nella resezione verticale lungo la grande curvatura di circa 4/5 dello stomaco asportando completamente il fondo gastrico; la formazione di un tubo del tubulo dipendono dalla sonda calibratrice utilizzata (**Figura 17**).

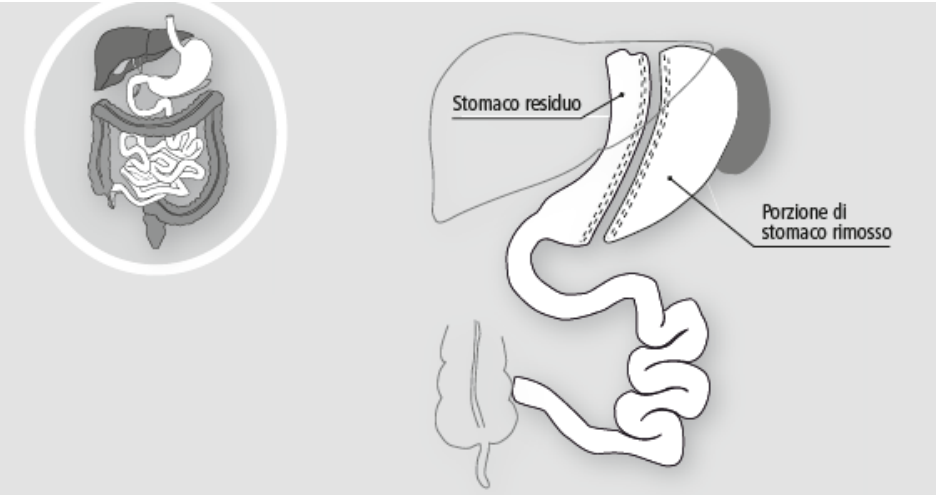


Figura 17 - Sleeve gastrectomy

1.4 CHIRURGIA BARIATRICA E SENSIBILITÀ GUSTATIVA

In letteratura sono presenti molti studi sulla relazione tra gli interventi di chirurgia bariatrica e la sensibilità gustativa. Gli studi condotti dimostrano innanzitutto come sia effettivamente presente un legame tra chirurgia bariatrica e gusto. Inoltre da diversi lavori emerge come a seguito degli interventi di chirurgia bariatrica la funzionalità gustativa subisca complessivamente un miglioramento (**Ahmed K et al, 2018**). Questo potrebbe contribuire, insieme agli altri meccanismi determinati dall'intervento bariatrico, alla perdita di peso e quindi rappresentare un punto di svolta nel trattamento dell'obesità. Già nel 2015 uno studio su pazienti obesi sottoposti a bypass gastrico ha mostrato come i pazienti fossero meno appetenti, più desiderosi di alimenti sani e meno di quelli dolci, a seguito dell'intervento (**Behary P et al, 2015**).

Sono stati studiati soprattutto i gusti dolce e grasso. Per la prima volta in letteratura è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della sensibilità gustativa (e quindi una riduzione della preferenza) per i gusti dolci e grassi nei pazienti obesi sottoposti a SG (**Altun H et al, 2016**). In questo studio in particolare sono stati esaminati i cambiamenti della sensibilità gustativa in 52 pazienti patologicamente obesi dopo SG. La sensibilità gustativa è stata testata prima dell'intervento e 1, 3 mesi dopo l'intervento, utilizzando il Taste Strips test e si è stati in grado di mostrare il significativo miglioramento della sensibilità gustativa di pazienti con obesità patologica dopo SG.

In un altro studio 106 partecipanti hanno completato un questionario online da 4 a 6 settimane e da 6 a 8 mesi dopo SG. Il questionario includeva domande specifiche sui cambiamenti nel gusto, nel desiderio e nel godimento di otto principali categorie di sapori, per misurare la soddisfazione nel mangiare. La maggior parte dei partecipanti ha riportato un aumento post-operatorio dell'intensità del sapore di dolce e grasso in entrambi i momenti temporali. I partecipanti hanno anche segnalato una diminuzione del piacere, sia del desiderio per i sapori grassi e dolci. Anche questo studio indica quindi che sono molto comuni, dopo SG, cambiamenti soggettivi nel gusto, nel desiderio e nel godimento dei sapori (**Van Vuuren MAJ et al, 2017**).

In diversi lavori è emersa una tendenza dei pazienti a preferire alimenti più sani e avere meno voglia di alimenti ipercalorici dopo l'intervento di chirurgia bariatrica (**Hubert PA et al, 2019**;**Nielsen MS et al, 2019**), anche se in un altro studio si è rilevato come

a distanza di tempo dall'intervento i pazienti tendessero a tornare alle preferenze alimentari pre-intervento (**Kittrell H et al, 2019**). Ciò si è verificato soprattutto nei soggetti con un BMI meno elevato pre intervento. Questo risulta un aspetto molto interessante in quanto i risultati suggeriscono possibili criteri diagnostici per identificare le persone a rischio di cambiamenti del gusto non ottimali a seguito di chirurgia bariatrica

In letteratura sono presenti non solo studi sulle alterazioni del gusto, ma anche dell'olfatto, implicato nella percezione del sapore. Secondo uno studio su 154 pazienti sottoposti a bypass gastrico laparoscopico e SG, la maggior parte dei pazienti (87,6%) ha subito qualche cambiamento di gusto/odore (**Zerrweck C, 2016**). Non erano presenti differenze tra le due procedure per quanto riguarda il gusto, mentre più pazienti sottoposti a bypass che a sleeve, hanno riferito che il cibo aveva un odore diverso.

È quindi ben noto che la chirurgia bariatrica modifichi la preferenza e l'assunzione di cibi dolci/grassi, mentre sono ancora molto scarsi gli studi sui gusti acido, salato ed umami. Si è perfino riscontrato come si possa verificare una modifica della frequenza e della quantità di consumo di alcol prima e dopo SG. Sono stati esaminati 142 pazienti, utilizzando una versione modificata del test di identificazione del disturbo da abuso di alcol (AUDIT) a 1 anno dal follow-up (**Coluzzi I et al, 2019**). Si è visto come la preferenza alcolica viene modificata e diminuita 1 anno dopo la SG. Questo potrebbe però essere correlato più al rigoroso follow-up nutrizionale e ai cambiamenti ormonali

che all'alterazione del gusto. Per confermare questi dati sarebbero necessari studi con campioni più grandi e follow-up più a lungo termine.

In letteratura tuttavia ci sono anche, seppur meno numerosi, studi contrastanti, secondo cui non emergerebbero variazioni statisticamente significative attraverso test consolidati della sensibilità gustativa (**Nance K et al, 2020**). In pazienti adolescenti pre e post chirurgia bariatrica, è emersa una ridotta sensazione di piacevolezza nel mangiare alimenti dolci, ma una invariata sensibilità nella rilevazione di diverse concentrazioni di saccarosio (**Abdeen G et al, 2018**). In altri studi invece non è emersa neanche una differenza nella "piacevolezza" al dolce (**El labban S et al, 2016**) e al salato (**Ekmercloglu C et al, 2016**). Questi ultimi sono in disaccordo con quanto emerge in studi recentissimi in cui non solo dopo chirurgia bariatrica aumentano la sensibilità a dolce e salato, ma le preferenze di cibi dolci (**Smith K et al, 2020**) e salati (**Zhang Y et al, 2020**) pre intervento favorirebbero, maggiormente nel post RYGB che nella SG, il recupero di peso a lungo termine.

Non sono ancora chiari i meccanismi precisi alla base di questi processi. Studi di risonanza magnetica funzionale mostrano una corrispondente riduzione dell'attivazione dei centri di ricompensa cerebrale a segnali degli alimenti più calorici (**Behary P et al, 2015**). Sembrano essere quindi implicati i cambiamenti delle vie gustative e delle aree cerebrali addette alla ricompensa (**Nance K et al, 2020**). É stato effettuato anche uno studio sulla correlazione tra proteoma salivare e perdita di peso

dopo chirurgia bariatrica (**Lamy E et al, 2015**) mettendo in rilievo alterazioni che potrebbero essere implicate nella variazione del gusto post chirurgia bariatrica.

2 - Scopo del Lavoro

L'obesità rappresenta una delle malattie più diffuse e gravi del nostro secolo. Il crescente benessere socioeconomico e lo stile di vita industrializzato dei nostri giorni hanno contribuito alla sua diffusione, soprattutto nel Paesi occidentali, ma in aumento anche nel resto del mondo. Altro aspetto su cui è interessante soffermarsi è il legame tra i disturbi mentali, in aumento nella nostra società e il comportamento alimentare. Diversi lavori si sono concentrati sul rapporto salute mentale-obesità. Già secondo uno studio di diversi anni fa il disturbo bipolare rappresenterebbe uno dei fattori di rischio per l'insorgenza dell'obesità (**Sanna Passino C, 2005**). Molte ricerche si sono focalizzate sul rapporto obesità-depressione, sia per l'effetto collaterale degli antidepressivi (**Lee SH, 2016**) sia per il rapporto bidirezionale che intercorre tra depressione e aumento di peso (**Milaneschi Y et al, 2019**). Inoltre stress, stili di vita più frenetici e basati sulla produttività, riducono la consapevolezza e il tempo dedicato ai pasti, aspetto su cui si sono concentrate molte ricerche nell'ambito della mindful-eating, secondo cui l'acquisizione di una maggiore consapevolezza delle proprie emozioni, corpo e pensieri porterebbe molte persone a un netto miglioramento della propria forma fisica (**Cotter EW et al, 2018**). La letteratura è ricchissima di studi sull'obesità in quanto costituisce una condizione clinica severa, causa di un ampio spettro di patologie potenzialmente mortali (cardiopatia ischemica, ictus cerebrale, ecc.). Sono moltissime le complicanze associate: ipertensione, sindrome da apnee

notturne, depressione, patologie osteoarticolari, diabete mellito, patologie cardiovascolari, neoplasie. Condizioni che gravano in modo importante sulla spesa pubblica, non solo per esami e terapie necessarie, ma anche in quanto cause di assenteismi sul lavoro.

Negli ultimi anni sono stati effettuati diversi studi che correlano l'aumento ponderale ad una proprietà fondamentale nel comportamento alimentare: la sensibilità gustativa. In particolare si è studiato come essa possa influire sulle abitudini alimentari e quindi sulla massa corporea. Molti di questi lavori hanno come oggetto la relazione tra il BMI e il gusto dolce, altri con il gusto amaro e pochissimi con il gusto salato e umami. Molti dei primi studi sono stati effettuati su una popolazione clinica o su pazienti con deviazioni "estreme" rispetto al normale (BMI>45). Da questi studi sono emersi risultati contrastanti. Per esempio, soggetti con un BMI>45 erano maggiormente soggetti a disfunzioni olfattive rispetto a soggetti con un BMI < 45 (**Richardson BE et al, 2004**).

In un altro studio in un gruppo di 116 bambini sono state studiate le soglie di rilevazione linguale per emulsioni contenenti acido oleico (**Sayed A et al, 2015**). Si è evidenziato che l'allele CD36A che controlla la sensibilità delle papille gustative linguali era presente con frequenza significativamente più elevata nei bambini obesi rispetto a quelli magri. Inoltre, la misura della circonferenza vita è stata positivamente correlata con la ridotta sensibilità al

gusto "grasso" sempre nei bambini obesi. Ancora secondo una ricerca della Cornell University I l'obesità 'spegne il senso del gusto' infiammando le papille gustative, che diventano in questo modo meno numerose e di conseguenza meno efficienti (**Kaufman A, 2018**). In un altro studio è stato condotto un test in un gruppo di 30 bambini affetti da obesità primaria (**Obrebowski A et al, 2000**). Circa il 20% di loro ha mostrato una riduzione significativa della soglia di riconoscimento degli odori e dei sapori, cioè in questi bambini vi era una maggiore sensibilità agli stimoli gustativi. Aschenbrenner ha descritto la relazione tra BMI e funzioni sensoriali (**Aschenbrenner N et al., 2008**) in pazienti con anoressia nervosa e bulimia nervosa, dove la complessiva funzione olfattiva e del gusto mostrano un peggioramento. Tutti questi dati ci dicono che sia aumenti che diminuzioni patologiche del BMI sono associate con una ridotta capacità sensoriale. Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha evidenziato come una riduzione della sensibilità gustativa sia correlata ad un aumento del peso corporeo (**Vignini A et al, 2019**).

Nonostante i trattamenti primari nel paziente obeso restino dieta e attività fisica, in molti casi selezionati è necessario ricorrere agli interventi di chirurgia bariatrica e tra essi attualmente uno dei più utilizzati ed efficaci è l'intervento di Sleeve Gastrectomy.

Lo scopo del nostro lavoro è stato studiare la relazione tra indice di massa corporea e sensibilità gustativa in pazienti obesi candidati all'intervento di Sleeve Gastrectomy.

In letteratura sono presenti numerosi studi sul legame funzionalità gustativa e chirurgia bariatrica. Dal 2015 al 2020 la letteratura riporta numerosi studi su questo rapporto. Da questi studi emerge un miglioramento della sensibilità, soprattutto al gusto dolce e una maggior ricerca di alimenti salutari post chirurgia bariatrica (**Behary P et al, 2015; Hubert PA et al, 2019**). In uno studio sono stati rilevati tramite i Taste Strips test i cambiamenti della sensibilità gustativa di 52 pazienti obesi dopo l'intervento di SG ed è emerso un significativo aumento della sensibilità gustativa (**Altun H et al, 2016**). Un altro studio rileva una scarsa differenza di sensibilità al dolce prima e dopo RBYSG e SG (**Zerrweck C et al, 2016**). Per quanto riguarda il sale sono presenti meno lavori, ma maggiori dei gusti acido e umami, in cui risulta una differenza non statisticamente significativa dopo chirurgia bariatrica (**Ekmekcioglu C et al, 2016**). Tuttavia complessivamente sono emerse diverse prove a sostegno dei cambiamenti nella percezione del gusto a seguito di procedure bariatriche (**Naseer F et al, 2018**), che può contribuire al mantenimento a lungo termine della perdita di peso dopo l'intervento chirurgico. (**Ahmed K et al, 2018**).

Nel nostro studio in particolare si è cercato di capire:

- se e come un aumento del BMI possa determinare un'alterazione del gusto
- se viceversa un'alterazione gustativa possa rappresentare una causa di maggior introito calorico con conseguente aumento ponderale.
- avendo studiato una popolazione di pazienti candidati alla S.G. lo studio si è posto l'obiettivo principale di evidenziare se l'asportazione del fondo gastrico potesse influenzare la sensibilità gustativa
- se la perdita di peso possa migliorare la sensibilità gustativa e se questo dipende unicamente dalla riduzione del peso o dall'intervento di SG in sè.

3 - Materiali e Metodi

Soggetti

Lo studio è stato condotto su 13 pazienti obesi (11 femmine e 2 maschi; BMI: 44.3 ± 3.6 Kg/m2) reclutati presso la Clinica Chirurgica dell'Ospedale Regionale di Torrette e candidati alla SG. Per ogni partecipante si è indagato:

- La sensibilità gustativa, il peso e la composizione corporea in termini di massa magra (FFM) e massa grassa (FM), la pressione arteriosa, prima dell'intervento (T0), 3 mesi (T1), 6 mesi (T2), 12 mesi (T3) dopo la SG
- La qualità di vita (IWQL-lite) prima dell'intervento (T0) e dopo 12 mesi (T3)

Tutti i soggetti hanno dato il loro consenso alla partecipazione allo studio, il cui protocollo è stato sottoposto al Review Board dell'Università Politecnica delle Marche.

Il criterio di inclusione è stato l'indice di massa corporea: valori di BMI ≥ 40 Kg/m² o ≥ 35 Kg/m² in presenza di comorbidità e multipli fallimenti dieto-terapici in passato. Al momento del reclutamento, nessun paziente era affetto da patologie oncologiche e/o psichiatriche.

Prima di essere sottoposti all'intervento, i pazienti sono stati seguiti da un'equipe multidisciplinare: un internista, un chirurgo, un medico nutrizionista, un dietista, uno psicologo, che hanno accuratamente selezionato i candidati alla SG. Dal punto di vista nutrizionale i pazienti, prima di essere operati, hanno iniziato una dieta ipocalorica bilanciata di 1500 kcal circa, seguita da 8 settimane di dieta chetogena nell'immediato pre-operatorio al fine di ridurre al minimo i rischi peri-operatori. Dopo l'operazione,

già in prima-seconda giornata si è iniziata una dieta idrica seguita da una dieta liquida iperproteica da 500 kcal circa per 3 settimane accompagnata da un integratore iperproteico. Successivamente sono state consegnate una dieta semiliquida-cremosa da 800 kcal circa per due mesi seguita da una dieta "trita" da 1000 kcal per un mese. A tre mesi dall'intervento si è passati infine ad una dieta ipocalorica personalizzata con alimenti solidi in base al calo ponderale ed al racconto anamnestico e sintomatologico (nausea e episodi di vomito) riferito dal paziente. Al momento della dimissione venivano inoltre consigliati inibitori di pompa protonica per almeno 40-60 giorni ed integratori multivitaminici. I pazienti sono stati inseriti in uno stretto follow-up con controlli clinici ed ematochimici a 30 giorni dall'intervento e successivamente ogni 3 mesi durante il primo anno, ogni 6 mesi durante il secondo anno e annualmente a partire dal terzo anno. A ogni visita si è valutato l'andamento della perdita di peso, l'andamento clinico delle eventuali comorbilita (diabete, ipertensione, apnee notturne, dislipidemia) e lo stato nutrizionale. Periodicamente sono stati eseguiti: glicemia a digiuno o HbA1c in diabetici, test di funzionalità epatica e renale, dosaggio di vitamine B1, B9, B12, vitamina D, ferritina, paratormone, albumina, emoglobina, Ca^{2+}, emocromo Ad ogni controllo sono state inoltre valutate la compliance alla dieta, il calo ponderale, il grado di attività fisica svolta, eventuali complicanze insorte. I pazienti sono stati avviati ad un processo di rieducazione alimentare grazie ad incontri individuali con il dietista e sedute di psicoterapia cognitivo-comportamentale ogni 15-20 giorni fino al 4° mese post-intervento, successivamente ogni 30-40 giorni. Prima

dell'intervento i pazienti sono stati invitati a compilare un questionario di auto-compilazione, strumento indispensabile nella pratica clinica per la gestione del paziente severamente obeso candidato alla chirurgia bariatrica. La valutazione del profilo psicologico del paziente obeso non si limita alla ricerca delle cause coinvolte nella psicopatologia dei disturbi alimentari, ma si prefigge di stimare in quale misura la malattia influenzi la qualità di vita del paziente ed infine indaga i fattori implicati nel riaumento di peso, a distanza da un intervento bariatrico o una terapia alimentare apparentemente condotta con successo. Il questionario IWQOL (Impact of Weight on Quality of Life questionnaire), è stato appositamente sviluppato per valutare l'impatto dell'obesità sulla qualità di vita. La versione aggiornata dello strumento (IWQOL-Lite) consiste in un questionario di 31 punti che fornisce sia un punteggio totale, sia punteggi specifici relativi a cinque ambiti o sottodomini della vita quotidiana: funzionalità fisica, autostima, attività sessuale, stress sociale e ambiente di lavoro. Tale questionario è stato riproposto dopo 12 mesi dall'intervento per valutare l'impatto della SG sulla qualità di vita.

Stimoli gustativi e protocollo di stimolazione

Il test del gusto proposto ai partecipanti si basa sul test dei "Taste strips" (**Landis et al, 2009**), tamponi di cotone impregnati di una soluzione contenente una sostanza in differenti concentrazioni (4 concentrazioni per ognuno dei 4 gusti di base. Sono stati impiegati anche olio di colza puro e acqua deionizzata) (**Tabella 4**). L'umami non è

stato incluso, in quanto il concetto di questa tipologia di gusto è di difficile esplicazione e comprensione da parte della popolazione occidentale. Un'ora prima di testare i soggetti è stato chiesto loro di non mangiare e non bere nulla, ad eccezione di acqua naturale, di non masticare chewing-gum o caramelle.

STIMOLO	SOSTANZA	CONCENTRAZIONE
Dolce - Saccarosio		0,05 g/ml
		0,1 g/ml
		0,2 g/ml
		0,4 g/ml
Salato - NaCl		0,016 g/ml
		0,04 g/ml
		0,1 g/ml
		0,25 g/ml
Amaro - Cloruro di Chinino		0,0004 g/ml
		0,0009 g/ml
		0,0024 g/ml
		0,006 g/ml
Acido - Acido Citrico		0,05 g/ml
		0,09 g/ml
		0,165 g/ml
		0,3 g/ml
Grasso - Olio di colza		PURO
Neutro - Acqua deionizzata		PURA

Tabella 4 - Sostanze utilizzate come stimolo

Gli stimoli sono stati applicati sul terzo anteriore della lingua mantenuta fuori dalla bocca. La somministrazione era randomizzata per ciascuno dei quattro livelli di concentrazione; sono stati utilizzati 18 tamponcini applicati nel terzo anteriore della lingua protrusa in avanti. I soggetti hanno identificato il gusto scegliendo da una lista (**Figura 18; Tabella 5**) che includeva 8 descrizioni (dolce, salato, amaro, acido, acqua, grasso, niente, non so) (scelta multipla forzata).



Figura 18 - Modalità di applicazione dello stimolo (sopra); scheda delle risposte secondo la modalità di scelta multipla forzata (sotto)

n° provetta	lato	sostanza	(g/ml)	dolce	salato	amaro	acido	olio	acqua	niente	non so
32	SX	saccarosio	0,05								
23	DX	chinino	0,0004								
16	SX	acido citrico	0,05								
7	DX	NaCl	0,016								
48	SX	olio	puro								
39	DX	acqua	pura								
24	SX	chinino	0,0004								
47	DX	olio	puro								
8	SX	NaCl	0,016								
15	DX	acido citrico	0,05								
40	SX	acqua	pura								
31	DX	saccarosio	0,05								
6	SX	NaCl	0,04								
13	DX	acido citrico	0,09								
30	SX	saccarosio	0,1								
22	SX	chinino	0,0009								
5	DX	NaCl	0,04								
14	SX	acido citrico	0,09								
21	DX	chinino	0,0009								
29	DX	saccarosio	0,1								
4	SX	NaCl	0,1								
27	DX	saccarosio	0,2								
28	SX	saccarosio	0,2								

19	DX	chinino	0,0024								
12	SX	acido citrico	0,165								
11	DX	acido citrico	0,165								
3	DX	NaCl	0,1								
20	SX	chinino	0,0024								
9	DX	acido citrico	0,3								
2	SX	NaCl	0,25								
25	DX	saccarosio	0,4								
18	SX	chinino	0,006								
10	SX	citric acid	0,3								
1	DX	NaCl	0,25								
26	SX	saccarosio	0,4								
17	DX	chinino	0,006								

Tabella 5 - Esempio di scheda sperimentale

Analisi statistica

I risultati sono stati analizzati mediante test statistici appropriati (t-test di Student, regressione lineare con il test di Pearson, ANCOVA) per valutare il numero dei riconoscimenti corretti in funzione dello stimolo e degli altri parametri fisiologici e patologici tipici di ogni soggetto e precedentemente registrati (età, sesso, pressione arteriosa, diabete mellito). I dati sono espressi come Media ± DS. I risultati sono considerati significativi per $p<0.05$.

4 - Risultati

Sensibilità gustativa

Lo studio è stato condotto su 13 pazienti obesi (11 femmine e 2 maschi; BMI: 44.3 ± 3.6 Kg/m^2) reclutati presso la Clinica Chirurgica dell'Ospedale Regionale di Torrette e candidati alla Sleeve gastrectomy. Si sono calcolate per ogni tipologia di gusto (salato, acido, amaro, dolce, grasso, acqua) le risposte corrette sul totale delle stimolazioni. Da queste si è ricavata la media delle risposte esatte a T0 (prima dell'intervento), T1 (subito dopo l'intervento), T2 (a tre mesi dall'intervento) e T3 (a sei mesi). É possibile osservare un incremento della sensibilità gustativa da T1 a T2 e da T2 a T3, mentre da T0 a T1 un decremento, si ipotizza dovuto alla recente anestesia e dieta iperproteica somministrata. Dallo studio dunque è emersa una differenza statisticamente significativa tra T0 e T3 ($p<0,05$) (**Figura 19**). Il dato evidenza un miglioramento della sensibilità gustativa a distanza di 12 mesi dall'intervento chirurgico.

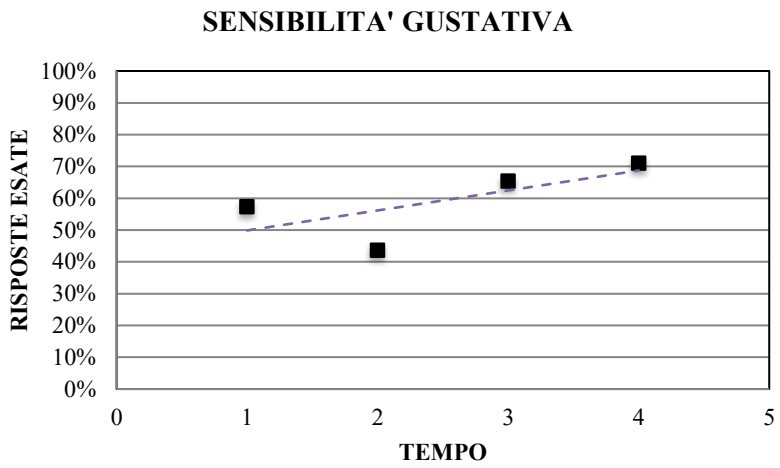


Figura 19 - Variazione della sensibilità gustativa nel tempo

BMI

Dall'analisi dei risultati è possibile osservare come, al trascorrere del tempo, il BMI degli individui tende a ridursi passando da un grado di obesità classe III (BMI mediano, Me = 43.7 Kg/m^2, e range interquartile IQR = 41.3 – 47.2 Kg/m^2) prima dell'intervento (T=0) a valori significativamente più bassi di BMI che indicano un sovrappeso/obesità di classe I a 12 mesi dall'intervento (BMI mediano, Me = 29.7 Kg/m2, e range interquartile IQR = 26.9 – 33.0 Kg/m^2). La **Figura 20** riporta la distribuzione del BMI nei 13 soggetti valutati in relazione al tempo trascorso dall'intervento, evidenziandone la riduzione progressiva.

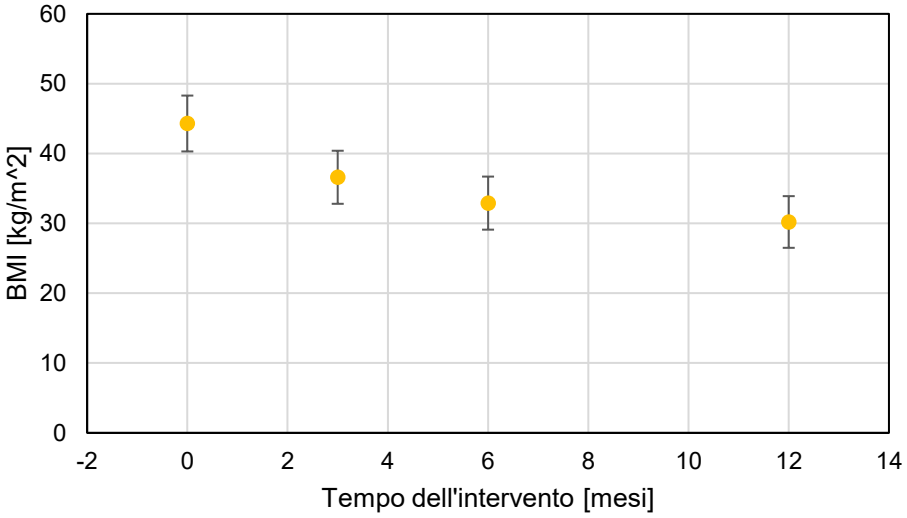


Figura 20 - Distribuzione del BMI in funzione del tempo

Massa magra e Massa grassa

Parallelamente alla diminuzione del BMI, si osserva che la massa grassa (FM) nel tempo tende a una significativa riduzione ($p<0.05$), mentre la massa magra (FFM) aumenta significativamente ($p<0.05$) (**Figura 21**).

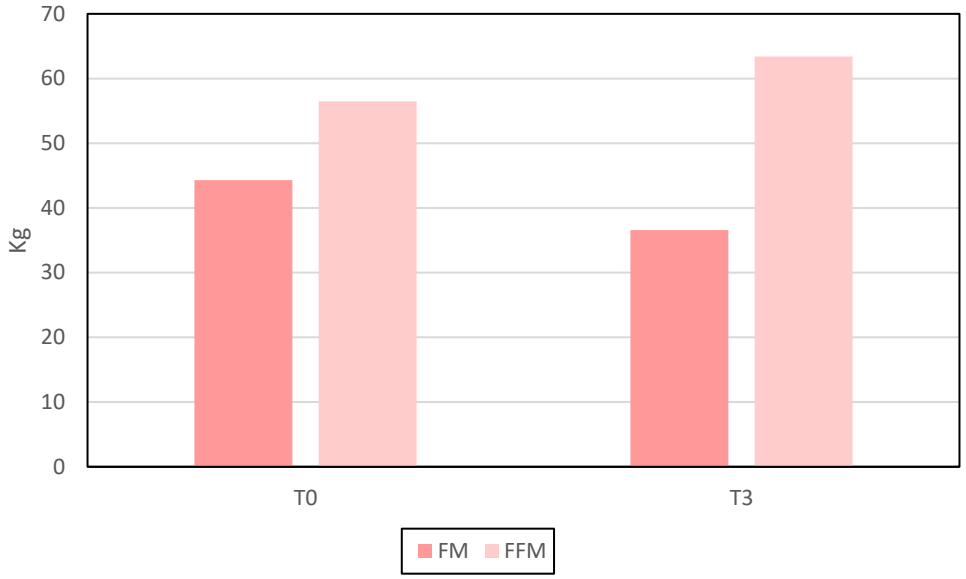


Figura 21 - Variazione della massa magra e massa grassa

Qualità di vita

Ai 13 pazienti è stato somministrato il questionario IWQOL (Impact of Weight on Quality of Life questionnaire), il primo test appositamente sviluppato per valutare l'impatto dell'obesità sulla qualità di vita. Consiste in un questionario di 31 punti che fornisce sia un punteggio totale, sia punteggi specifici relativi a cinque ambiti o sottodomini della vita quotidiana: funzionalità fisica, autostima, attività sessuale, stress sociale e ambiente di lavoro). Dalle risposte al questionario è emersa una differenza statisticamente significativa sulla qualità di vita dei pazienti prima e dopo 12 mesi l'intervento chirurgico ($p<0.05$). Si può vedere, nel dettaglio, un

miglioramento della qualità di vita con un minor impatto del peso corporeo su di essa (**Figura 22**).



Figura 22 - Qualità di vita

Pressione arteriosa

Sono stati misurati i valori di Pressione arteriosa a tutti i 13 soggetti a T0-1-2-3. Sia i valori sistolici che quelli diastolici subiscono una riduzione statisticamente significativa ($p<0.05$) a 12 mesi dall'intervento chirurgico (**Figura 23**).

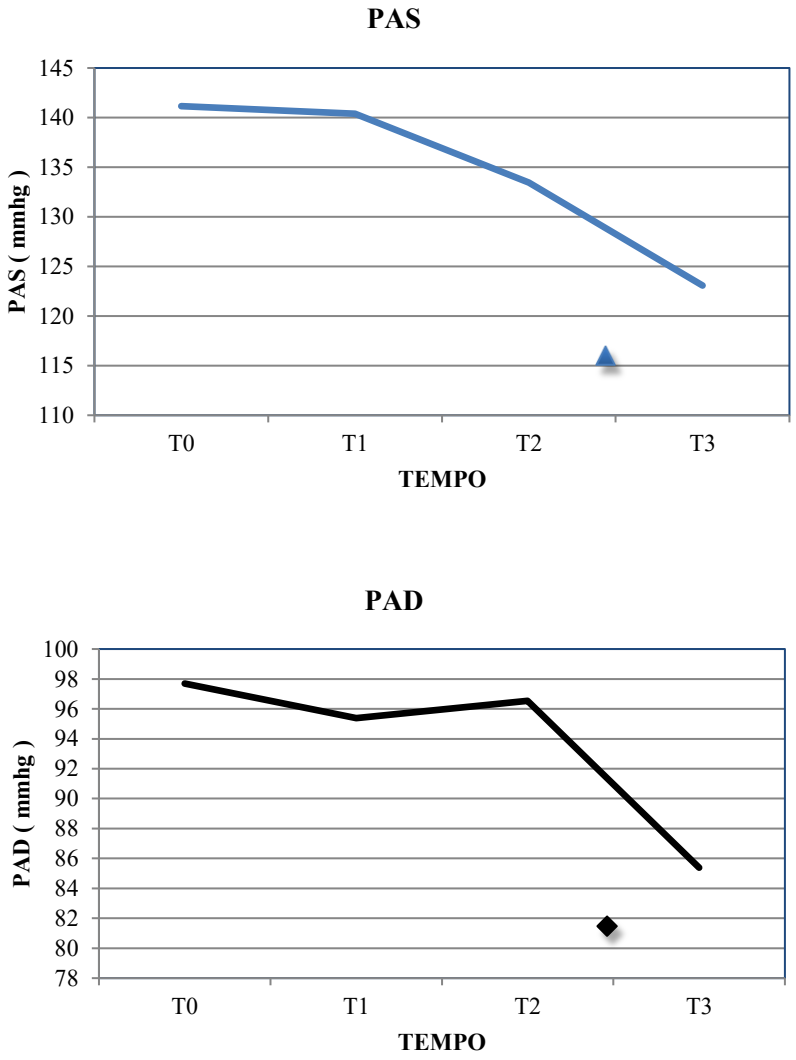


Figura 23 - Variazione della pressione arteriosa

Nella seguente tabella sono riassunti i risultati ottenuti (**Tabella 6**).

	MEDIA ± DEVIZ STANDARD					
	GUSTO	BMI (Kg/m2)	PAS (mmhg)	PAD (mmhg)	FM (Kg)	FFM (Kg)
T0	10.3±3.37	44.3±4	141.15±14	97.7±10	44.28±6.8	56.5±7.3
T1	8±3.8	36.6±3.8	140±13	95±7	42.7±6.7	58.5±8.6
T2	12±3.8	32.9±3.8	133±12	97±7	41.4±6.3	60.3±8.1
T3	13±3.2	30.2±3.7	123±13	85±9.8	36.6±6.6	63.4±6.6

Tabella 6 - Risultati

5 - Discussione e Conclusioni

L'obesità costituisce una patologia e un problema sociale sempre più diffuso e importante. Comporta uno spettro di patologie molto ampio (dall'ipertensione, al diabete mellito 2, all'infarto del miocardio, l'ictus cerebrale, disturbi osteoarticolari, ecc.), disagio psicologico e perfino un'ingente spesa pubblica. I trattamenti conservativi, dieta e attività fisica, restano il cardine terapeutico del trattamento dell'obesità. Tuttavia, soprattutto a causa della forte motivazione e aderenza che richiedono, spesso non sono sufficienti o non lo sono sul lungo periodo, specialmente nei pazienti con obesità di grado severo. Risultati migliori si ottengono grazie alla chirurgia bariatrica, la quale insieme ad un importante calo ponderale comporta la riduzione di tutte quelle complicanze che l'obesità ingloba in sé. A prescindere dal tipo di intervento scelto, i pazienti riescono a ridurre la pressione arteriosa, glicemia e dislipidemia con conseguente riduzione dei farmaci assunti per le patologie suddette. Scompaiono le apnee notturne e migliora la qualità di vita (**Bruce M. et al, 2016**). Tra i vari tipi di intervento proposti, la Sleeve gastrectomy ad oggi costituisce uno degli interventi più utilizzati a livello mondiale e tra i più efficaci. È una gastrectomia verticale parziale, praticata attraverso il posizionamento di una sonda gastrica sulla piccola curvatura e su questa nuova forma viene praticata la resezione gastrica attraverso l'utilizzo di suturatrici lineari. L'intervento prevede l'asportazione laparoscopica di circa il 75% dello stomaco, asportando completamente il fondo gastrico, dopo averlo isolato dalle connessioni vascolari con la milza, mentre l'integrità della regione antro-pilorica e dell'innervazione vagale viene preservata. La

porzione gastrica che rimane è di forma tubulare (manica = *sleeve*), la capienza del tubulo dipende dalle dimensioni della sonda calibratrice utilizzata, dove i valori variano dai 60-150 ml. Questa tecnica ha il vantaggio di essere di semplice esecuzione, viene eseguita per via laparoscopica, anche in caso di obesità grave, e non sono presenti anastomosi. Un altro aspetto sicuramente determinante è l'alterazione dello svuotamento gastrico, il quale risulta accelerato. A seguito della creazione di una manica gastrica, lo stomaco diventa un immediato prolungamento esofageo, il cibo vi transita direttamente e rapidamente, comportando anche una modificazione nell'assorbimento stesso. Il meccanismo che determina la perdita di peso è quindi legato, da un lato, alla riduzione del volume dello stomaco, con conseguente ostacolo meccanico al transito di cibo e derivata sazietà precoce, dall'altro, c'è un effetto sull'asse endocrino entero-encefalico.

Per quanto riguarda l'asse endocrino entero-encefalico, l'intervento determina:

- riduzione dei livelli di grelina: la secrezione di grelina, ormone oressigenico secreto dalle cellule del fondo gastrico, è in grado di indurre un aumento dell'appetito stimolando il centro dell'appetito del nucleo arcuato dell'ipotalamo, attivando i neuroni NPY. Nei pazienti sottoposti a SG, si verifica un calo dei livelli di questo ormone con conseguente sensazione di sazietà precoce (**Lee WJ et al, 2011**)
- aumento di PYY e GLP1: a causa dell'accelerato svuotamento gastrico, vi è una maggiore e precoce esposizione delle cellule L intestinali ai nutrienti con

successivo aumento dei livelli dei due potenti ormoni anoressizzanti: il PYY e GLP1. PYY è co-secreto con GLP1 dall'intestino distale dopo i pasti ed aumenta la sensibilità all'insulina e inibisce la produzione ipotalamica di neuropeptide Y. L'aumento del GLP1 è stato inoltre associato ad una diminuzione dell'insulino-resistenza con miglioramento del profilo glico-metabolico (**Basso N et al, 2011**).

- cambiamenti nella liberazione di colecistochinina (CCK) stimolata dai pasti: sono stati segnalati aumentati i livelli di CCK ed è stata suggerita un'azione sinergica di questo ormone anoressigeno, con leptina e amilina, un ormone pancreatico co-secreto con insulina.
- altre prove suggeriscono che la SG può essere associata a livelli aumentati di gastrina, un ormone peptidico che oltre a stimolare la secrezione di acido cloridrico da parte delle cellule parietali dello stomaco, favorisce la motilità gastrica e riduce l'appetito (**Peterli R et al, 2012**).
- aumento di leptina che induce sazieta (**Kalinowski P et al 2017**)
- a seguito della SG, il microbiota intestinale risulta alterato probabilmente in relazione ai cambiamenti anatomici, dietetici e sistemici dovuti alla perdita di peso. Tuttavia i meccanismi specifici responsabili di queste modificazioni della flora batterica rimangono ancora da chiarire (**Wagner NRF et al, 2018; Paganelli FL et al, 2019**).

Negli ultimi anni sono stati effettuati diversi studi che correlano l'aumento ponderale alla sensibilità gustativa, studiando come essa possa influire sulle abitudini alimentari e quindi sulla massa corporea.

Secondo una ricerca della Cornell University del 2018 l'obesità determinerebbe un'infiammazione delle papille gustative, riducendone il numero e l'efficienza (**Kaufman A et al, 2018**). Un altro studio ha esaminato un gruppo di 30 bambini affetti da obesità primaria (**Obrebowski A et al, 2000**) e circa il 20% di loro ha mostrato una maggiore sensibilità agli stimoli gustativi. Aschenbrenner ha descritto la relazione tra BMI e funzioni sensoriali (**Aschenbrenner N et al., 2008**) in pazienti con anoressia e bulimia nervosa, dove la funzione olfattiva e del gusto mostrano un peggioramento. Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha evidenziato come una riduzione della sensibilità gustativa sia correlata ad un aumento del peso corporeo (**Vignini A et al, 2019**). Tutti questi dati ci dicono che BMI e capacità sensoriale abbiano un legame imprescindibile.

È stato studiato anche il legame che sussiste tra sensibilità gustativa e chirurgia bariatrica. Come nel nostro lavoro, in uno studio sono stati rilevati tramite i Taste Strips test i cambiamenti della sensibilità gustativa di 52 pazienti obesi dopo l'intervento di SG ed è emerso un significativo aumento della sensibilità gustativa (**Altun H et al, 2016**). Un altro studio del 2017 ha rapportato il miglioramento del gusto dopo intervento di SG e di bypass gastrico. Dai risultati è emerso che né RYGB né SG influenzano la sensibilità alla dolcezza o al salato, ma la perdita di peso indotta

dall'intervento ha causato la diminuzione della ricerca edonistica di cibo, soprattutto dolce e una minor influenza delle emozioni e dei segnali alimentari esterni sul comportamento alimentare (**Nance K et al, 2017**). È quindi ormai noto come i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica vadano incontro ad una progressiva modifica delle preferenze alimentari che potrebbe entrare in gioco nel raggiungere e mantenere nel tempo il calo ponderale (**Ahmed K et al, 2018**). Un recente studio ha evidenziato come i pazienti sottoposti a sleeve gastrectomy siano maggiormente suscettibili a variazioni della sensibilità gustativa rispetto a altre tipologie di interventi bariatrici. Nello studio si è registrato un aumento della sensibilità ai gusti salato, dolce, acido che si accompagna ad una riduzione nel consumo di cibi altamente calorici. (**Shoar S et al, 2019**).

Il nostro studio dimostra ancora una volta l'efficacia della chirurgia bariatrica. I 13 pazienti oggetto della nostra ricerca sono infatti passati in un lasso di tempo di 12 mesi da un grado di obesità di classe III ad un grado classe I. Si è verificata una diminuzione statisticamente significativa della massa grassa ed un aumento statisticamente significativo della massa magra. I pazienti, verosimilmente in seguito al calo ponderale, hanno ottenuto un miglioramento statisticamente significativo del profilo pressorio, normalizzandone in media i valori. Dal questionario Quality of Life emerge chiaramente come il calo ponderale sia stato accompagnato da un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, in particolare della funzionalità fisica, dell'attività sessuale e una riduzione dello stress sociale e lavorativo. Attraverso test specifici sulla

sensibilità gustativa si sono raccolti i dati più interessanti. È emersa una modifica della sensibilità gustativa nell'arco dei 12 mesi. Al primo controllo, effettuato a tre mesi dall'intervento chirurgico, c'è stato un peggioramento della sensibilità gustativa. A sei mesi e dodici mesi, si è verificato un progressivo miglioramento, di pari passo con la riduzione del BMI. Il cambiamento più significativo si è riscontrato tra i tre e i sei mesi. Il peggioramento della sensibilità al primo controllo potrebbe essere spiegato dalla dieta chetogena e iperproteica som1ministrate nelle settimane preoperatorie, che potrebbero aver alterato la percezione gustativa, o a meccanismoi di compenso neuro-ormonali post resezione gastrica non ancora studiati. Rimane ancora da chiarire se il miglioramento della sensibilità gustativa sia dovuto soltanto al calo ponderale o se anche l'intervento chirurgico, in modo particolare la rimozione del fondo gastrico, nel quale sono stati identificati recettori gustativi, contribuisca al risultato ottenuto. Il sostanziale cambiamento della sensibilità gustativa tra i 3-6 mesi piuttosto che tra i 6-12 mesi potrebbe essere spiegato dalle conseguenze ormonali e malassorbitive della SG più che dalla riduzione del BMI.

Possibili scenari futuri potrebbero riguardare la prevenzione dell'obesità agendo direttamente sulla sensibilità gustativa, attraverso la chirurgia bariatrica o altri tipi di trattamento. È stato studiato anche come le aree cerebrali siano connesse alla scelta degli alimenti e alla sensibilità gustativa tramite studi di Risonanza Magnetica (**Monteleone AM, 2017**). In futuro potrebbe essere interessante chiarire quanto la

chirurgia bariatrica possa influire sull'asse enterico-encefalico e ipoteticamente su una diversa attivazione di aree cerebrali regolatrici di piacere, emozioni e gusto.

6 - Bibliografia

- Abdeen GN, Miras AD, Alqhatani AR, le Roux CW. Sugar Detection Threshold After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Adolescents. Obes Surg. 2018; 28(5):1302-1307
- Adler E, Hoon MA, Mueller KL, Chandrashekar J, Ryba NJ, Zuker CS. A novel family of mammalian taste receptors. Cell. 2000; 100: 693–702
- Ahmed K, Penney N, Darzi A, Purkayastha S. Taste Changes after Bariatric Surgery: a Systematic Review. Obes Surg. 2018; 28(10):3321-3332
- Altun H, Hanci D, Altun H, Batman B, Serin RK, Karip AB, Akyuz U. Improved Gustatory Sensitivity in Morbidly Obese Patients After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2016; 125(7):536-40
- Aschenbrenner Scholze N, Joraschky P, Hummel T. Gustatory and olfactory sensitivity in patients with anorexia and bulimia in the course of treatment. Journal of Psychiatric Research. 2008; 43: 129-137
- Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. J Med Virol. 2020; 10.1002/jmv.25948
- Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. Curr HIV/AIDS Rep. 2020; 17(2):138-150
- Bajit H, Ait Si Mohammed O, Guennoun Y, Benaich S, Bouaiti E, Belghiti H, Mrabet M, Elfahime EM, El Haloui NE, Saeid N, El Kari K, Hichami A, Khan NA, Benkirane H, Aguenaou H. Single-nucleotide polymorphism rs1761667 in the CD36

gene is associated with orosensory perception of a fatty acid in obese and normal-weight Moroccan subjects. J Nutr Sci. 2020; 30;9:e24

- Basso F0, Petit O, Le Bellu S, Lahlou S, Cancel A, Anton J. Taste at first (person) sight: Visual perspective modulates brain activity implicitly associated with viewing unhealthy but not healthy foods. Appetite. 2018; 1;128:242-254
- Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. Surg Endosc. 2011; 25: 3540-50
- Behary P, Miras AD. Food preferences and underlying mechanisms after bariatric surgery. Proc Nutr Soc. 2015; 74(4):419-25
- Behrens Brockhoff A, Kuhn C, Bufe B, Winnig M, Meyerhof W.. The human taste receptor hTAS2R14 responds to a variety of different bitter compounds. Biochem Biophys. Res Commun.2004; 319: 479-485
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med. 2010; 2;363(23):2211-9

- Biggs L, Juravle G, Spence C. Haptic exploration of plateware alters the perceived texture and taste of food. Food Quality and Preference. 2016;50, 129-134
- Borodulin K, Laatikainen T, Juolevi A, Jousilahti P. Thirty-year trends of physical activity in relation to age, calendar time and birth cohort in Finnish adults. Eur J Pub Health. 2008; 18(3)339-344
- Bretler T, Weisberg H, Koren O, Neuman H. The effects of antipsychotic medications on microbiome and weight gain in children and adolescents. BMC Med. 2019; 19;17(1):112
- Bricio-Barrios JA, Del Toro-Equihua M, Huerta M, Ríos-Silva M, Cárdenas Y, López M, Saavedra-Molina A, Urzúa Z, Ortiz-Mesina M, Andrade-Urzúa F, García-Contreras JA, Trujillo X. Oral fatty acid taste sensitivity in healthy young individuals of both sexes is related to body mass index and soluble CD36 serum levels. Nutr Hosp. 2019; 17;36(5):1133-1138
- Bruce M Wolfe, Elizaveta Kvach, Robert H Eckel. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. Circ Res. 2016; 27;118(11):1844-55
- Bult MJF. Surgical treatment of obesity. Eur J Endocrinol. 2008; 158: 135-145
- Caballero B. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. Epidem Rev. 2007; 29(1): 1-5
- Capizzi D. Obesità e chirurgia., CG Edizioni Medico Scientifiche, 2011
- Carrillo-Larco RM, Altez-Fernandez C. Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. Wellcome Open Res. 2020; 13;5:94

- Catherine C, van Wattum PJ. Psychiatric aspects of the obesity crisis. Psychiatric Times. 2020; 27(4): 47
- Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. J Appl Physiol. 2004; 96(1):3-10
- Chandrashekar Mueller KL, Hoon MA, Adler E, Feng L, Guo W, Zuker CS, Ryba NJ. T2Rs function as bitter taste receptors. Cell. 2000; 100: 703-711
- Chandrashekar, Jayaram & Hoon, Mark & Ryba, Nicholas & Zuker, Charles. The receptors and cells for mammalian taste. Nature. 2006;444. 288-294
- Chaudhari N, Landin AM, Roper S. A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. Nat. Neuroscience. 2000; 3: 313-319
- Chaudhari N, Roper SD. The cell biology of taste. J Cell Biol. 2010;9;190(3):285-96
- Chikukwa MTR, Wesoly M, Korzeniowska AB, Ciosek-Skibinska P, Walker RB, Khamanga SMM. Assessment of taste masking of captopril by ion-exchange resins using electronic gustatory system. Pharm Dev Technol. 2020; 25(3):281-289
- Coluzzi I, Iossa A, Spinetti E, Silecchia G. Alcohol consumption after laparoscopic sleeve gastrectomy: 1-year results. Eat Weight Disord. 2019; 24(6):1131-1136
- Cotter EW, Kelly NR. Stress-related eating, mindfulness, and obesity. Health Psychol. 2018; 37(6):516-525

- Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Varadarajan V, Zou S, Jiang P, Ninomiya Y, Margolskee RF. Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. Science. 2003; 301: 850–853
- Daoudi H, Plesník J, Sayed A, Šerý O, Rouabah A, Rouabah L, Khan NA. Oral Fat Sensing and CD36 Gene Polymorphism in Algerian Lean and Obese Teenagers. Nutrients. 2015; 4;7(11):9096-104
- Degrace-Passilly P, Besnard P. CD36 and taste of fat. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15(2):107-11
- DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. Mayo Clin Proc. 2008; 83(4):460-9
- Drewnowski A. Obesity and the food environment: Dietary energy density and diet costs. 2004; 27(3): 154-162
- Ekmekcioglu C, Maedge J, Lam L, Blasche G, Shakeri-Leidenmühler S, Kundi M, Ludvik B, Langer FB, Prager G, Schindler K, Dürrschmid K. Salt taste after bariatric surgery and weight loss in obese persons. Peer J. 2016; 9;4:e2086
- El Labban S, Safadi B, Olab A. Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on taste acuity and sweetness acceptability in postsurgical subjects. Nutrition. 2016;32(11-12):1299-302
- Faisal W, Farag F, Abdellatif AAH, Abbas A. Taste Masking Approaches for Medicines. Curr Drug Deliv. 2018; 14;15(2):167-185

- Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. Lancet Infect Dis. 2006; 6(7):438-46
- Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. Endocr Rev. 2006; 27(7):710-18
- Fujii H, Hirose C, Ishihara M, Iihara H, Imai H, Tanaka Y, Matsuhashi N, Takahashi T, Yamaguchi K, Yoshida K, Suzuki A. Improvement of Dysgeusia by Polaprezinc, a Zinc-L-carnosine, in Outpatients Receiving Cancer Chemotherapy. Anticancer Res. 2018; 38(11):6367-6373
- Fuller JL. Single-locus control of saccharin preference in mice. J Hered. 1974; 65: 33–36
- G Kolata - The New York Times. Retrieved, 2007
- Galindo MM, Voigt N, Stein J, van Lengerich J, Raguse JD, Hofmann T, Meyerhof W, Behrens M. G protein-coupled receptors in human fat taste perception. Chem Senses. 2012; 37(2):123-39
- Haidar YM , B.S. and Bard C. Cosman, M.D. Colon and Rectal Surgery in the Obese Patient. Clin Colon Rectal Surg. 2011; 24(4): 205–210
- Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet. 2005; 1;366(9492):1197-209.
- Lee H, Macpherson LJ, Parada CA, Zuker CS, Ryba NJP. Rewiring the taste system. Nature. 2017; 548 (7667):330–333
- Hubert PA, Papasavas P, Stone A, Swede H, Huedo-Medina TB, Tishler D, Duffy VB. Associations between Weight Loss, Food Likes, Dietary Behaviors, and

Chemosensory Function in Bariatric Surgery: A Case-Control Analysis in Women. Nutrients. 2019; 11(4):804

- Hussein S, Zheng W, Dyte C, Wang Q, Yang J, Zhang F, Tang J, Cao Y, Chen XZ. Acid-induced off-response of PKD2L1 channel in Xenopus oocytes and its regulation by Ca(2+). Sci Rep. 2015; 5:15752
- Ikeda K. New seasonings. Chem Senses, 2002;27: 847–849
- Ishimaru Y, Katano Y, Yamamoto K, Akiba M, Misaka T, Roberts RW, Asakura T, Matsunami H, Abe K. Interaction between PKD1L3 and PKD2L1 through their transmembrane domains is required for localization of PKD2L1 at taste pores in taste cells of circumvallate and foliate papillae. FASEB J. 2010; 24(10):4058-67
- Kalinowski P, Paluszkiewicz R, Wróblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, Bartoszewicz Z, Krawczyk M. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass-results of a randomized clinical trial. Surg Obes Relat Dis. 2017; 13(2):181-188
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principi di Neuroscienze. Ed.Ambrosiana, 2001
- Kataoka S, Yang R, Ishimaru Y, Matsunami H, Sévigny J, Kinnamon JC, Finger TE. The candidate sour taste receptor, PKD2L1, is expressed by type III taste cells in the mouse. Chem Senses. 2008; 33(3):243-54
- Kaufman A, Choo E, Koh A, Dando R. Inflammation arising from obesity reduces taste bud abundance and inhibits renewal. PLoS Biol. 2018; 20;16(3)

- Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes. 2008; 32;1431-1437
- Kitagawa M, Kusakabe Y, Miura H, Ninomiya Y, Hino A. Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. Biochem Biophys. Res Commun. 2001; 283: 236–242
- Kittrell H, Graber W, Mariani E, Czaja K, Hajnal A, Di Lorenzo PM. Taste and odor preferences following Roux-en-Y surgery in humans. PLoS One. 2018. 13: 7
- Klatsky AL, Zhang J, Udaltsova N, Li Y, Tran HN. Body Mass Index and Mortality in a Very Large Cohort: Is It Really Healthier to Be Overweight? Perm J. 2017; 21:16-142
- Kunishima N, Shimada Y, Tsuji Y, Sato T, Yamamoto M, Kumasaka T, Nakanishi S, Jingami H, Morikawa K. Structural basis of glutamate recognition by a dimeric metabotropic glutamate receptor. Nature. 2000; 407:971-977
- Lamy E, Simões C, Rodrigues L, et al. Changes in the salivary protein profile of morbidly obese women either previously subjected to bariatric surgery or not. J Physiol Biochem. 2015; 71, 691-702
- Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, Hummel T. "Taste Strips" - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. J Neurol. 2009; 256(2):242-8
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S,

Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020; 277(8):2251-2261

- Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong M-L. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? Transl Psychiatry. 2016; 6(3)
- Lee W-J, Chen C-Y, Chong K, Lee Y-C, Chen S-C, Lee S-D. Changes in postprandial gut hormones after metabolic surgery: a comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. Surg Obes Relat Dis. 2011; 7: 683-90
- Leich S, Cutler D, Murray C, Adams A. Why is the developed world obese? Annu Rev Public Health. 2008; 29:273-95
- Li X, Li W, Wang H, Cao J, Maehashi K, Huang L, Bachmanov AA, Reed DR, Legrand-Defretin V, Beauchamp GK, Brand JG. Pseudogenization of a sweet-receptor gene accounts for cats' indifference toward sugar. PLoS Genet. 2005; 1: 27–35
- Loos R.J.F. , Bouchard C.. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. Obes Rev. 2008; 9(3):246-50
- Loscalzo J, Fauci AS, Braunwald E, Dennis L, K, Hauser SL, Longo Dan L. Harrison's principles of internal medicine, McGraw-Hill Medical, 2008

- Lush IE. The genetics of tasting in mice. VI. Saccharin, acesulfame, dulcin and sucrose. Genet Res. 1989; 53: 95-99
- Matsunami H Montmayeur JP, Buck LB. A family of candidate taste receptors in human and mouse. Nature. 2000; 404: 601-604
- Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. Am J Otolaryngol. 2020; 41(5):10258
- Mette S Nielsen, Julie B Schmidt, Carel W le Roux, Anders Sjödin. Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy on Food Preferences and Potential Mechanisms Involved. Curr Obes Rep . 2019; 8(3):292-300
- Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Mol Psychiatry. 2019; 24(1):18-33
- Monteleone AM, Monteleone P, Esposito F, Prinster A, Volpe U, Cantone E, Pellegrino F, Canna A, Milano W, Aiello M, Di Salle F, Maj M. Altered processing of rewarding and aversive basic taste stimuli in symptomatic women with anorexia nervosa and bulimia nervosa: An fMRI study. J Psychiatr Res. 2017; 90:94-101
- Mueller KL Hoon MA, Erlenbach I, Chandrashekar J, Zuker CS, Ryba NJ. The receptors and coding logic for bitter taste. Nature. 2005;434: 225–229
- Nance K, Acevedo MB, Pepino MY. Changes in taste function and ingestive behavior following bariatric surgery. Appetite. 2020; 146:104423

- Naseer F, Shabbir A, Livingstone B, Price R, Syn NL, Flannery O. The Efficacy of Energy-Restricted Diets in Achieving Preoperative Weight Loss for Bariatric Patients: a Systematic Review. Obes Surg. 2018; 28(11):3678-3690
- Nelson G, Chandrashekar J, Hoon MA, Feng L, Zhao G, Ryba NJ, Zuker CS. An amino-acid taste receptor. Nature. 2002; 416: 199-202
- Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS. Mammalian sweet taste receptors. Cell. 2001; 106: 381-390
- Ness-Abramof R, Apovian CM. Diet modification for treatment and prevention of obesity. Endocrine. 2006; 29(1):5-9
- Obrebowski A, Obrebowska-Karsznia Z, Gawliński M. Smell and taste in children with simple obesity. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000; 55(3):191-6
- Paganelli FL, Luyer M, Hazelbag CM, Uh HW, Rogers MRC, Adriaans D, Berbers RM, Hendrickx APA, Viveen MC, Groot JA, Bonten MJM, Fluit AC, Willems RJL, Leavis HL. Roux-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy directly change gut microbiota composition independent of surgery type. Sci Rep. 2019; 9(1):10979
- Pepino MY, Love-Gregory L, Klein S, Abumrad NA. The fatty acid translocase gene, CD36, and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. Journal of Lipid Research. 2012;53:561-566
- Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, Kern B, von Fluee M, Beglinger C. Metabolic and hormonal changes after

laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. Obes Surg. 2012; 22(5):740-8

- Pin JP, Acher F. The metabotropic glutamate receptors: structure, activation mechanism and pharmacology. Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. 2002; 1: 297-317
- Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(1):89-96
- Pritchard TC, Scott TR. Amino acids as taste stimuli. I. Neural and behavioural attributes. 1982; Brain Res. 253: 81-92
- Puhl RM, Heuer CA. Obesity stigma: important considerations for public health. Am J Public Health. 2010; 100(6):1019-28
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D. Neuroscienze, Ed. Zanichelli, 2005
- Ravi K. Sweet proteins: Potential replacement for artificial low calorie sweeteners. Nutrition J. 2005; 4: 5-10
- Richardson BE, Vander Woude EA, Sudan R, Thompson JS, Leopold DA. Altered olfactory acuity in the morbidly obese. Obes Surg. 2004; 14(7):967-9
- Rippin HL, Hutchinson J, Greenwood DC, Jewell J, Breda JJ, Martin A, et al. Inequalities in education and national income are associated with poorer diet: Pooled analysis of individual participant data across 12 European countries. PLoS ONE 2020; 15(5)

- Rolls E. Brain mechanisms underlying flavour and appetite. Phil Trans R Soc B. 2006; 36:1123–1136
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ. 2007; 335(7631):1194-9
- Ruiz CJ et al. Behavioral evidence for a role of alpha-gustducin in glutamate taste. Chem Senses. 2003; 28: 573–579
- Sanna Passino C, Perugi G. Rapporti fra spettro bipolare, disturbi della condotta alimentare e obesità. Giornale Italiano Psicopatologia. 2005; 11: 326-346
- Sayed A, Šerý O, Plesnik J, Daoudi H, Rouabah A, Rouabah L, Khan NA. CD36 AA genotype is associated with decreased lipid taste perception in young obese, but not lean, children. Int J Obes (Lond). 2015; 39(6):920-4
- Scott M Grundy. Statins: definitive translational research. Mol Med. 2014; 16;20
- Shi Z, Atlantis E, Taylor AW, Gill TK, Price K, Appleton S, Wong ML, Licinio J. SSRI antidepressant use potentiates weight gain in the context of unhealthy lifestyles: results from a 4-year Australian follow-up study. BMJ Open. 2017; 11;7(8)
- Shoar S, Naini FA, Athari N, Mahmoodzadeh H. Letter to Editor on "Taste Changes after Bariatric Surgery: a Systematic Review". Obes Surg. 2019; 29(1):309-310
- Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. Curr Neuropharmacol. 2018; 16(8):1210-1223

- Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, Starc G, Pérez N, Rito AI, Kunešová M, Sant'Angelo VF, Meisfjord J, Bergh IH, Kelleher C, Yardim N, Pudule I, Petrauskiene A, Duleva V, Sjöberg A, Gualtieri A, Hassapidou M, Hyska J, Burazeri G, Petrescu CH, Heinen M, Takacs H, Zamrazilová H, Bosi TB, Sacchini E, Pagkalos I, Cucu A, Nardone P, Gately P, Williams J, Breda J. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. Obes Facts. 2019; 12(2):244-258
- Teng B, Wilson CE, Tu YH, Joshi NR, Kinnamon SC, Liman ER. Cellular and Neural Responses to Sour Stimuli Require the Proton Channel Otop1. Curr Biol. 2019; 29(21):3647-3656
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Toplak H, Zahorska-Markiewicz B; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. Obes Facts. 2008; 1(2):106-16
- Van Vuuren MAJ, Strodl E, White KM, Lockie PD. Taste, Enjoyment, and Desire of Flavors Change After Sleeve Gastrectomy-Short Term Results. Obes Surg. 2017; 27(6):1466-1473
- Van Vuuren MAJ, Strodl E, White KM, Lockie PD. Taste, Enjoyment, and Desire of Flavors Change After Sleeve Gastrectomy-Short Term Results. Obes Surg. 2017, 27(6):1466-1473

- Velasco C, Karunanayaka K, Nijholt A. Multisensory Human-Food Interaction. Front Psychol. 2018;23;9:796
- Vignini A, Borroni F, Sabbatinelli J, Pugnaloni S, Alia S, Taus M, Ferrante L, Mazzanti L, Fabri M. General Decrease of Taste Sensitivity Is Related to Increase of BMI: A Simple Method to Monitor Eating Behavior. Dis Markers. 2019; 8:2978026
- Wagner NRF, Zaparolli MR, Cruz MRR, Schieferdecker MEM, Campos ACL. Postoperative changes in intestinal microbiota and use of probiotics in roux-en-y gastric bypass and sleeve vertical gastrectomy: an integrative review. Arq Bras Cir Dig. 2018; 31(4)
- Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. Nat Rev Genet. 2009; 10(7):431-42
- Yamaguchi S. The synergistic taste effect of monosodium glutamate and disodium 5'- inosinate. J Food Sci. 1967;32: 473–478
- Yoshida K, Fukuchi T, Sugawara H. Dysosmia and dysgeusia associated with duloxetine. BMJ Case Rep. 2017
- Zahra, SA, Iddawela, S, Pillai, K, Choudhury, RY, Harky, A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? Brain Behav. 2020
- Zametkin AJ, Zoon CK, Klein HW, Munson S. Psychiatric aspects of child and adolescent obesity: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004; 43(2):134-50.

- Zerrweck C, Zurita L, Álvarez G, Maydón HG, Sepúlveda EM, Campos F, Caviedes A, Guilbert L. Taste and Olfactory Changes Following Laparoscopic Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. Obes Surg. 2016; 26(6):1296-302
- Zhang J, Jin H, Zhang W, Ding C, O'Keeffe S, Ye M, Zuker CS. Sour Sensing from the Tongue to the Brain. Cell. 2019; 179(2):392-402
- Zhang Y, Nagarajan N, Portwood C, Smith KR, Kamath V, Carnell S, Moran TH, Steele KE. Does taste preference predict weight regain after bariatric surgery? Surg Endosc. 2020; 34(6):2623-2629

SITOGRAFIA

- www. obesità. org
- www. epicentro. iss. it
- www. sio. obesità. org
- www.salute.gov.it
- www.sicob.org
- www.torrinomedica.it/studio/index.htm
- www.orpha.net

7 - Ringraziamenti

Vorrei ringraziare innanzitutto la mia Relatrice, la Professoressa Arianna Vignini, di cui ho percepito, sin dal primo momento, affidabilità, umanità e passione per il proprio lavoro. Grazie per l'opportunità di svolgere una tesi così affascinante e stimolante per i miei interessi, grazie per avermi sempre chiarito ogni dubbio con pazienza, precisione e gentilezza e per aver seguito la mia tesi con attenzione, dall'inizio alla fine.

Ringrazio il mio Correlatore, il Professor Giovanni Lezoche per avermi permesso di partecipare alla ricerca e per la fiducia accordatami accettando di essere il Correlatore di questa tesi. Grazie per la sua competenza e per il suo entusiasmo come Chirurgo e come Professore, riscontrate già durante il mio percorso di studi.

Grazie anche alla Clinica Chirurgica e alla Clinica di Dietetica e Nutrizione Clinica, in particolare alla Dott.ssa Marina Taus, senza cui tutto questo non sarebbe stato possibile.

Grazie alla Dott.ssa Francesca Borroni che ha seguito direttamente lo studio rendendolo chiaro pur essendo complesso, e per avermi permesso di dare il mio contributo.

Grazie alle Dott.sse Sofia Pugnaloni e Sonila Alia per il test del gusto, cuore della nostra ricerca.

Grazie al Prof. Ferrante e al centro EBI per la rielaborazione statistica.

Il mio primo grazie, il più grande, va ai miei meravigliosi genitori. Grazie per aver sempre creduto in me, per avermi lasciata libera nella mia scelta universitaria e per

avermi permesso di studiare. Senza di voi non sarebbe stato possibile niente di tutto ciò e rendere a parole la mia gratitudine e l'orgoglio di essere vostra figlia è praticamente impossibile, ma ci provo. Grazie papà, perché sei stato e sarai sempre un grande esempio. Con la tua classe e la tua incredibile forza d'animo mi hai insegnato il rispetto per gli altri, la positività, l'onestà, il senso di giustizia e ad essere sempre curiosa. Mi hai trasmesso la voglia imparare e studiare, mi hai spronata ad andare a studiare fuori casa e mettermi in gioco, immergendomi nella vita universitaria. Mi hai insegnato a tenere duro nei momenti difficili, a trasformarli in trampolini di lancio. Mi hai mostrato che la vita si affronta con concretezza, con i piedi ben piantati a terra, ma senza dimenticarci di osservare il cielo. Mi hai dato forza, pazienza, fiducia, quando io non ne avevo. Grazie, sono immensamente fiera di essere tua figlia. Grazie mamma. Qualsiasi parola sminuirebbe tutto ciò che hai fatto per me. È davvero qualcosa di sovraumano, che solo una donna-mamma supereroina come te poteva fare. Da "grande" vorrei essere una donna tosta come te. Grazie perché sei stata la mia roccia, ma soprattutto il mio abbraccio caldo, il mio spazio creativo, la mia fonte di amore inesauribile. Tu mamma sei una donna, insegnante, moglie e madre straordinaria. Sempre pronta ad ascoltarmi, a calmarmi, a prenderti cura di me. Grazie per i tantissimi sacrifici che avete fatto, per il vostro amore incondizionato, per la fiducia che avete sempre avuto in noi sorelle e per averci insegnato che non conta vincere, conta essere felici. Che non conta apparire, conta essere ed esserci, nel mondo, cercando di renderlo, ognuno nel suo piccolo, un posto migliore. Vi voglio bene.

Un grazie immenso e infinito all'amore della mia vita, Andrea. L'uomo che tra pochi mesi sposerò e che con tanta pazienza e tantissimo amore ha vissuto ogni singola emozione insieme a me. Quando ci siamo conosciuti ho capito subito che davanti a me avevo un ventenne con spalle larghe e forti, ma non credevo mai così tanto. Sarebbe impossibile racchiudere in poche righe ciò che hai fatto e fai sempre per me in questo percorso e cosa sei per me. Sei il mio futuro marito, ma anche il mio migliore amico e la mia persona preferita. Basta dire che senza di te questa laurea non avrebbe neanche la metà dello stesso sapore e colore. Sei tu che rendi tutto migliore e ogni sacrificio quasi piacevole, perché so che non lo faccio solo per te, ma per noi e ciò che sogniamo. Riesci sempre a strapparmi un sorriso anche nei momenti più cupi, a capire come mi sento anche solo da un respiro. Quante materie ti ho ripetuto, talmente tante che oggi potresti laurearti in medicina anche tu. Quanti sabati e domeniche passati in casa perché io dovevo studiare e tu volevi farmi compagnia. Quante lavatrici hai fatto e quanto hai stirato, mentre io preparavo un esame. Quante volte mi hai aiutato a prendere delle decisioni e a rialzarmi. Quante volte abbiamo festeggiato i miei successi e i tuoi, rendendoli ancora più grandi e belli. Sei sempre stato la prima persona che chiamavo appena uscivo dall'aula di un esame e l'unica con cui volevo festeggiare la sera stessa. Sarai sempre il mio punto di riferimento, la mia ancora, il mio porto sicuro, la mia roccia salda e la mia quercia saggia. Grazie per tutto questo e per tutto ciò che tu sai. Grazie semplicemente per scegliermi ogni giorno nonostante il mio carattere

testardo e permaloso. Apriamo un nuovo, emozionante, bellissimo capitolo della nostra vita.

Grazie a mia sorella Elisa. Eli non è solo una sorella, è la mia quasi gemella, la mia migliore amica, la mia vita, una seconda mamma. Sappiamo come stiamo anche a km di distanza. Senza di te sarei persa. Farei tante di quelle cavolate! Difficile trovare le parole giuste per dirti grazie, sorella mia. Ci sei stata sempre, hai corso come una matta per non farmi mancare mai nulla e prenderti cura di me. Quante ne abbiamo fatte e vissute insieme, quanto è stata dura lasciare la nostra camera per andare ognuna per la sua strada. Mi hai insegnato anche ad acquisire un metodo di studio con quella testolina geniale che ti ritrovi. Il tuo equilibrio è stata ed è la mia medicina, la tua dolcezza e il tuo amore per me il mio calmante naturale. I momenti insieme la mia ricarica energetica. Quante risate ci facciamo insieme, da sentirci male… e quanti pianti mi sono fatta quando sei andata a vivere a Bologna? Ora ci ridiamo. Si, perché mi manca un pezzo quando non ci sei, vorrei stare insieme h24, ma mi hai insegnato che la lontananza a noi ci fa un baffo. Sei tosta, ma veramente tanto tosta, da gelare chiunque non lo capisce subito, vedendoti piccola e dolce. Andare in giro con te è come avere una guardia del corpo che ti fa sentire al sicuro. Grazie per aver scelto una persona come Stefano, l'uomo migliore che potessi desiderare per te. In tanti, tantissimi momenti, mi avete avvolta al sicuro in una coperta di lana calda. Grazie, siete speciali. Vi voglio bene.

Grazie a mia sorella Erika. Da quando sono piccola hai rappresentato per me un idolo, la mia "rockstar", che aveva trucchi, cassette per la musica, amiche fighissime e tanti tantissimi libri. La differenza di età e geografica non ci ha permesso di condividere tanti momenti, ma questo non ha mai scalfito minimamente l'importanza che hai per me e il bene immenso che ti voglio. Mi sei stata sempre vicina, hai sempre percepito come potevo sentirmi proteggendomi anche da situazioni e persone che capivi potevano farmi solo del male. Siamo accomunate dallo stesso senso di giustizia per i più deboli e dalla stessa sensibilità. Crescendo noto che ci fanno ridere le stesse cose, a tutte e tre e siamo piagnone allo stesso modo. Grazie perché mi rivedo in te in molte cose e sono quegli aspetti di me di cui vado molto fiera. Grazie per la famiglia bellissima che hai creato, Giovanni è un cognato fantastico che mi strappa sempre un sorriso. Grazie per averci fatto il dono di Zeno che ha riscaldato i miei ultimi anni di studio quando arrivava qualche sua foto o video e quando poi venite qua è una festa enorme. Essere diventata zia credo mi abbia dato una marcia in più, perché mi ha resa felice. Sei una mamma fantastica, se un giorno sarò mamma vorrei essere così brava come te. Vi voglio bene.

Grazie alla mia lovah, la mia best friend, la mia migliore amica per sempre. La mia unica e insostituibile Ludovica. Sei la prima persona che sento ogni mattina, l'ultima a cui scrivo la sera. L'amica con la A. Quante ne hai dovute abbozzare questi anni. Quante volte avremmo voluto organizzare qualcosa insieme, ma abbiamo dovuto rimandare per gli esami. Quante volte mi hai ascoltato anche a notte fonda, per fare

chiarezza dentro di me, per capirmi e conoscermi meglio. Quante volte mi hai strigliata, perché era necessario. E quante altre mi hai dato la fiducia in me che a me mancava. Sei una sorella non di sangue, ma comunque sorella. La tua casa è la mia, e la mia è la tua. Legate fin dal primo momento in cui ci siamo conosciute, perché viviamo in un nostro mondo che solo noi conosciamo, fatto di tante emozioni e tanti colori. Grazie amica mia, grazie per esserci sempre, per la forza che hai, per la tua saggezza e il tuo cuore gigante. Senza di te sarebbe stato tutto più grigio e noioso. Sono tanto fortunata. I veri amici si contano su una mano. Tu ne riempi due per quanto sei speciale. Ci sarò sempre per te, sempre. Ti voglio bene.

Grazie alla mia amica del cuore, Ilaria. Difficile spiegare a parole ciò che siamo io e la mia Ily, amiche inseparabili da quando abbiamo sei anni. Ci vorrebbe un libro per raccontarci. Come posso ringraziarti abbastanza per tutto il bene che ci vogliamo? Per tutto il supporto che ci diamo ogni singolo giorno da quando abbiamo sei anni? Noi siamo e saremo sempre le nostre fan numero uno. Guai a chi ti tocca e guai a chi tocca me, siamo pronte a tirare fuori denti e unghie. Ti ho scelta da sempre, ti ho scelta per starmi sempre vicina e proteggermi e fare lo stesso con te. Grazie per essere una sorella, per essere la persona che mi capisce più in assoluto, per essere la persona che mi fa ridere fino a sentirmi male, per tirare fuori il meglio di me. Con te posso essere me stessa al 100% perché non ho nessun dubbio che mi vuoi bene esattamente per come sono, compresi i miei difetti. Grazie per esserci ogni giorno e ricordarmi che posso farcela. Sei semplicemente indispensabile per me e la vita ci ha fatto un grande

regalo permettendoci di essere vicine. Ci aspettano altre nuove avventure amica mia, sempre insieme.

Grazie ai miei fantastici compagni di università con cui ho condiviso tutto questo ogni giorno per 6 anni e oltre. Siete stata la mia salvezza in un ambiente che ho sentito stretto, perché troppo veloce, troppo perfetto e asettico per i miei gusti. In voi ho trovato la mia famiglia, l'abbraccio della mia mamma e il profumo della mia casa. Grazie Martina perché sei stata la compagna di studi, amica, vicina di casa migliore che potessi mai desiderare. La tua dolcezza, la tua bontà e la tua ironia hanno riscaldato le giornate di studio e di reparto e la tua intelligenza mi ha aiutata in molti momenti. Abbiamo condiviso i primi esami, i primi tirocini e gli ultimi. Sempre insieme, coppia fissa. Abbiamo condiviso serate universitarie, feste, cene, pomeriggi di shopping. Ho tantissima nostalgia di quei momenti, anche delle giornate più pesanti, perché avevo con me un'amica come te con cui condividerle. Grazie al mio super amico, compagno di esami e ora anche di laurea, Francesco. Sei il fratello che non ho mai avuto. Grazie per tutto quello che abbiamo condiviso insieme, per la nostra fratellanza e per la pazienza che hai avuto con me. Grazie perché sei stato e sei l'unica persona con cui sono riuscita a preparare così tanti esami, grazie per tutte le risate e la nostra amicizia che è un punto fermo della mia vita. Laurearci insieme è un dono grande. Grazie alla mia dolce, intelligente e bellissima Krisida. Sei un esempio per me Kri, di tenacia, di umiltà, di bontà, ma anche di carattere che sa farsi valere. Sei una tosta. Grazie per

esserci sempre, anche da Modena. Sono tanto felice e orgogliosa della nostra amicizia. Vi voglio bene amici miei e sarete sempre i miei medici preferiti!

Grazie alle mie adorabili amiche di infanzia, il mio angolo di spensieratezza e leggerezza. Grazie Federica, grazie dal profondo del mio cuore. Sei un tesoro prezioso per me e sempre lo sarai. Grazie per aver sempre creduto in me, per avermi sempre sostenuta senza mai giudicarmi, ma capendomi con la tua spiccata empatia. Grazie Lucia. Con te so che posso parlare di qualsiasi cosa e fare qualunque cosa, e sarà sicuramente un momento felice. La tua bontà, il tuo spirito libero e creativo in questi anni mi hanno aiutata a staccare dalle preoccupazioni dell'università, ricordandomi che basta poco per essere felici. Grazie per essere come sei e spero di avere sempre più modo di condividere i nostri mondi. Grazie Dessy, grazie per avere sempre un pensiero o un'attenzione per me, per tutti gli in bocca al lupo ad ogni esame, grazie perché so che posso contare su di te e grazie per tutte le nostre chiacchierate in cui ci capiamo al volo. Grazie Giulia, grazie per tutto quello che abbiamo condiviso, risate, viaggi, chiacchierate. Grazie per la tua amicizia, per il nostro fantastico viaggio a Londra, per le nostre risate e per tutti i momenti felici condivisi.

Grazie alle mie piccole Olivia e Atena. Sono le mie gattine, dolcissime, belle da morire. Per molti sono solo due gatte, per me sono state una medicina. Quanti pomeriggi passati insieme, anche a ripetervi. Quante coccole, quante dormite insieme. Grazie perché questo ultimo anno senza di voi sarebbe stato il doppio più difficile.

Infine, un grande grazie va a me stessa, che nonostante abbia avuto molte difficoltà e "intoppi", ho sempre trovato la forza di rialzarmi e di trarre il meglio da quei momenti. Ho imparato ad amarmi, con i miei limiti, a rifuggire la perfezione, perché non mi rende felice. Per aver capito che ho molti limiti, ma anche molti talenti. Grazie a me stessa per non aver mai trascurato i miei interessi e i miei amici, perché alla fine sarà questo che ci chiederemo, quanto avremo amato.