



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Dietistica

**EFFETTO DEL TIMING DEI PASTI  
SULLA SECREZIONE DI CORTISOLO IN  
UNA POPOLAZIONE DI OBESI**

Relatore: Chiar.mo  
Prof. Giorgio Arnaldi

Tesi di Laurea di:  
Licia Carnaroli

Correlatore: Chiar.ma  
Dott.ssa Milena Catani

A.A. 2018/2019

## INDICE:

<b>1. CAPITOLO: INTRODUZIONE.....</b>	<b>3</b>
<b>2. CAPITOLO: L' OBESITÀ.....</b>	<b>5</b>
2.1 Che cos'è l'obesità?.....	5
2.2 Epidemiologia: situazione nel mondo e in Italia.....	10
2.3 Distinzione tra cause primarie e secondarie.....	13
2.4 Complicanze legate all'obesità.....	16
<b>3. CAPITOLO: APPROCCI DIETETICI NELL'OBESITÀ E LA FIGURA DEL DIETISTA.....</b>	<b>19</b>
3.1 Vari approcci dietetici nell'obesità.....	19
3.2 Limiti degli approcci dietetici nell'obesità.....	24
3.3 La figura del dietista nella gestione del paziente obeso.....	26
<b>4. CAPITOLO: CAUSE SECONDARIE DI OBESITÀ.....</b>	<b>29</b>
4.1 Cause secondarie di obesità: Sindrome di Cushing.....	29
4.2 Cortisolo in eccesso e obesità.....	32
<b>5. CAPITOLO: FISIOLOGIA DELLA SECREZIONE DEL CORTISOLO.....</b>	<b>35</b>
5.1 Che cos'è il cortisolo e qual è la sua secrezione fisiologica.....	35
5.2 Il cortisolo e l'intake di cibo.....	39
<b>6. CAPITOLO: INTERVENTO SPERIMENTALE.....</b>	<b>43</b>
6.1 Scopo dello studio.....	44
6.2 Reclutamento dei pazienti.....	45
6.3 Materiali e metodi.....	46
6.4 Analisi dei dati e risultati.....	49
<b>7. CAPITOLO: CONCLUSIONI.....</b>	<b>55</b>
<b>8. CAPITOLO: BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>56</b>

## RINGRAZIAMENTI

# 1° CAPITOLO

## INTRODUZIONE

Il presente elaborato è il sunto finale di un percorso di Laurea triennale in Dietistica ed ha come obiettivo quello di affrontare la grande tematica dell'obesità studiandola dal punto di vista endocrinologico. L'obesità è e sarà una delle malattie croniche maggiormente diffuse a livello globale tanto che la *World Health Organization* stima che dal 1975 ad oggi l'obesità sia triplicata e prevede che nel 2030 circa la metà della popolazione mondiale avrà un eccesso ponderale.

Tale patologia è stata affrontata da innumerevoli fronti e con diverse metodiche anche se effettivamente l'unica terapia utile è proprio un cambiamento dello stile di vita e quindi anche delle abitudini alimentari associato ad una corretta attività fisica quotidiana. Tra i vari aspetti su cui gli studiosi si sono concentrati negli ultimi anni, uno su tutti è sicuramente da sottolineare: il grado di infiammazione.

L'eccesso ponderale pone il corpo in una situazione di allarme tanto da mantenere attive le proprie difese immunitarie producendo, in maniera costante e a lungo termine, una quota di mediatori dell'infiammazione (come l'IL-6, IL-10, TNF-alfa, Proteina C-Reattiva) che possono alterare l'assetto metabolico, favorire le mutazioni cellulari, rendere più difficoltosa la perdita di peso così come variare l'assetto ormonale. In particolare il cortisolo, ormone prodotto dalla zona fascicolata della corticale delle ghiandole surrenali, può risentire nel suo andamento circadiano non solo della tipologia di nutrienti introdotta ma anche dell'orario in cui vengono consumati.

Il presente lavoro si pone con l'idea di valutare innanzitutto la problematica dell'obesità, come si sta sviluppando a livello mondiale e quali sono le sue complicanze concentrandosi anche sull'aspetto ormonale e infiammatorio. Nel capitolo seguente viene affrontata l'obesità dal punto di vista dietetico: quali sono gli interventi dietetici più efficaci, le loro criticità e qual è il ruolo del dietista all'interno di una équipe multidisciplinare che si occupa di gestire il paziente obeso da tutti i punti di vista. Successivamente viene indagato il rapporto tra l'eccessiva produzione di cortisolo e lo stato di obesità, che tipologie di legami intercorrono e quali sono i fattori che condizionano i due fenomeni, in particolare verrà trattata anche la relazione tra il cortisolo e l'intake di alcuni macronutrienti piuttosto che di

altri. Infine verrà esposto il lavoro sperimentale che ha come oggetto una popolazione di obesi suddivisa in due gruppi, i quali oltre a seguire una specifica dieta per la diminuzione dell'eccesso ponderale effettuano una misurazione del cortisolo salivare in due momenti della giornata, alle ore 8 e alle ore 23, una volta al mese per tre mesi. Ad uno dei due gruppi verrà inoltre richiesto di anticipare di un'ora l'orario della cena per poter valutare differenze con il gruppo di controllo riguardo i valori del cortisolo salivare.

## 2° CAPITOLO

### L'OBESITÀ

#### 2.1 Che cos'è l'obesità?

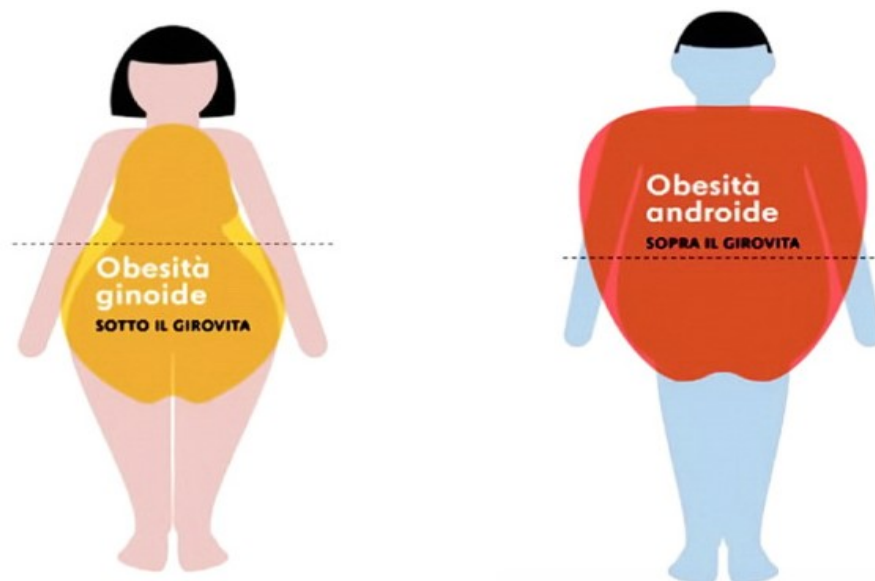
L'obesità è una condizione clinica ad eziologia multifattoriale che può essere il risultato di una componente genetica, di fattori ormonali, sociali e ambientali che determinano un disequilibrio tra gli introiti calorici e le kilocalorie utilizzate avente come effetto un aumento della quantità di tessuto adiposo. L'obesità si individua tramite l'Indice di Massa Corporea, IMC, che non è altro che il rapporto tra il peso espresso in chili (kg) e l'altezza espressa in metri al quadrato (m<sup>2</sup>). Se il rapporto è compreso (*Tabella 1*):

Range BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Stato del soggetto
Da 25 a 29,9 kg/m <sup>2</sup>	Sovrappeso
Da 30 a 34,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesità di 1° grado
Da 35 a 39,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesità di 2° grado
≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	Obesità di 3° grado o morbigena

*Tabella 1*

Un altro indice che può essere utile è il rapporto tra Vita e Fianchi dove per “Vita” si intende il punto più stretto tra fondo della cassa toracica e spina iliaca superiore mentre con la parola “Fianchi” si intende la circonferenza passante sui grandi trocanteri. Tale rapporto è considerato normale se <1 negli uomini e < 0,85 nelle donne (1). Anche la circonferenza dell'addome (individuata a livello della cresta iliaca del fianco dx) ci dà subito idea della condizione del soggetto. Infatti, secondo i parametri europei se è ≥ 94 cm per gli uomini e ≥ 80 cm per le donne è uno dei fattori di rischio dello sviluppo di una obesità di tipo viscerale e quindi di aumento del rischio cardiovascolare (2-3).

Tali misurazioni consentono di definire l'Obesità centrale o centripeta chiamata anche androide o viscerale che è tipicamente individuata da un accumulo di tessuto adiposo a livello dell'addome rispetto a quella trocanterica o ginoide, chiamata anche a “cavallerizzo” o di Sanchez la quale invece prevede un accumulo di adipe a livello dei trocanteri appunto (*Figura 1*)



(Figura 1)

I fattori predisponenti una condizione di obesità sono principalmente genetici, socio-ambientali e di regolazione endocrino-metabolica. I fattori genetici incidono in maniera importante tanto che il 33% delle fluttuazioni di peso può essere spiegato proprio da una componente genetica e quindi anche familiare, tenendo a mente che i figli di genitori obesi hanno 5 volte più probabilità di diventare obesi (1).

I fattori ambientali e sociali sono quelli che giocano il ruolo principale. Infatti la società attuale è strutturata per fornirci ampia disponibilità di cibo e soprattutto di alimenti ad alta densità calorica ricchi in grassi e zuccheri semplici, molto palatabili ma ben poco sazianti. L'obesità ha un più ampio riscontro negli stati socioeconomici più bassi assieme alla sedentarietà che comporta una diminuzione del dispendio energetico e in alcuni casi può favorire l'assunzione di cibo.

Anche i fattori endocrino-metabolici possono influenzare le fluttuazioni del peso infatti aver intrapreso e poi interrotto dei regimi dietetici serrati più volte, determina la cosiddetta sindrome da yo-yo che non fa altro che alterare il metabolismo energetico e favorire un recupero di peso anche più abbondante di quello iniziale. Ci sono inoltre situazioni in cui l'obesità è determinata da una patologia endocrina come la sindrome di Cushing, l'ipotiroidismo grave che si risolve qualora sia rimossa la causa scatenante. Altre condizioni di obesità invece possono essere ricondotte all'assunzione di farmaci che agiscono a livello

centrale come gli antidepressivi, i sedativi o gli antipsicotici ma anche farmaci steroidei favoriscono l'aumento di peso.

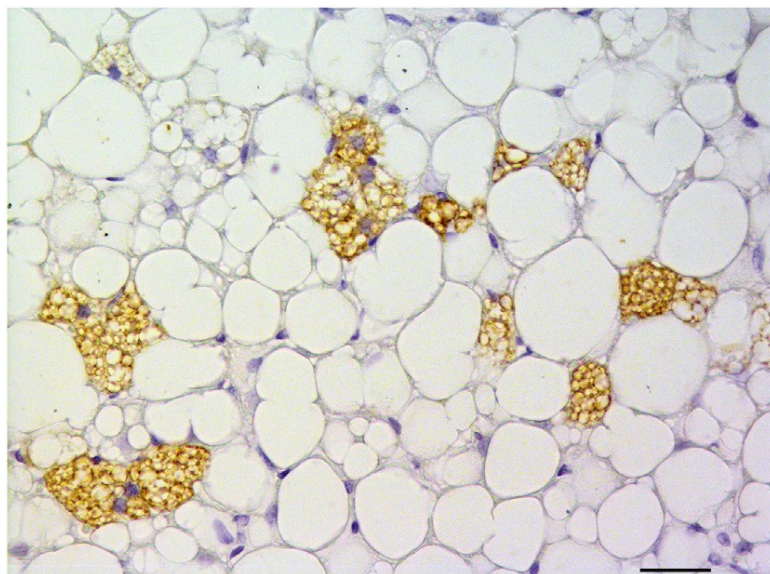
Il crescere dell'IMC (o "Body Mass Index" in inglese), così come l'aumento del rapporto Vita/Fianchi e/o della circonferenza addominale e quindi il peggioramento della condizione di obesità sono associati al manifestarsi di numerose complicanze metaboliche e non, quali insulinoresistenza, diabete di tipo 2, dislipidemia, sindrome metabolica, iperuricemia, colelitiasi, malattie cardiovascolari ma anche predisposizione a tumori e infertilità. La complicanza più frequente è proprio il diabete mellito di tipo 2 tanto che l'associazione tra le due patologie è definita come "Diabesità", termine utilizzato dalla World Health Organization ma coniato nel 1973 da Sims et al. (6,7).

L'accumulo di tessuto adiposo che dà come risultato visibile l'eccesso di peso e quindi l'obesità, in realtà è un processo molto complesso. Per molti anni si è pensato che il tessuto adiposo non fosse altro che una riserva di energia stipata sottoforma di trigliceridi. In realtà le cellule adipose sono distinte in due sottoforme principali, l'adipocita bianco e l'adipocita bruno. L'adipocita bianco è una cellula sferica caratterizzata da un'unica grande goccia lipidica che occupa il 90 % del volume, mentre l'adipocita bruno è una cellula poligonale caratterizzato da tante piccole gocce contenenti lipidi e numerosi mitocondri ricchi di creste mitocondriali. La distribuzione di queste due forme cellulari è diversa all'interno dell'organismo sia nei modelli animali che negli umani perché diverse sono le funzioni ma entrambi sono presenti sia a livello viscerale che sottocutaneo e insieme formano il cosiddetto: organo adiposo (4).

Il tessuto adiposo bianco (White Adipose Tissue, WAT) consente la sopravvivenza tra un pasto e l'altro, produce una serie di mediatori chimici e proteine tra cui l'asprosin che stimola il fegato a produrre glucosio per nutrire il cervello e in particolare produce la leptina, i cui recettori sono presenti in molti tessuti e organi nel nostro organismo. La leptina favorisce il senso di sazietà e la sua produzione è proporzionale alla quantità di tessuto adiposo, nei soggetti obesi idiopatici la leptina tende a rimanere molto alta, si crea quindi una sorta di leptino-resistenza cioè il soggetto non sente il segnale negativo dato da questo ormone per l'assunzione del cibo (4,5)

Il tessuto adiposo bruno (Brown Adipose Tissue, BAT) ha il compito di ossidare acidi grassi per produrre calore cioè sotto lo stimolo del freddo il corpo attiva il sistema simpatico che a

sua volta produce noradrenalina e attiva i recettori beta-3 che determinano lipolisi e sintesi e attivazione di un componente caratteristico degli adipociti bruni, l'UCP-1. L'UCP-1 è un protonoforo cioè permette che il gradiente protonico venutosi a creare a seguito della beta ossidazione degli acidi grassi sia vanificato e quindi la parte di energia convertita in calore sia preponderante. Tale processo è definito come termogenesi adattiva cioè la capacità di vivere in zone con una temperatura minore rispetto alla nostra termoneutralità (5).



(Figura 2)

Queste due tipologie cellulari sotto determinati stimoli possono mutare l'una nell'altra tramite un processo fisiologico definito transdifferenziazione. Infatti una dieta obesogena, quindi ricca in grassi saturi e carboidrati semplici determina non solo un aumento dei depositi intracellulari di trigliceridi degli adipociti bianchi che diventano ipertrofici e quindi anche iperplastici, ma anche la trasformazione degli adipociti bruni in bianchi. Il tessuto adiposo inoltre esprime una serie di fattori dell'infiammazione che contribuiscono all'adipogenesi come: IGF I, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , richiamo di macrofagi, angiotensina II, leptina, resistina ecc. e quindi in generale al peggioramento della condizione di obesità (4).

Il trattamento non medico dell'obesità è caratterizzato da un cambiamento dello stile di vita che vede come primo punto proprio un **cambiamento delle abitudini alimentari**. Molto spesso accade che quadri di sovrappeso e/o obesità siano il risultato di abitudini alimentari scorrette caratterizzate dall'assenza della prima colazione, dall'eccessivo consumo di zuccheri semplici, carboidrati raffinati scarsi in fibra, grassi in prevalenza saturi e poca frutta



e verdura. Ogni intervento che mira a migliorare le abitudini alimentari dovrà essere caratterizzato da una parte dedicata alla educazione alimentare.

Tutto ciò molto spesso è accompagnato a una diminuzione dei livelli di attività fisica infatti la sedentarietà è ormai identificata come il quarto fattore di rischio per mortalità, responsabile del 6% dei decessi a livello globale, dopo l'ipertensione arteriosa (responsabile del 13%), l'uso del tabacco (9%) e l'iperglicemia (6%) (2,3,6).

È dunque importante trattare l'eccesso ponderale non solo da più punti di vista ma anche tramite un lavoro in equipe con figure sanitarie che collaborino tra loro per garantire le migliori cure al paziente. L'equipe dovrebbe comprendere un medico internista o di medicina generale, assieme ad un medico dietologo che collaborando con il dietista potrà stabilire il piano dietetico migliore per quel singolo paziente in base alle sue esigenze ed eventuali comorbidità. A queste figure spesso si associano infermieri, fisioterapisti così come altri medici specializzati in altre discipline quali il cardiologo, l'endocrinologo e lo pneumologo (2-3) i quali forniscono supporto nelle eventuali comorbidità del paziente e contribuiscono a creare un quadro più dettagliato della condizione del paziente.

## 2.2 Epidemiologia: situazione nel Mondo e in Italia

Nel 2016 più di 1.9 miliardi di adulti con un'età pari o superiore a 18 anni erano in sovrappeso, di questi 650 milioni erano obesi, ciò significa che il 39 % della popolazione mondiale (39 % degli uomini e il 40% delle donne) era in sovrappeso mentre il 13 % era obeso (11 % uomini e 15 % donne). Questi sono alcuni dei numeri riportati dalla *World Health Organization* riguardo allo stato attuale nel mondo per quanto riguarda il sovrappeso e l'obesità. L'obesità non è soltanto un problema presente nell'età adulta ma anche nei bambini, infatti i report del 2016 dicono che 41 milioni di bambini sotto i 5 anni erano in sovrappeso od obesi.

Anche se inizialmente era considerato un problema degli stati ad alto reddito, la tendenza ad avere un eccesso ponderale sta aumentando anche in paesi a basso e medio reddito. In Africa, il numero dei bambini sotto ai 5 anni in sovrappeso è aumentato quasi del 50 % dal 2000 (7)

Il *Center for Disease Control and Prevention* (9) dà una definizione molto chiara di cosa sia l'obesità a livello sociale: “**Obesity is common, serious, and costly**” (“L'obesità è comune, seria e costosa”). I dati raccolti negli U.S.A., il paese con la quota di popolazione obesa più alta al mondo, indicano che la percentuale di obesi è del 39,8% e alcuni gruppi etnici hanno una prevalenza più alta come gli ispanici e i neri non-ispanici.

Nel continente asiatico la prevalenza dei tassi di obesità è nettamente inferiore (3% della popolazione giapponese è obesa e il 4% di quella della Corea del Sud) (10) anche se in Cina il fenomeno sta subendo un repentino aumento tanto che si è passati da 60 a 100 milioni di obesi dal 2004 al 2010. Altri paesi come il Brasile stanno avendo un incremento paragonabile ai tassi di prevalenza europei soprattutto nella popolazione femminile.

Volendo porre attenzione alla situazione in Italia, l'Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane (11) ha pubblicato il Rapporto Osservasalute del 2018 in cui si afferma che nel 2017 il 45,9 % della popolazione italiana con età  $\geq 18$  anni ha un eccesso ponderale. Di questi il 10,5 % è obesa quindi **1 persona su 10**.

I dati seguono la tendenza del 2016 confermando una differenza nella prevalenza dei casi di obesità fra le varie regioni, in particolare le regioni del Sud continuano ad essere quelle a più alta prevalenza di eccesso ponderale rispetto alle regioni del Nord.

A conferma di ciò c'è lo studio PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) che dal 2006 valuta lo stato di salute della popolazione Italiana adulta. Per quanto riguarda il periodo 2015-2018 in Italia la percentuale di eccesso ponderale è del 42,1% (di cui il 31,4% in sovrappeso e il 10,7 % obeso) e anche qui si confermano valori peggiori nelle regioni del sud rispetto al valore nazionale (12) (Figura 2).



(Figura 3)

L'osservazione di Okkio alla Salute invece riguarda i bambini in età scolare (12). Secondo l'ultima indagine del 2016, in Italia il 21,3 % dei bambini tra 8 e 9 anni è sovrappeso e il 9,3% è obeso. Rispetto al 2008/09 la tendenza sta gradatamente diminuendo anche se in rapporto ad altri stati europei l'Italia è tra i primi posti assieme a Grecia e Spagna per la prevalenza di bambini tra i 6 e i 9 anni in sovrappeso e obesi.

È importante sottolineare che la presenza di un quadro di obesità in età infantile è correlata ad un'alta possibilità che il fenomeno sia presente anche in età adulta con l'insorgenza di patologie croniche quali diabete, ipertensione, problemi cardiovascolari e tumori (10).

L'obesità rappresenta non soltanto un problema di salute ma si porta con se una serie di costi sia diretti che indiretti molto ingenti. I costi diretti sono quelli che interessano la spesa sanitaria per gestire un soggetto obeso e le eventuali complicanze che possono incorrere. Sul sito del CDC viene chiarito che il costo medico annuale per l'obesità riferito al 2008 era di 147 miliardi di dollari (9). Inoltre, da uno studio canadese del 2010 è emerso che individui con un  $BMI \geq 30$  accumulano un costo medico superiore del 30 % rispetto a un soggetto con  $BMI \leq 25$  (13). Tra i costi indiretti invece rientrano quelli legati ai giorni di assenza dal lavoro, alla scarsa produttività, alla mortalità per cause legate all'obesità così come ai numerosi premi assicurativi dati da infortuni sempre legati all'eccesso ponderale.

Fermo restando i dati esposti è chiaro come divenga sempre più importante attuare politiche di educazione alimentare a partire dalle scuole, ma anche nelle strutture sanitarie pubbliche e private. Fondamentale è affidare questo compito a figure professionali formate come i dietisti che lavorando in equipe con medici dietologi, internisti, infermieri ecc. forniscano le migliori cure possibili attuando dei piani alimentari personalizzati.

### **2.3 Distinzione tra cause primarie e cause secondarie**

L'obesità è definita primaria o "essenziale" quando la causa non è accertabile e secondaria quando invece è presente una causa nota.

L'obesità primaria o essenziale non è solamente quella legata ad un errato bilancio tra kcal assunte e consumate ma è influenzata anche dalla predisposizione genetica, dalla familiarità e dai fattori socio-ambientali. Mentre l'obesità secondaria è la conseguenza di una determinata patologia, di solito endocrino-metabolica, dell'assunzione di farmaci oppure si verifica a seguito di disfunzioni ipotalamiche e riguarda soltanto il 5 % dei casi totali di obesità.

Come riporta la WHO la causa fondamentale dell'obesità e del sovrappeso è il risultato di una dieta eccessivamente ricca in cibi ad alta densità calorica e in grassi e una tendenza all'inattività fisica che va aumentando anche per via dell'aumento dei trasporti, dell'urbanizzazione e delle tipologie di lavoro più sedentari. Per evitare di prendere peso non necessario è importante mantenere la quota di grassi sotto al 30 %, di cui meno del 10 % dovrebbero essere saturi e limitare la quota di zuccheri semplici sotto al 10 % (15).

Nell'obesità primaria la componente genetica incide per circa il 30-40 % e riguarda principalmente la produzione di ormoni e neuro-ormoni deputati alla regolazione del tessuto adiposo, delle secrezioni digestive, del comportamento alimentare, dell'attività fisica e possono quindi provocare alterazioni del peso corporeo. Leptina e Grelina sono tra i composti peptidici più conosciuti nell'influenzare il senso di sazietà e di fame. Tali mediatori comunicano con due famiglie di neuroni presenti a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo che sono l'AGRP/NPY e il POMC/CART che svolgono rispettivamente azione oressigena e anoressigena. Oltre a Leptina e Grelina anche Insulina, Adiponectina, Resistina, CCK, Cannabinoidi e PeptideYY numerosi altri ormoni intervengono nel bilancio tra intake di cibo e digiuno (1)

Altro punto cruciale come per molte patologie croniche è la familiarità. Infatti la probabilità di diventare obesi avendo dei genitori con eccesso ponderale è di 5 volte maggiore (1). Questo sta a dimostrare quanto un corretto esempio da parte delle figure che educano sia fondamentale per la salute a lungo termine del soggetto. Inoltre uno studio effettuato tra il 2011 e il 2014 negli U.S.A., indica che c'è una relazione tra l'obesità e il livello di studi così come quello socioeconomico. Infatti si è visto che l'obesità ha una prevalenza inferiore in

donne con un reddito più elevato mentre non c'erano differenze di prevalenza tra gli uomini con redditi differenti. Mentre si è visto che tra le persone laureate a prescindere dal genere ci fosse una prevalenza inferiore di obesità (16).

Le cause secondarie di obesità invece sono rappresentate principalmente da patologie genetiche, endocrino-metaboliche e da farmaci che possono indurre un aumento ponderale. La sindrome di Down, la sindrome di Prader-Willi, la sindrome di Bardet-Biedl, la sindrome di Cohen sono alcuni tipi di patologie genetiche in cui si presenta l'obesità.

Tra le patologie endocrine che possono portare ad una condizione di obesità distinguiamo la Sindrome di Cushing definita come insieme di segni e sintomi collegata all'esposizione prolungata al cortisolo e l'ipotiroidismo severo dove il deficit degli ormoni tiroidei porta a una riduzione di tutti i processi metabolici dell'organismo. Inoltre la presenza di alterazione di tipo neoplastico o infiammatorio a livello dei nuclei ipotalamici che gestiscono i centri della fame e della sazietà possono determinare condizioni di eccesso ponderale.

Invece per quanto riguarda l'obesità determinata dai farmaci, i farmaci steroidei in particolare i glucocorticoidi hanno una notevole capacità di alterare il metabolismo glucidico quindi se assunti per lungo tempo possono determinare un aumento di peso fino alla condizione di obesità. Altra categoria di farmaci che interferisce con il metabolismo è quella dei farmaci ad azione centrale quindi antidepressivi, antipsicotici e sedativi che tra gli effetti collaterali possono favorire proprio l'aumento di peso.

Negli ultimi tempi sta aumentando anche la quota di persone con un eccesso ponderale o anche obese a seguito di un disturbo del comportamento alimentare. Il disturbo da alimentazione incontrollata (DAI) o binge eating disorder (BED) è stato definito ufficialmente dal DSM-V nel 2013 e gli episodi che lo individuano sono spesso correlati a condizioni di sovrappeso od obesità. In una review sistematica del 2015, pubblicata su Eat Weight Disorder viene riportato che la prevalenza di obesi con un disturbo da alimentazione incontrollata è del 5,9 % (17). Negli USA il BED è il disturbo alimentare più comune con una prevalenza lifetime del 3,5 % nelle donne e del 2 % negli uomini (18,19) ciò fa intuire come sia importante trattare l'obesità con un lavoro di equipe per poter riconoscere e trattare anche i casi in cui oltre alla patologia prettamente organica con le sue complicanze è presente anche un disturbo psichiatrico molto spesso responsabile del quadro attuale.

Inoltre nel DSM-V c'è una categoria di disturbi che comprende tutti gli altri disturbi dell'alimentazione tra cui anche il night eating syndrome che consiste in svegliarsi durante la notte per mangiare o consumare ingenti quantità di cibo prima di andare a dormire e viene diagnosticato da almeno tre di questi sintomi: anoressia mattutina, la presenza di una forte necessità di mangiare tra la cena e il sonno e/o durante la notte, disturbi del sonno o insonnia persistente, umore depresso o che peggiora di sera e la credenza che non si può andare a dormire senza aver mangiato. Il mangiare di notte o comunque prima di andare a dormire può influenzare sia l'andamento del cortisolo che l'aumento di peso (19). Infatti tutte le calorie ingerite non solo non sono necessarie a livello nutrizionale in quel preciso momento ma non possono essere consumate visto che il soggetto si prevede che vada a dormire o che ritorni a dormire determinando quindi un accumulo di nutrienti che poi verrà immagazzinato nelle cellule adipose del soggetto, favorendo l'aumento di peso.

## **2.4 Complicanze legate all'obesità**

L'obesità non è soltanto peso in eccesso. È una vera e propria malattia e come ogni malattia a lungo andare può portare a numerose complicanze. La problematica più frequente è sicuramente il diabete mellito di tipo 2. Il diabete di tipo 2 è una patologia cronica e potenzialmente molto invalidante che deriva da una insufficiente produzione di insulina da parte del pancreas rispetto alle reali necessità a seguito di un eccesso ponderale e uno stile di vita poco attivo. Questo determina un mantenimento della glicemia a livelli elevati con la possibilità di incorrere in complicanze microangiopatiche e macroangiopatiche. (1,2,3,20)

La WHO indica che in Europa l'obesità e il sovrappeso sono responsabili di circa l'80 % dei casi di diabete di tipo 2 e il fatto di essere in una condizione di obesità porta ad avere un rischio di sviluppare la malattia a 10 anni del 3,1 % (2,3). Inoltre una metanalisi del 2010 riporta che essere obesi determina un rischio 7 volte maggiore di sviluppare il diabete rispetto a una persona con un peso nella norma (21).

Oltre al diabete anche altre complicanze sono strettamente connesse all'obesità: problemi cardiovascolari in particolare ipertensione arteriosa e cardiopatia ischemica, dislipidemia, iperuricemia, disturbi del sonno, problemi osteo-articolari, fino a problemi riguardanti la fertilità e le patologie neoplastiche.

La dislipidemia e i problemi cardiovascolari possono essere raggruppati assieme all'alterata risposta glicemica e all'aumento della circonferenza addominale sotto i criteri di diagnosi per la sindrome metabolica. La Sindrome Metabolica e l'obesità quindi sono ancora una volta fortemente correlate soprattutto con l'avanzare dell'età, infatti negli U.S.A. la prevalenza è del 50 % attorno ai 60 anni. L'ipertensione arteriosa, la diminuzione dei livelli di HDL circolanti e l'aumento dei trigliceridi così come l'inadeguata risposta glicemica sono tutte alterazioni metaboliche risolvibili con la perdita di peso (2,3).

Le complicanze osteo-articolari intervengono non solo durante una condizione di obesità ma anche fisiologicamente con l'avanzare dell'età. Infatti con l'invecchiamento il tessuto osseo tende ad indebolirsi per via della ridotta quota di proteine e calcio introdotti con la dieta, minore attività fisica e minor capacità di metabolizzare la vitamina D quindi è molto frequente riscontrare indebolimento osseo e cadute con conseguenti fratture. Anche se precedentemente si credeva che l'obesità proteggesse dalle fratture in realtà si è visto che le



donne obese hanno un rischio più alto di fratture dell'anca, dell'omero e delle vertebre rispetto alle donne non obese. Negli uomini invece molte fratture delle coste sono associate a condizioni di obesità (22).

L'obesità interviene anche dal punto di vista ormonale sullo stato di salute del tessuto osseo. Infatti l'aumento del tessuto adiposo bianco porta ad un aumento degli estrogeni circolanti dato da una maggiore conversione degli ormoni androgeni grazie all'enzima aromatasi e quindi ad una maggiore deposizione di calcio nel tessuto osseo. Anche un altro ormone è strettamente collegato alla massa grassa ed è il paratormone (PTH). Tale ormone influenza il metabolismo del calcio e favorisce la secrezione di citochine pro-infiammatorie con conseguenze sulla parte corticale dell'osso (23).

È proprio lo stato pro-infiammatorio ad avere conseguenze sulla salute ossea infatti l'obesità porta ad avere elevati livelli circolanti di IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e CRP che contribuiscono non solo al riassorbimento di tessuto osseo ma anche alla perdita dello stesso (23).

L'obesità rientra anche tra i fattori di rischio per lo sviluppo delle malattie neoplastiche. La WHO riporta che un terzo delle morti per cancro sarebbero riconducibili a 5 principali fattori di rischio:

- BMI elevato;
- Basso consumo di frutta e verdura;
- Mancanza di attività fisica;
- Consumo di tabacco;
- Consumo di alcol.

Uno studio del 2010 indica che il 20 % dei casi di cancro sono imputabili all'obesità e al peso in eccesso (24).

Sostanzialmente sia il modo di mangiare che la tipologia di alimenti hanno condizionato l'insorgenza di malattie neoplastiche ma in particolare c'è uno stretto legame tra il BMI, la circonferenza addominale e lo sviluppo di neoplasie. Infatti le cellule adipose e alcuni elementi del sistema immunitario contribuiscono a produrre mediatori quali IL-6, TNF- $\alpha$ , Resistina, Leptina, PAI-1 e HGF che non solo determinano uno stato infiammatorio cronico ma hanno anche azione antiapoptotica e procancerogena (2,3). Numerosi studi inoltre riferiscono anche che l'azione procancerogena e proinfiammatoria sia imputabile

all'insulinoresistenza e alla conseguente iperinsulinemia con una più alta predisposizione a sviluppare neoplasie (25- 26).

Tali meccanismi determinano un aumento dell'Insulin like Growth Factor 1 (IGF-1) che a sua volta risulta essere un fattore di crescita anche per le cellule tumorali di alcune tipologie di neoplasie come quella del colon, del fegato e del pancreas in particolare nella popolazione maschile ma anche dell'endometrio nella popolazione femminile. Infatti il sovrappeso e l'obesità nel periodo post menopausa possono indurre un aumento della quota di estrogeni circolanti determinando un rischio più elevato di sviluppare tumore al seno o all'endometrio. (26,27).

## 3° CAPITOLO

### APPROCCI DIETETICI NELL'OBESITÀ E LA FIGURA DEL DIETISTA

#### 3.1 Vari approcci dietetici nell'obesità.

Il primo, più valido, meno invasivo e più economico approccio al problema dell'obesità è il cambiamento del modo di alimentarsi. Riuscire a recuperare le corrette abitudini alimentari però non è facile in quanto si tratta di cambiare, molto spesso, il proprio stile di vita in toto. Per stile di vita ovviamente si intende non solo aggiustare le abitudini alimentari ma anche una corretta quota di attività fisica per supportare il deficit calorico instaurato.

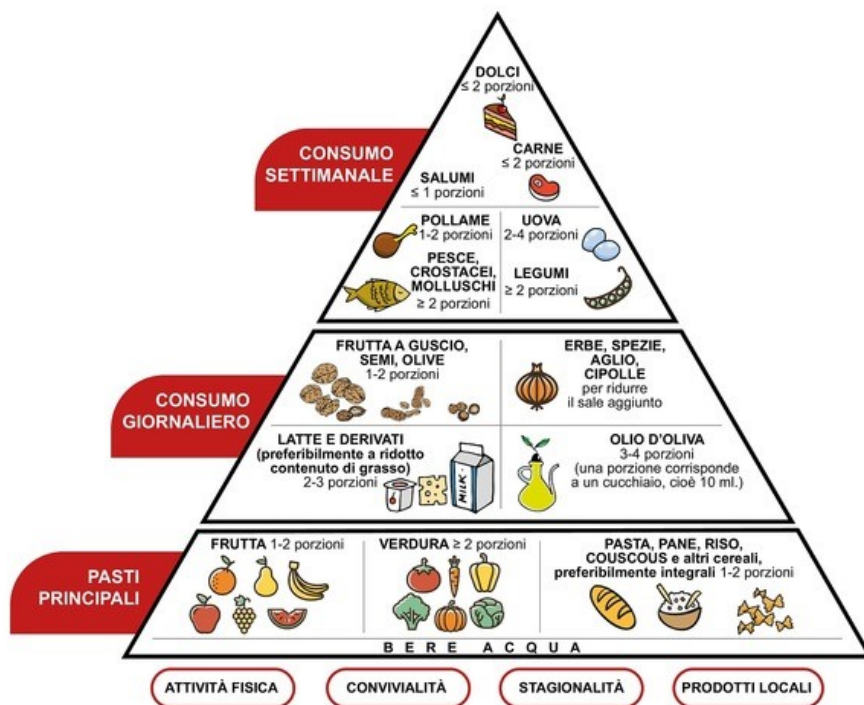
Negli anni sono state sperimentate numerose tipologie di diete per cercare di coniugare le esigenze dell'organismo dal punto di vista prettamente metabolico e dietetico e il desiderio di scendere di peso dei pazienti. Infatti anche come chiarito in uno dei documenti della SINU (Società Italiana di Nutrizione Umana), (28), per permettere il calo di peso il protocollo dietetico deve avere:

- 1- Contenuto calorico inferiore rispetto a quello introdotto abitualmente;
- 2- Caratteristiche tali da permettere aderenza alla dieta da parte del paziente;
- 3- Effetti benefici generali sulla salute.

Prima fra tutte è sicuramente la **dieta ipocalorica bilanciata**. Tale approccio dietetico è sicuramente il più semplice, prevede che dopo un accurata anamnesi nutrizionale, rilevazione delle misure antropometriche e diagnosi nutrizionale fatta dal clinico, ci sia un dietista che in base ai dati raccolti sappia elaborare un protocollo dietetico con l'obiettivo di ridurre la quota calorica di almeno 300-500 fino ad un massimo di 1000 kcal. Questa tipologia di dieta segue sostanzialmente la piramide alimentare e quindi di riflesso anche le indicazioni della **dieta mediterranea**.

La dieta mediterranea, dichiarata patrimonio immateriale dell'Unesco nel novembre del 2010, è il modello alimentare che coniuga perfettamente quelle che sono le esigenze nutrizionali dell'uomo, il rispetto della natura e la visione del cibo come rito sociale (29). Dal punto di vista prettamente dietetico la piramide alimentare mediterranea dà subito l'idea di quelle che dovrebbero essere le giuste frequenze giornaliere, settimanali e mensili di consumo degli alimenti. I suoi punti cardini sono:

- Consumare 5 porzioni al giorno di frutta e verdura;
- Bere almeno 2 litri di acqua al giorno;
- Apporto di **carboidrati**, prevalentemente complessi, attorno al **45-60%** considerando come fonti prevalenti pane, pasta, riso e cereali non raffinati.
- Apporto di **proteine** attorno al 0,8-1 g/kg di P.I./die quindi tra il **10 e il 12%** rappresentate sia da fonti animali come il pesce azzurro, ricco in omega-3, carne bianca, uova e formaggi magri, sia da fonti vegetali come i legumi (ceci, fagioli, lenticchie, ecc).
- Apporto di **lipidi** attorno al **25-30%** composto prevalentemente da grassi insaturi di origine vegetale come olio extra-vergine di oliva ma anche da una piccola quota di frutta a guscio come mandorle, noci e pistacchi.
- Apporto di zuccheri semplici dovrebbe essere mantenuto entro il 10% della quota calorica totale.
- Apporto di fibra dovrebbe essere di 30 g al giorno, sia solubile che insolubile per favorire il transito intestinale.



(Figura 4)

La dieta ha come obiettivo un calo di circa 0,5-1 kg a settimana quindi circa tra i 2-4 kg al mese, in base ovviamente a quale era l'introito precedente, di quanto è stato ridotto l'intake e quanto correttamente è stata seguita la dieta.

Un altro approccio, sicuramente più impegnativo e anche più restrittivo è la **very low calory diet (VLCD)** detta anche semidigiuno (1) che prevede una restrizione calorica molto più importante con un intake calorico giornaliero intorno alle 600-800 kcal con un elevato apporto proteico (tra 1 e 1,5 g/kg di Peso Ideale) (1). Essendo un protocollo molto rigido di solito viene attuato per brevi periodi, a volte in preparazione ad interventi di chirurgia bariatrica (1,42) e può essere seguita sia con i prodotti naturali che con i sostituti dei pasti. L'EFSA nel report del 2015 chiarisce la corretta composizione dei prodotti che vengono utilizzati per sostituire interamente i pasti nell'ambito di una VLCD, rifacendosi al Codex Alimentarius ("*Codex Standard for formula food for use in very low energy diets for weight reduction*"), che risale al 1995 (Codex Stan 203-1995) (30,31). La definizione fornita dall'EFSA è quella di:

*“Un regime dietetico con un apporto calorico tra le 450 e le 800 kcal con il 100 % della quota raccomandata per vitamine e minerali. Inoltre deve avere almeno 50 g di proteine ad alto valore biologico, non meno di 3 grammi di acido linoleico e non meno di 0,5 g di acido alfa-linolenico e almeno 50 g di carboidrati”*. Di solito tale dieta viene protratta per un periodo di 8-16 settimane circa.

Infine un altro modello molto adottato nel trattare l'obesità e mantenere attiva la massa magra, cioè quella metabolicamente attiva, è la **very low calory ketogenic diet (VLCKD)**. La dieta VLCKD è un protocollo dietetico con una media di 800-900 kcal/die suddivise in:

- Apporto di glucidi < 50 g al giorno o comunque inferiore a 1g/kg di P.I./die;
- Apporto proteico di circa 1 g/kg di peso;
- Apporto lipidico tra i 15 e 30 g /die.

È inoltre indicata la supplementazione con un polivitaminico standard, di bicarbonati di sodio e potassio (1,5-2 g/die) e di acidi grassi omega-3 (1 g/die) (33). Tale dieta si basa sul presupposto che diminuendo i carboidrati come fonte energetica principale e fornendo prevalentemente grassi e proteine, vada ad essere mobilizzato il tessuto adiposo in eccesso. In particolare, dopo diversi giorni (3-4 gg) di assenza di adeguati introiti di carboidrati il

sistema nervoso centrale è obbligato a trovare fonti alternative di energia, ossia da una quota più elevata di AcetilCo-A. Tale processo avviene nella matrice mitocondriale del tessuto epatico (43), i trigliceridi prelevati dalle riserve di tessuto adiposo vengono scissi in glicerolo e acidi grassi, i quali vengono a loro volta degradati tramite la beta-ossidazione per ottenere Acetil-CoA e quindi i tre corpi chetogeni: **aceto-acetato, butirrato e acetone**.

I tre corpi chetonici una volta raggiunto un certo livello ematico (4 mmol/l) possono essere utilizzati come substrato energetico poiché riescono ad attraversare la barriera ematoencefalica permettendo al cervello di continuare a svolgere le sue funzioni anche in carenza di glucosio. Occorre comunque fare una distinzione tra il processo di chetosi indotto dalla dieta rispetto alla chetoacidosi diabetica che si può verificare nel diabete mellito di tipo 1. Infatti il processo di chetosi correlato a questo tipo di dieta è un processo fisiologico, che può intervenire anche quando si verifica un digiuno prolungato e inoltre il valore dei chetoni rimane attorno i 7/8 mmol/L con valori di glicemia nella norma (80-120 mg/dl), mentre nella chetoacidosi diabetica si possono avere valori molto elevati di chetonemia fino > 20 mmol/L e glicemia oltre 300 mg/dl con i valori dell'insulinemia prossimi allo zero (43).

<b>Blood levels</b>	<b>Ketogenic diet</b>	<b>Diabetic ketoacidosis</b>
Glucose (mg/dl)	65–80	>300
Insulin ( $\mu$ U/l)	6.6–9.4	$\cong$ 0
KB conc (mM/l)	7/8	>25
pH	7.4	<7.3

(Tabella 2)

L'utilizzo dei corpi chetonici è molto utile nei casi in cui si richieda un calo importante in poco tempo, soprattutto in previsione di un intervento di chirurgia bariatrica per ridurre la dimensione del fegato e favorire la corretta riuscita dell'intervento (42). Di solito viene consigliata per un periodo dalle 3-4 settimane fino ad un massimo di 12 e la decisione di intraprendere un periodo di VLCKD deve essere ben valutato sia dal clinico che dal dietista rispetto quelle che sono le attuali esigenze del paziente. Prima di trovare impiego all'interno dei metodi di riduzione del peso, la dieta chetogenica e il processo di chetosi ad esso correlata veniva utilizzato sin dagli anni 20 per trattare l'epilessia anche e soprattutto come supporto

alla terapia farmacologica (33,43). Infatti in uno studio del 2013 (33) viene citata una Cochrane review in cui si riporta che in tutti gli studi sulla dieta collegata all'epilessia, l'utilizzo di un regime dietetico a scarso contenuto di carboidrati riduca del 30-40 % il numero delle crisi con un effetto comparabile ai moderni farmaci antiepilettici.

### 3.2 Criticità dei vari approcci dietetici

Ogni approccio dietetico ha in sé vantaggi e svantaggi.

La dieta ipocalorica e quindi la dieta mediterranea per quanto sia la più completa ed equilibrata dal punto di vista nutrizionale, richiede diverso tempo per poter notare miglioramenti. Infatti non essendo una dieta impostata sul taglio drastico delle calorie ma soprattutto su una scelta più consapevole da parte del paziente della tipologia di alimenti e della porzione adatta ad ogni pasto, occorre che ci sia un dietista esperto e competente che sappia ripristinare le corrette abitudini alimentari e quindi trasmettere una **educazione alimentare** che possa rimanere al paziente anche una volta recuperato il peso ideale. In generale la dieta mediterranea agisce diminuendo il rischio di diabete di tipo 2 e anche di patologie cardiovascolari, ripristinando la lipemia corretta grazie al consumo di legumi ricchi in fibra, pesce e acidi grassi insaturi provenienti dalla frutta a guscio oleosa. (1,29,30,35-39). Il modello mediterraneo ha anche un'azione protettiva nei confronti di patologie quali il cancro e le malattie neurodegenerative come la demenza e il morbo di Alzheimer (29,30,40,41).

La very low calory diet ha in sé il vantaggio di riuscire a dare dei risultati soprattutto nel breve termine data la ridotta quota calorica che il paziente ingerisce. Le problematiche ovviamente risiedono nel fatto che non si tratta per nulla di un regime ben bilanciato soprattutto se seguito con i prodotti naturali e non con i sostituti dei pasti (31,32). Il vantaggio di utilizzare i prodotti sostitutivi è quello di avere la certezza di una composizione precisa e completa nei nutrienti ma ovviamente non si tratta di cibi palabili tanto quanto i prodotti naturali e quindi ovviamente va valutata l'accettabilità da parte del paziente che non deve passare in secondo piano a favore di un piano dietetico perfetto. La VLCD è consigliata per brevi periodi proprio per dare una spinta motivazionale al paziente e incoraggiarlo a cambiare le sue abitudini alimentari aggiungendo anche l'attività fisica per mantenere alta la percentuale della massa metabolicamente attiva. Un altro vantaggio della VLCD è che la buona quota proteica permette di non perdere massa muscolare durante il deficit calorico ma di preservarla a favore di un calo di quella grassa.

Infine la very low calory ketogenic diet. Anche qui dal punto di vista dei risultati, data la totale assenza o comunque l'importante riduzione della quota di carboidrati sia semplici che



complessi, i risultati sono molto soddisfacenti in particolar modo nelle prime settimane. Gli effetti positivi del processo di chetosi si individuano in (43, 44):

- Aumentata sensazione di sazietà data dalle proteine e dal cambiamento dell'assetto ormonale che induce senso di sazietà;
- Riduzione della lipogenesi e aumentata lipolisi;
- Aumentati costi energetici per la gluconeogenesi e l'effetto termico delle proteine.

Gli effetti negativi risiedono proprio nella mancanza dei carboidrati, soprattutto all'inizio i pazienti avvertono molto la stanchezza, può presentarsi stitichezza, infatti viene consigliato ai pazienti di bere almeno 1,5-2 litri di acqua al giorno e il cosiddetto respiro di Kussmaul dato da uno dei corpi chetonici, l'acetone, che è molto volatile e viene liberato tramite il respiro (43). Anche qui l'elevata quota di proteine è fondamentale per sostenere la massa muscolare evitando la degradazione del tessuto per fornire substrati per la gluconeogenesi (45) ma occorre tenere a mente che non si sta agendo nell'ottica di una corretta educazione alimentare quindi a seguito di un periodo di VLCKD è fondamentale reintrodurre i carboidrati in maniera graduale e cercando di promuovere un corretto stile di vita.

La possibilità di seguire tale dieta solo per periodi limitati risiede nel fatto che l'elevata quota proteica può determinare danni renali determinati dall'escrezione di quantitativi importanti di azoto a seguito del suo metabolismo, con aumento della pressione glomerulare e iperfiltrazione (43). Quindi è importante evidenziare che questo tipo di regime dietetico è da sconsigliare in caso di diabete mellito di tipo 1, durante la gravidanza e l'allattamento o nel caso di patologie renali o epatiche. Inoltre anche se l'azione della gluconeogenesi e della produzione di urea agiscono abbassando la pressione sanguigna, l'azione acidificante degli aminoacidi tende ad innalzarla soprattutto se si tratta di soggetti obesi o con patologie correlate all'obesità quindi anche le persone affette da problemi cardiaci non sono adatte a seguire tale dieta (43).

### 3.3 La figura del dietista nella gestione del paziente obeso

Come chiarito anche dagli standard SIO-ADI 2016-2017 e come riportato anche in precedenza l'unico modo per trattare correttamente un paziente obeso è proprio partendo dall'equipe multidisciplinare. Infatti come detto in precedenza l'obesità non è soltanto un accumulo di tessuto adiposo ma è una patologia che a lungo andare condiziona tutti gli aspetti della vita della persona e per questo necessita di essere valutata da più punti di vista. Quindi un'adeguata equipe multidisciplinare dovrebbe comprendere (2,3):

- **Medico specializzato nella gestione dell'obesità:** di solito le figure che più spesso vengono a contatto con questa realtà sono medici endocrinologi, diabetologi, dietologi o internisti;
- **Dietista:** il quale dovrebbe avere un'esperienza nel trattare con persone obese sia che siano affette da disturbi dell'alimentazione o meno;
- **Psicologo/Psichiatra:** queste due figure di solito lavorano assieme e hanno un ruolo importante nella valutazione del paziente con disturbi del comportamento alimentare che vorrebbero intraprendere la chirurgia bariatrica;
- **Infermiere:** figura quasi sempre presente sia nelle realtà pubbliche che private ed è anche quella che maggiormente si relaziona con il paziente e con i suoi bisogni.

Oltre a queste figure possono essere presenti anche il chirurgo bariatrico, il fisioterapista così come altri medici specializzati in altre discipline che forniscono il proprio consulto per valutare il paziente da più punti di vista. Ma volendo porre l'attenzione sulla figura del dietista occorre bene capire quali sono i suoi compiti. Come chiarito dal documento questa figura professionale dovrebbe avere non solo le conoscenze teoriche per poter affrontare la gestione dell'obesità in sé ma dovrebbe conoscere le comorbidità e le complicanze possibili annesse all'eccesso ponderale e quindi adattare ogni singolo piano dietetico a quella persona, in base anche alle sue preferenze e alle sue necessità.

Come chiarito anche dal profilo professionale, tra gli specifici atti di competenza viene chiarito che, il dietista: *“elabora, formula ed attua le diete prescritte dal medico e ne controlla l'accettabilità da parte del paziente”*. In questa punto viene riassunto un po' tutta l'attività svolta dal dietista che si dovrebbe articolare seguendo il Nutritional Care Process and Model (NCPM) per tutte le tipologie di pazienti (46).

Nel caso del paziente obeso ovviamente si dovrebbe procedere innanzitutto tramite la **Valutazione Nutrizionale**. La valutazione nutrizionale permette al dietista di capire qual è il punto di partenza in particolare viene effettuata la valutazione della composizione corporea e del bilancio energetico. La composizione corporea può essere valutata nella maniera più semplice tramite l'antropometria, quindi raccolta di peso, altezza, circonferenza vita e fianchi da cui si ricava il BMI e il rapporto Vita/Fianchi che ci dà subito l'idea dello stato del soggetto. Il BMI così come il peso però sono solo dei numeri non ci danno quindi idea di come sia composto il corpo quindi possono essere effettuati degli ulteriori esami strumentali che aiutano il dietista a capire quali sono i fabbisogni del soggetto e le sue eventuali problematiche collegate al peso. Infatti tramite due strumenti, **la calorimetria indiretta** e **la bioimpedenziometria** è possibile, rispettivamente, valutare il metabolismo basale a riposo e a digiuno e la composizione delle masse corporee in base allo stato di idratazione del soggetto. Un dietista esperto sa come effettuare questi esami ed interpretare i risultati per fornire un quadro più completo dal punto di vista nutrizionale. Durante la valutazione oltre all'anamnesi nutrizionale, possono essere sottoposti dei questionari di frequenza oppure la dietista può consegnare un diario alimentare da far compilare al paziente per avere più chiaro quali sono i suoi introiti.

Di seguito viene effettuata la **Diagnosi Nutrizionale**. Dopo aver raccolto tutti i dati necessari tramite il colloquio con il paziente, tramite gli esami strumentali, tramite gli esami biochimici effettuati o anche grazie a questionari di frequenza e diari alimentari si procede a individuare qual è il problema nutrizionale attraverso il formato P.E.S. (Problema, Eziologia, Sintomi): *“il problema nutrizionale è, correlato a, come evidenziato da”*. Tramite ciò è possibile identificare e descrivere uno specifico problema nutrizionale da risolvere tramite un approccio dietetico personalizzato. In questo caso molto spesso si tratta di malnutrizione intesa per eccesso o problematiche legate all'eccesso di peso accumulato nel corso di anni.

Successivamente abbiamo l'**Intervento Nutrizionale** che ha come obiettivo quello di risolvere il problema nutrizionale tenendo conto della valutazione effettuata in precedenza e del singolo paziente. Nel caso di un paziente obeso i regimi dietetici da adottare possono essere molteplici ma occorre tenere presente che ogni singolo paziente è diverso e ha fabbisogni diversi correlati anche alle comorbidità legate alla patologia stessa. Quindi, banalmente, non per tutti i pazienti è adatta una dieta ipocalorica semplice così come una

chetogena seguita con sostituti dei pasti. Nella scelta del regime dietetico occorre tenere conto anche del parere delle altre figure del team multidisciplinare, in particolare del medico dietologo. Parte integrante dell'intervento nutrizionale comprende anche l'educazione alimentare, il dietista infatti attraverso la dieta deve trasmettere i principi della corretta e sana alimentazione cosicché il paziente possa acquisire conoscenza in merito e imparare a fare le scelte alimentari più giuste. Dopo aver elaborato la dieta prescritta dal medico parte del compito del dietista è quella di spiegare il piano alimentare e quindi iniziare a correggere le abitudini alimentari scorrette accertandosi che il paziente abbia capito come seguire le indicazioni e assieme si programma il follow-up successivo per valutare l'andamento.

L'ultima fase è il **Monitoraggio e la Rivalutazione Nutrizionale**. Parte del compito di un buon dietista risiede non solo nell'elaborare un piano alimentare adatto alla singola persona ma anche revisionarlo qualora ci siano delle criticità. Durante la rivalutazione si prendono nuovamente le misure antropometriche fondamentali e si valuta quindi se c'è stato un miglioramento o se occorre effettuare i cambiamenti per una migliore compliance da parte del paziente.

Nei casi molto gravi cioè quando il soggetto ha un BMI al di sopra di 40 o  $>35$  e patologie concomitanti e i metodi meno invasivi si sono rivelati inefficaci, l'equipe assieme al paziente può decidere di optare per un intervento chirurgico di riduzione del peso e in quel caso il compito del dietista sta nell'inquadramento pre-operatorio, nel rieducare il paziente dopo l'operazione, nel counseling e nel follow-up (47).

## 4° CAPITOLO

### CAUSE SECONDARIE DI OBESITÀ

#### 4.1 Cause secondarie di obesità: **Sindrome di Cushing**

Come riportato nel capitolo 2.3 esistono sia cause primarie che secondarie di obesità. Tra le cause secondarie troviamo anche la Sindrome Cushing, patologia che è il risultato di una sovraesposizione cronica al cortisolo ed è caratterizzata da una serie di segni e sintomi clinici. Il morbo di Cushing invece non è altro che la sindrome di Cushing derivante da un'eccessiva produzione di ormone adenocorticotropo derivante da un adenoma ipofisario.

Le cause che portano la corteccia surrenalica a produrre più cortisolo del dovuto possono essere **ACTH- dipendenti o ACTH- indipendenti** (48). L'iperfunzione **ACTH-dipendente** può derivare da:

- Adenoma ipofisario ACTH-secernente;
- Tumore ectopico non ipofisario ACTH-secernente;
- Somministrazione di ormone adenocorticotropo dall'esterno.

L'iperfunzione ACTH-indipendente invece è causata dalla somministrazione di corticosteroidi o da un adenoma o carcinoma surrenalico secernente cortisolo oppure ad iperplasie micro/macro nodulari del surrene.

La Sindrome di Cushing data dall'eccessivo utilizzo di farmaci glucocorticoidi per via inalatoria, topica, rettale, orale o nelle formulazioni per la nutrizione parenterale è una delle possibilità più frequenti. La probabilità di sviluppare le complicanze e i sintomi caratteristici della sindrome è strettamente legata al tempo di esposizione ai farmaci, alla variabilità individuale e alla dose somministrata.

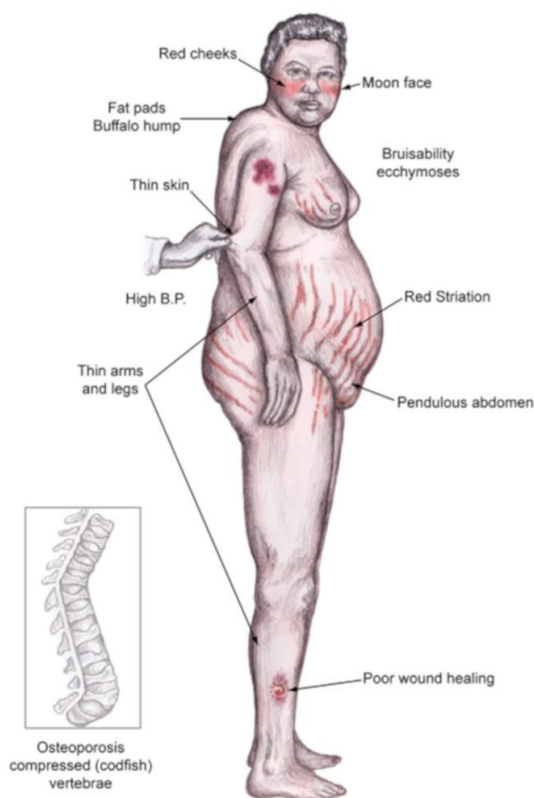
La diagnosi per la Sindrome di Cushing può essere effettuata tramite:

- Misurazione cortisolo libero urinario;
- Test di soppressione con Desametasone;
- Livelli di cortisolo sierico o di cortisolo salivare alla mezzanotte;
- Livelli sierici di ormone adrenocorticotropo; se rilevabile, test dinamici di stimolo.

È considerata una patologia abbastanza rara, si stima che l'incidenza sia di 2,4 per milione di persone e la sua prevalenza di 39,1 per milione e l'85 % dei casi sono riconducibili a disordini ACTH-dipendenti (49). Il primo a descriverla fu proprio il chirurgo americano Harvey Williams Cushing che la descrisse come:

*“Il paziente aveva una testa come un pomodoro su di un corpo come una patata, che ha quattro fiammiferi al posto degli arti”*

I sintomi associati all'elevata esposizione di cortisolo sono: ipertensione, obesità addominale ma con braccia e gambe sottili, le cosiddette strie rubre ossia smagliature rossastre della cute localizzate soprattutto sull'addome e sui fianchi legate anche all'aumento di peso, viso tondeggiante (definito “a luna”) e rosso, oltre che l'accumulo di grasso tra le spalle chiamato anche “gobba di bufalo”. Oltre a questi possono presentarsi osteoporosi, debolezza muscolare, assottigliamento della pelle correlato ad una alterata guarigione delle ferite.



(Figura 5)

I cambiamenti fisici sono il risultato dell'eccessiva presenza di cortisolo in circolo che determina cambiamenti metabolici come l'aumentato catabolismo proteico che a sua volta

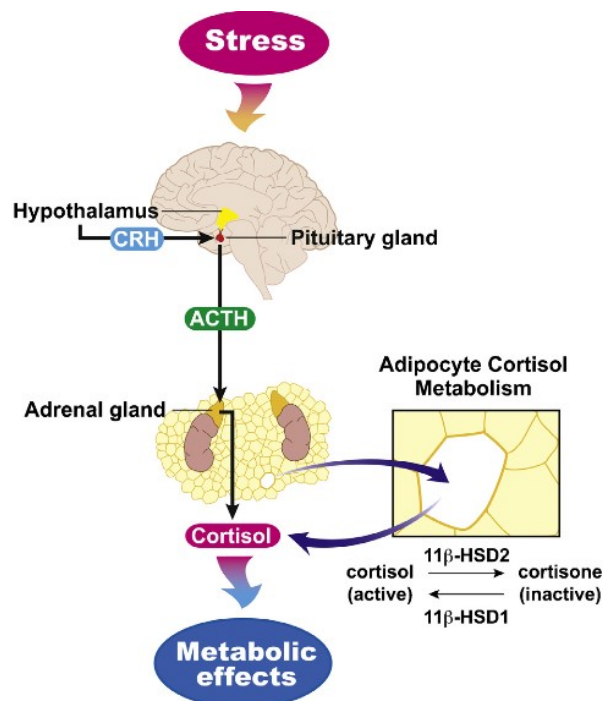
determina la perdita di massa muscolare, l'insulino-resistenza, alterato metabolismo glucidico dato da aumentata glicogenolisi epatica e gluconeogenesi e quindi anche iperglicemia che a lungo andare può portare a diabete mellito di tipo 2. La stanchezza è il risultato di un affaticamento a livello articolare per la deplezione del tessuto muscolare e osseo con possibilità di fratture. L'obesità, soprattutto se concentrata a livello addominale, è il fattore di rischio principale e come sempre porta con sé la maggior parte delle complicanze tra cui anche l'alterazione dell'asse gonadico; la sindrome di Cushing infatti può determinare perdita della libido e impotenza nell'uomo così come amenorrea e irsutismo nella donna.

Il trattamento di tale patologia è diverso a seconda del tipo di causa che determina l'ipercortisolismo quindi può essere sia di tipo medico che di tipo chirurgico e ovviamente parte integrante della terapia è proprio il trattamento delle comorbidità correlate all'eccesso di cortisolo (diabete, ipertensione, obesità, ipokaliemia, infezioni, dislipidemia e osteoporosi). Gran parte di queste comorbidità possono essere trattate anche attuando un cambiamento dal punto di vista prettamente dietetico così da favorire la terapia principale della patologia e diminuire le complicanze annesse.

## 4.2 Cortisolo in eccesso e obesità

Se dal punto di vista patologico il cortisolo in eccesso determina la Sindrome di Cushing con tutta la serie di sintomi correlati tra cui anche l'obesità, in generale anche in assenza di una patologia sottostante il cortisolo in eccesso porta molto spesso a condizioni di sovrappeso e obesità. Il legame tra l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e l'intake di cibo è indagato da diversi studi che cercano di fare chiarezza sul condizionamento che determina l'eccesso di cortisolo sulla scelta dei cibi.

La produzione di cortisolo è correlata non solo al fisiologico andamento circadiano ma risente anche di particolari condizioni come ad esempio lo stress prolungato. La presenza di un evento stressante determina un innalzamento del cortisolo il quale promuove la sintesi di glucosio a livello epatico, la mobilitazione degli acidi grassi dalle riserve degli adipociti e aumentato catabolismo proteico, oltre che favorire la resistenza all'insulina agevolando la produzione di adipochine e citochine pro-infiammatorie (53). Per promuovere una continua gluconeogenesi l'organismo necessita di piruvato che va a recuperare dagli aminoacidi glucogenici, da qui ovviamente deriva la deplezione del tessuto muscolare (così come avviene nel Cushing).



(Figura 6)



Il cortisolo a livello metabolico ha anche una grande affinità con il tessuto adiposo, infatti questo ormone stimola la maturazione dei precursori degli adipociti in adipociti maturi causando iperplasia, chiarendo quindi un'affinità tra le situazioni di stress prolungato e l'immagazzinamento di energia (51-53). I glucocorticoidi nel metabolismo dei lipidi hanno un'azione anti-lipolitica sugli adipociti mentre a livello del genoma l'esposizione a glucocorticoidi favorisce l'aumento della lipolisi dopo 48 ore di esposizione (53).

In particolare l'eccesso di cortisolo si correla ad un'obesità di tipo addominale, strettamente collegata all'intake di cibo (54), in particolare zuccheri semplici e grassi anche definiti "comfort food". Nei modelli animali infatti l'utilizzo di "cibi confortanti" in alcuni ratti rispetto ad altri che non ne consumavano permetteva una risposta migliore allo stress, determinato dal distacco dalla figura materna, con relativo abbassamento della secrezione di cortisolo (54), ciò portava inoltre ad una redistribuzione del deposito di grasso dal livello periferico ad un accumulo di grasso a livello mesenterico quindi centrale (54,55). Anche l'ipercortisolismo funzionale che si osserva in varie patologie come i disturbi dell'alimentazione, disturbi depressivi, obesità, sindrome dell'ovaio policistico, diabete mellito, alcolismo sembra associarsi ad alcune morbidità cardiovascolari. L'ipercortisolismo è correlato all'obesità addominale e in particolare c'è una relazione tra i valori salivari di cortisolo stress-correlati e la presenza di tessuto adiposo a livello addominale con tutte le complicanze metaboliche correlate (57).

Nonostante l'eccesso di un altro ormone, l'insulina, è risaputo porti un soggetto ad accumulare peso, uno studio del 2017 indaga come alcuni soggetti abbiano una diversa distribuzione del grasso non solo a livello viscerale ma anche e soprattutto attorno agli organi. L'ipotesi avanzata dallo studio è che l'iper-consumo di fruttosio, contenuto in molte bevande gassate e in alcune preparazioni dolciarie, poi metabolizzato dalle cellule adipose porti ad un aumento del cortisolo intracellulare per combattere l'infiammazione (55,56). In realtà l'aumento di tale ormone determina una mobilitazione degli acidi grassi dal compartimento sottocutaneo per andare a depositarsi a livello viscerale. Il deposito di tessuto adiposo a livello viscerale risulta essere uno dei fattori di rischio cardiovascolare più importanti come chiarito nei capitoli precedenti. Molto spesso i soggetti presi in considerazione per questa tipologia di studi sono donne in quanto risentono maggiormente delle condizioni di stress e biologicamente sono più soggette ad accumulare tessuto adiposo (58).

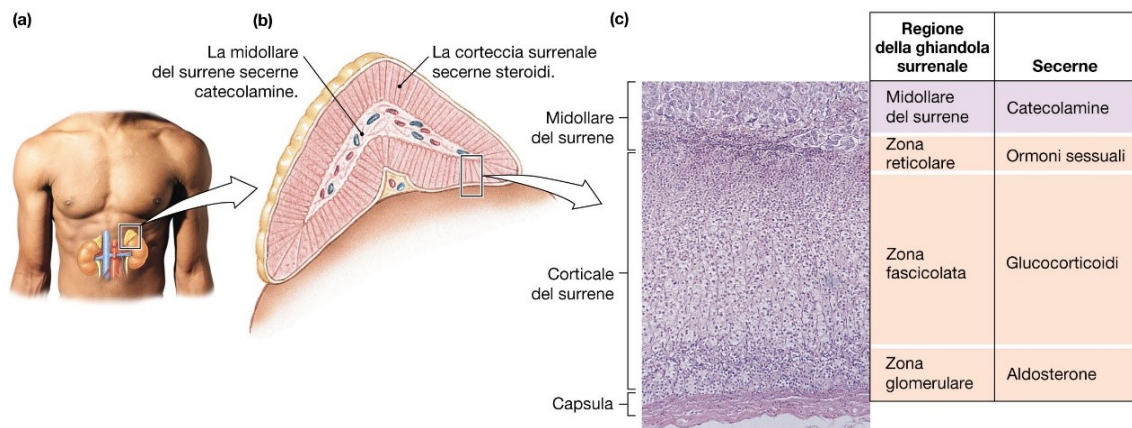
L'aumento del BMI correlato ad un aumento della secrezione di cortisolo è stato indagato anche in soggetti sani, infatti uno studio del Kings College di Londra del 2007 ha analizzato 71 donne sane sottoposte ad un evento stressante (semestre universitario), valutando il cortisolo salivare alla prima e alla 12esima settimana. Le donne con livelli di cortisolo più elevati erano le stesse che avevano riportato aumenti maggiori del BMI, confermando quindi la tendenza ad accumulare peso durante i periodi di stress (59).

## 5° CAPITOLO

### FISIOLOGIA DELLA SECREZIONE DEL CORTISOLO

#### 5.1 Che cos'è il cortisolo e qual è la sua secrezione fisiologica

Il cortisolo è un ormone che fa parte della famiglia dei glucocorticoidi ed è prodotto e secreto dalla zona fascicolata della corticale della ghiandola surrenale. Facendo parte della categoria degli ormoni steroidei così come gli ormoni sessuali e l'aldosterone, deriva dal **colesterolo** che attraverso due reazioni di idrossilazione viene convertito a 20,22-diidrossicolesterolo, il quale, mediante una reazione di riduzione è convertito a pregnenolone. A seguito di una ossidazione si ottiene il progesterone e da quest'ultimo mediante una idrossilazione si ottiene il cortisolo (60).



(Figura 7)

Il cortisolo assieme al corticosterone fa parte della famiglia dei glucocorticoidi così definiti per la loro capacità di influenzare il metabolismo glucidico dell'organismo. Il cortisolo è prodotto e secreto sotto lo stimolo dell'ormone ipofisiario adeno-corticotropo (ACTH) o corticotropina, la cui secrezione è regolata dall'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) prodotto dalle cellule neuroendocrine del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo. A seguito di stimoli ben precisi, i neuroni del nucleo paraventricolare rilasciano CRH nell'eminenza mediana dell'adenoipofisi e stimolano il rilascio della corticotropina e anche di altre sostanze come ad esempio le  $\beta$ -endorfine. L'azione del cortisolo è mediata dall'enzima 11 $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi (11HSD) che può presentarsi in due forme rispettivamente il 11HSD1, il quale converte il cortisone in cortisolo, e il 11HSD2 che

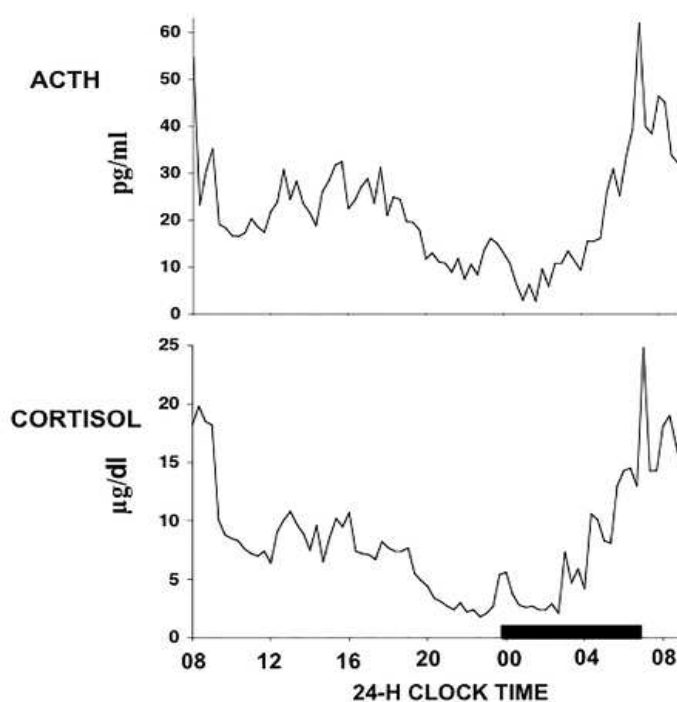
converte il cortisolo in cortisone (57,58). Normalmente la maggior parte del cortisolo, circa il 75-80 %, circola nel sangue legato alla **CBG** (*cortisol binding globulin* o globulina legante il cortisolo o trascortina), per un 10 % legato all'albumina e per un ulteriore 10 % è libero a livello ematico e questa è la frazione biologicamente attiva.

I valori di cortisolo ematico nelle 24 ore risentono di cambiamenti dettati da un ritmo cosiddetto **circadiano** (dal latino, circa diem, “*riguardante il giorno*”), il quale è caratterizzato da valori ematici bassi nelle ore serali e un innalzamento durante le prime ore del mattino che anticipano il risveglio. Nel 2017 la scoperta dei processi molecolari che regolano i ritmi circadiani è valsa a tre genetisti americani, Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young la vittoria del premio Nobel per la medicina. L'andamento dei glucocorticoidi, in particolare del cortisolo, in quanto il corticosterone negli umani è presente in misura nettamente inferiore, risulta essere il maggiore e più consistente ritmo circadiano all'interno dell'organismo. Come detto sopra il rilascio dei glucocorticoidi è un meccanismo regolato a livello ipotalamico dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con un meccanismo a feedback negativo o retroazione cioè a seguito della secrezione da parte delle ghiandole surrenali su stimolo ipotalamico, una volta che il cortisolo ha raggiunto i livelli ematici adeguati viene inibito lo stimolo principale. Ma non solo poiché i glucocorticoidi hanno in sé la capacità di influenzare l'andamento circadiano di altri organi periferici e anche di alcune zone del cervello.

In generale però esiste una zona del cervello, il **nucleo soprachiasmatico (SCN)** che funge da orologio biologico per tutti gli organi e quindi svolge la funzione di **pacemaker endogeno**. La presenza di un pacemaker a livello del SCN in realtà non esclude la presenza di molti altri orologi secondari non solo in altre regioni cerebrali ma anche nella maggior parte degli organi e delle ghiandole endocrine. Il significato clinico e funzionale del ritmo circadiano dei glucocorticoidi è molto importante nella fisiologia: il SCN è influenzato da un timer esogeno importante, il ritmo luce/buio ma anche dal timing dell'intake di cibo e i momenti di digiuno influenzano in maniera rilevante l'andamento circadiano (61). I recettori dei glucocorticoidi sono presenti un po' in tutte le aree dell'organismo, dal cervello ai tessuti periferici, alle ghiandole e il ritmo di rilascio dei glucocorticoidi è visto come il segnale interno più importante per la regolazione del sistema circadiano. Infatti un disallineamento nei livelli di glucocorticoidi nelle 24 ore può portare a conseguenze avverse per la salute

soprattutto in quei pazienti che hanno problematiche correlate alla produzione di cortisolo sia in eccesso che in difetto.

Normalmente la secrezione di glucocorticoidi è caratterizzata sia da un ritmo circadiano che da oscillazioni definite ultradiane cioè, un periodo ricorrente all'interno di un ritmo circadiano, di 60-90 minuti. Come riportato sopra l'SCN stimola il rilascio di CRH che a sua volta agisce sulla corticotropina stimolando la ghiandola surrenale a produrre e rilasciare cortisolo. Nella corticale infatti un meccanismo intrinseco di oscillazione circadiana permette la fisiologica risposta della ghiandola all'ACTH solo in alcuni determinati momenti. Nell'uomo l'andamento circadiano della corticotropina e del cortisolo sono quasi sovrapponibili, con livelli molto elevati al mattino presto che tendono a scendere durante la giornata, diventando minimi attorno a mezzanotte e innalzandosi nuovamente durante le prime ore del mattino (61) (*Figura 7*).



(*Figura 8*)

Sono numerosi gli organi che risentono del ritmo circadiano principale ma che hanno un orologio proprio e che esprimono anch'essi i recettori per i glucocorticoidi e tra questi, il fegato regola la glicemia a digiuno e la clearance del glucosio, le cellule beta-pancreatiche regolano ovviamente la secrezione di insulina e la risposta determinata dal glucosio, il

tessuto muscolare scheletrico regola l'uptake di glucosio e il metabolismo e l'orologio del tessuto adiposo regola la mobilitazione dei lipidi e il loro immagazzinamento.

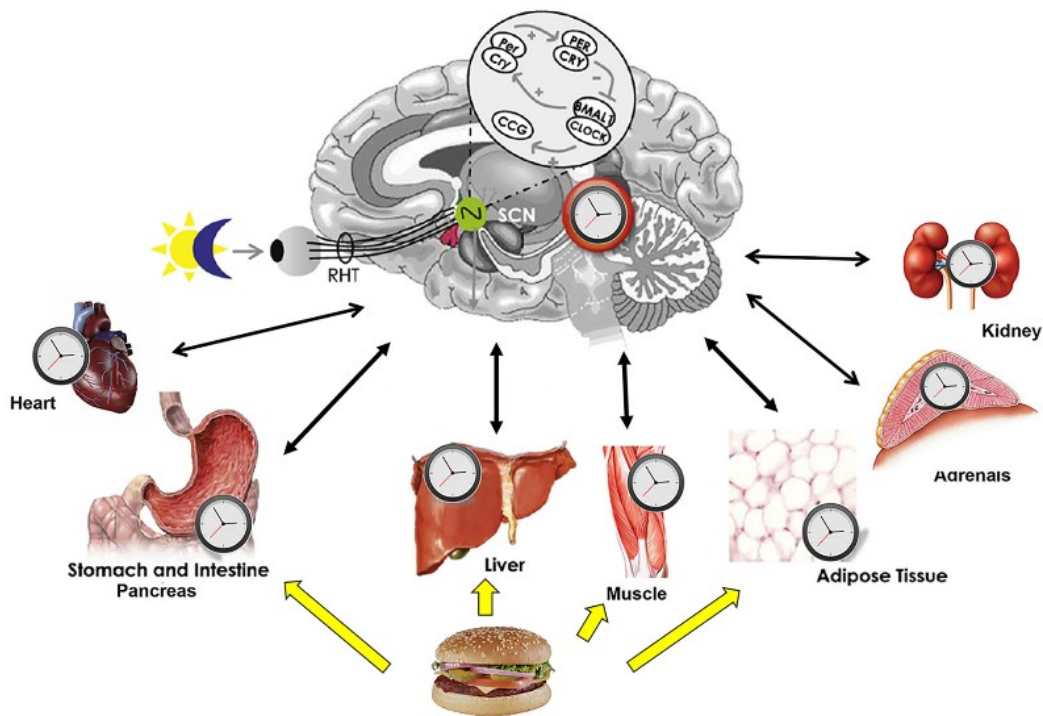
Oltre allo stimolo dato dalla luce che è regolato tramite la retina e alle sue proiezioni ipotalamiche verso l'orologio del SCN, il quale fa repentinamente aumentare il cortisolo durante le prime ore del mattino, anche il timing dell'intake di cibo tende a far aumentare il cortisolo, infatti in presenza di pasti ricchi in carboidrati l'organismo risponde effettuando degli innalzamenti del cortisolo plasmatico ma che sono comunque sovrapponibili al ritmo generale. Nei modelli animali così come negli umani si è visto che altri elementi influenzano il ritmo del cortisolo sia fisiologici che patologici, tra i fisiologici:

- L'attività fisica, vista come stressor positivo può determinare un aumentato stimolo a livello surrenale a produrre cortisolo;
- L'esposizione a diverse tipologie di stress può determinare inizialmente un innalzamento dei livelli di cortisolo come risposta fisiologica e positiva di gestione della situazione ma se i livelli di cortisolo rimangono alti a lungo può verificarsi immunosoppressione, deficit di memoria, obesità centrale, problemi cardio-metabolici e riproduttivi;

Tra i meccanismi patologici che influenzano l'andamento dei glucocorticoidi invece possiamo avere i disturbi dell'alimentazione come anoressia e bulimia nervosa, binge eating disorder e night eating disorder, depressione maggiore, disturbi del sonno e anche tutte le patologie che nella loro terapia prevedono l'utilizzo di glucocorticoidi possono alterare il ritmo circadiano così come l'insufficienza surrenalica e la sindrome di Cushing citata precedentemente.

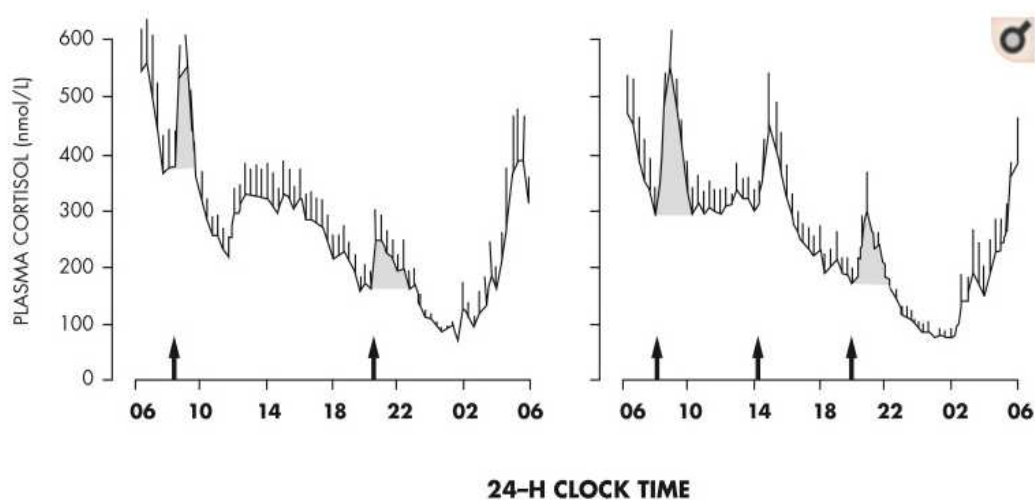
## 5.2 Il cortisolo e l'intake di cibo

Come riportato nel capitolo precedente i glucocorticoidi sono definiti tali per la loro capacità di influenzare il metabolismo glucidico dell'organismo. Il metabolismo del glucosio è qualcosa di finemente regolato, affinché sia mantenuta una corretta omeostasi e tutti i tessuti ricevano il corretto nutrimento. Parte del lavoro del dietista consiste proprio nel saper fornire e adeguare i fabbisogni di ognuno alle linee guida della corretta alimentazione e nutrizione. L'intake di cibo ha quindi uno stretto legame con l'andamento del cortisolo influenzato non solo dal glucosio ma anche dal consumo di proteine e lipidi. Sono numerosi infatti gli studi che hanno cercato di interpretare la relazione tra questi due aspetti per capire come l'uno influenza l'altro e viceversa. Il nucleo soprachiasmatico in quanto pacemaker principale coordina tutti i restanti orologi endogeni ma come riportato in precedenza risente di stimoli quali il cibo che possono anche disallineare gli orologi periferici rispetto al centrale (*Figura 8*) (61).



(Figura 9)

Come riportato precedentemente il momento del pasto determina un innalzamento dei valori di cortisolo ematici pur mantenendo il profilo generale dell'andamento e senza che ci sia una deregolazione del ritmo dei glucocorticoidi rispetto al pacemaker centrale. Tale concetto è espresso in maniera lampante da un grafico presentato all'interno di un trial randomizzato del 1992 il quale indagava la risposta del glucosio e dell'insulina ai pasti e quindi anche l'andamento del cortisolo in 8 soggetti sani effettuando prelievi ematici ogni 20 minuti per valutare l'andamento del cortisolo a seguito di due o tre pasti con la stessa quantità di carboidrati (*Figura 9*) (62).



(*Figura 10*)

L'intake di cibo rappresenta quindi un fattore di sincronizzazione degli orologi periferici ma quando tale apporto è limitato può esserci una desincronizzazione tra questi ultimi e il pacemaker a livello del SCN. Infatti nei modelli animali si è rilevato che fornire un solo pasto composto da una quota calorica non sufficiente determina una sincronizzazione dei ritmi in base a quel momento con aumento della motilità gastrica, aumento della temperatura, dell'attività enzimatica e anche del cortisolo plasmatico. Ciò è definito come un'attività anticipatoria del cibo (*Food Anticipatory Activity, FAA*) e risulta essere indipendente rispetto all'attività del pacemaker centrale in quanto si è visto che rimane anche negli animali con lesioni al SCN (62-64). L'idea che negli animali sia presente un'attività anticipatoria del cibo pone gli studiosi nell'ottica di postulare l'esistenza di un'oscillazione della sincronizzazione dell'intake di cibo (*Food-Entrainable Oscillatory, FEO*) la cui attività, come detto sopra, persiste anche in animali con lesioni al SCN. Considerando che gli animali



sono abituati ad alimentarsi *ad libitum* e non distinguendo tre pasti principali come avviene per gli esseri umani, questo fa in modo di ritardare l'espressione del gene che conferisce la ritmicità al tessuto adiposo bianco, al cuore e al fegato mentre nei topi che venivano nutriti in determinati momenti, in particolare quando veniva fornito un pasto dopo un lungo periodo di digiuno si otteneva una sincronizzazione importante dei tessuti periferici (63,64).

Nell'uomo non sono stati effettuati studi di questo genere ma è risaputo che la maggior parte delle persone tende a distinguere tre pasti principali all'interno di 24 ore più eventualmente due spuntini mantenendo così una ritmicità circadiana. Ma in realtà dato il cambiamento della società odierna in termini di orari lavorativi, impegni sociali e non, viaggi e studio si tende a ridurre sempre di più il tempo di digiuno tra il pasto serale e la colazione del giorno seguente determinando delle conseguenze non solo a livello metabolico di utilizzazione dei nutrienti introdotti ma anche di deregolazione della domanda di questi ultimi. Infatti a livello metabolico la capacità di metabolizzare il glucosio è massima al mattino a seguito del risveglio, infatti si necessita di carboidrati sia semplici che complessi così come di proteine per sopperire al digiuno notturno. Durante la giornata questa capacità va via via diminuendo fino ad essere minima di sera, anche per questo durante la cena non si dovrebbero consumare quantità eccessive di carboidrati (63). Questo cambiamento sembra non dipendere dal cambiamento degli ormoni a livello gastro-intestinale ma da una diversa utilizzazione del glucosio con alterata sensibilità all'insulina che è massima di mattina e tende a diminuire durante il giorno (64). In uno studio inglese del 2018 è stata comparata una dieta a basso indice glicemico contro una ad alto indice glicemico su un campione di 12 donne sane per verificare la risposta del cortisolo e del testosterone. I risultati dello studio riportano un piccolo ma significativo aumento del cortisolo salivare a seguito di una dieta ad alto indice glicemico con livelli di testosterone più alti durante la dieta a basso indice glicemico (65). È risaputo che più che i singoli nutrienti, ciò che influenza la risposta post-prandiale dei glucocorticoidi è l'associazione di più macronutrienti (64,66,67) anche se si è visto che un pasto ricco in proteine ha un effetto più importante sulla secrezione di glucocorticoidi per prevenire una risposta antigenica determinata dai nutrienti contenuti nel cibo (68).

In uno studio randomizzato del 2019 viene indagata la possibilità che ci possano essere delle variazioni nel valore dei glucocorticoidi salivari a seguito di un pasto ricco di colesterolo rispetto ad un pasto scarso in colesterolo. Otto uomini e otto donne sono stati reclutati nello

studio e sottoposti a un pasto ricco in colesterolo o ad un pasto scarso nel contenuto di colesterolo, sono stati raccolti campioni di saliva e urina ogni giorno nei tre giorni dello studio ed è stato somministrato anche un diario alimentare da cui poi è stato dedotto l'intake calorico dei tre giorni. L'ipotesi iniziale era che lo stress ossidativo causato dall'alimentazione, in particolare l'aumento post-prandiale di tali markers possa influenzare anche quello del cortisolo infatti sia la steroidogenesi che il metabolismo degli steroidi è influenzato dal potenziale ossidativo e dalla perossidazione lipidica. Da questo studio è emerso che per quanto ci sia un rapporto cortisolo/cortisone più elevato nelle femmine che nei maschi e una risposta più significativa a seguito dei pasti ricchi in colesterolo, pasti ricchi o scarsi in colesterolo non influenzano in maniera diversa il cortisolo (66).

Un altro studio molto recente, ha indagato l'intake di cibo a seguito di un periodo di digiuno. Infatti si è ipotizzato che il digiuno potesse avere un ruolo nella quantità di cibo ingerita anche dopo una parziale compensazione tramite l'utilizzo di glucosio per via orale. I soggetti sono stati divisi in due gruppi e i risultati dimostrano che c'è una differenza nell'intake di cibo tra chi ha effettuato il digiuno e chi no ma le percentuali di macronutrienti ingeriti sono le stesse.

## CAPITOLO 6

### INTERVENTO SPERIMENTALE

#### 6.1 Scopo dello studio

I rapporti esistenti tra l'obesità e le sue complicanze croniche, la secrezione di cortisolo e il cibo, lo scopo dello studio è proprio cercare di collegare questi due fenomeni. Nelle persone obese molto spesso si verificano comportamenti scorretti nell'organizzazione dei pasti nel corso della giornata, infatti si rileva di frequente una carenza di prima colazione o comunque una colazione nutrizionalmente non adeguata oppure carenza ai pasti principali di alimenti fondamentali come frutta, verdura e cereali integrali. Ciò a lungo andare può determinare un aumento di peso che può influenzare tutto l'assetto dell'organismo da quello metabolico a quello ormonale: uno squilibrio dell'andamento del cortisolo non solo può favorire l'instaurarsi di un quadro di obesità ma può essere esso stesso condizionato dalle abitudini alimentari scorrette.

Questo studio si pone proprio con l'idea di valutare come cambia la secrezione di cortisolo quando si interviene con una correzione delle abitudini alimentari tramite una dieta ideata sulle esigenze del paziente. Sono stati reclutati dei pazienti e sono stati divisi in due gruppi, ad entrambi i componenti dei gruppi è stata fornita la dieta e una volta al mese per tre mesi hanno effettuato una misurazione del cortisolo salivare alle ore 8 e alle ore 23 ma solo ai componenti di uno dei due gruppi è stato chiesto di anticipare di un'ora l'orario abituale della cena per rilevare se ci sono delle differenze nei valori del cortisolo aumentando il periodo di digiuno tra la cena e la colazione del giorno seguente per un periodo di tre mesi. L'obiettivo sarebbe quello di valutare non solo se ci sono dei miglioramenti nei valori del cortisolo ma anche se un certo tipo di dieta favorisce il calo di peso cercando di ristabilire le corrette abitudini alimentari.

## **6.2 Reclutamento dei pazienti**

In questo studio sono stati arruolati 13 pazienti di cui 10 donne e 3 uomini suddivisi in due gruppi, il gruppo A dei controlli e il gruppo B dei casi che hanno modificato l'orario dei pasti. Il gruppo A era composto da 7 persone (di cui 5 donne e 2 uomini) mentre il gruppo B era composto da 6 persone (di cui 5 donne e 1 uomo). Le persone erano tutti pazienti che afferivano o al reparto di Endocrinologia e Malattie del metabolismo o al reparto di Dietetica e Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona.

I pazienti che sono stati reclutati all'interno dello studio sono tutti pazienti obesi quindi con un BMI al di sopra di  $30 \text{ kg/m}^2$ . È stata quindi elaborata, consegnata e spiegata loro una dieta personalizzata in base alle esigenze. Al reclutamento è stato chiesto loro se erano favorevoli ad effettuare una prova del cortisolo salivare una volta al mese per tre mesi e quindi di presentarsi con questa frequenza alla SOD di Dietetica e Nutrizione Clinica per la rilevazione non solo dei parametri antropometrici come peso, altezza, circonferenza ombelicale e circonferenza trocanterica ma anche per una valutazione della composizione corporea effettuata tramite il Bioimpedenziometro Akern in dotazione dalla SOD di Dietetica e Nutrizione Clinica. I pazienti in questione erano tutti seguiti non solo dalla SOD di Endocrinologia e Malattie del metabolismo ma anche dal punto di vista dietetico erano e sono tuttora pazienti della SOD di Dietetica e Nutrizione Clinica.

### 6.3 Materiali e Metodi

Per questo lavoro di tesi sono stati utilizzati i seguenti strumenti:

- Provette per la misurazione del cortisolo salivare;
- Bilancia e altimetro per la valutazione del peso e dell'altezza;
- Metro per la valutazione delle circonferenze corporee;
- Bioimpedenziometro Akern;
- Tabelle di composizione degli alimenti INRAN;
- File di lavoro Excel.

Al reclutamento i pazienti sono stati sottoposti all'anamnesi nutrizionale in cui è stato chiesto al paziente cosa mangiasse abitualmente in una giornata tipo e con quali frequenze ruotasse i secondi piatti durante la settimana. Successivamente gli intake registrati dall'anamnesi sono stati calcolati tramite le Tabelle di Composizione degli Alimenti dell'INRAN e sono stati riportati in un foglio excel e divisi nei tre macronutrienti principali.

Gruppo A	Anamnesi nutrizionale			
	Kcal	% Proteine	% Lipidi	% Glucidi
A	1590,5	24	28	48
A	1438	30	47	22,3
A	2792,4	18	26	56
A	1957,3	16	26	58
A	1768,5	16	21	63
A	2720	16,8	26,9	56,28
A	1779,1	16,1	50	33,9
Gruppo B				
B	1897,6	27,1	29,5	44,26
B	1715,5	20	30	50
B	2773,5	15,5	24,7	59,8
B	1596,3	16,3	20,6	63
B	1763,6	18	30	52,2
B	1505,2	16,7	31,5	52

(Tabella 3)

La dieta è stata elaborata in base alle esigenze di ogni singolo paziente, ciò significa che si è tentato di mantenere per quanto possibile le abitudini alimentari correggendo le porzioni, ripristinando una corretta distribuzione dei pasti all'interno della giornata fermo restando le Linee Guida per una sana alimentazione per la popolazione italiana. Pur necessitando di intake calorici diversi, in ogni dieta si è cercato di seguire la capacità dell'organismo di metabolizzare il glucosio, di conseguenza il pasto serale era meno ricco di carboidrati

semplici pur mantenendo una buona quota di carboidrati complessi dati ad esempio dal pane, normale o di tipo integrale. Di seguito viene riportata la tabella riassuntiva dell'intake calorico di una dieta suddivisa nei tre macronutrienti principali

<b>Gruppo A</b>	<b>Kcal</b>	<b>% Proteine</b>	<b>% Lipidi</b>	<b>% Glucidi</b>
A	1000	26	24	50
A	1000	26	55	18
A	1000	22,9	28,1	48,8
A	1000	26	55	18
A	1574	24	23	53
A	1400	16,7	27,4	55,5
A	1400	22	24	54
<b>Gruppo B</b>				
B	1200	22	26	52
B	1400	22	24	54
B	1000	24	30	46
B	1200	20	25	55
B	1400	24	28	52
B	1000	25	28	53

(Tabella 4)

L'importanza della suddivisione in 3-5 pasti ci ha permesso di mantenere un buon controllo dell'andamento del peso nel corso dello studio, in particolare nel gruppo B nel quale è stato anticipato di un'ora l'orario del pasto serale. Durante l'anamnesi nutrizionale infatti è stato chiesto a quale ora abitualmente cenavano e quindi è stato stabilito un nuovo orario che potesse permettere di mantenere un digiuno più prolungato e che ovviamente andasse incontro anche alle abitudini del paziente (Tabella 5).

	<b>Genere</b>	<b>Colazione</b>	<b>Spuntino</b>	<b>Pranzo</b>	<b>Spuntino</b>	<b>Cena</b>
<b>Gruppo A</b>						
A	F	08:00	10:30	13:00	16:30	20:30
A	F	07:30	/	13:00	/	20:00
A	F	08:00	10:30	13:30	16:30	20:00
A	M	08:00	/	13:00	/	20:00
A	M	07:30	/	13:30	16:00	21:00
A	F	08:00	10:00	12:30	16:00	20:00
A	F	07:30	11	14:00	17:00	21:00
<b>Gruppo B</b>						
B	F	<b>08:00</b>	10:30	13:00	16:00	<b>19:30</b>
B	F	<b>08:00</b>	10:30	13:00	16:30	<b>19:30</b>
B	M	<b>08:00</b>	10:30	13:00	16:00	<b>19:00</b>
B	F	<b>08:00</b>	10:30	13:00	16:30	<b>19:00</b>
B	F	<b>08:00</b>	10:30	13:00	16:00	<b>19:30</b>
B	F	<b>08:00</b>		12:30		<b>19:30</b>

Nella tabella 5 sono riportati gli orari in cui i pazienti effettuano i pasti in particolare sono evidenziati gli orari della colazione e della cena del gruppo B che dovevano mantenere un certo ritmo per permettere di valutare al meglio l'andamento del cortisolo ogni tre mesi. In generale la compliance alla dieta e ai controlli è stata molto buona, i pazienti hanno risposto bene al cambio delle abitudini alimentari e qualora durante i tre mesi si registrasse una non corretta aderenza si è discusso con il paziente per trovare un compromesso ed eventualmente correggere la dieta proposta all'inizio.

Al momento di compilare la cartella nutrizionale sono state raccolte le misure antropometriche di interesse (peso, altezza, circonferenza ombelicale e trocanterica) ed è stato effettuato un esame bioimpedenziometrico al tempo 0 (T0) quindi al momento del reclutamento. Sono state consegnate inoltre le provette per la prova del cortisolo ed è stato spiegato al paziente che il test doveva essere effettuato alle ore 8 della mattina a digiuno prima di prendere qualsiasi altro tipo di farmaco, nel caso ne avessero, e alle ore 23 prima di lavarsi i denti. Il fumo era sconsigliato.

Ad ogni controllo (T1, T2, T3) sono state nuovamente registrate le misure antropometriche ed è stato effettuato un altro esame bioimpedenziometrico che aiuta a capire come sono cambiate le masse in quel periodo e se l'eventuale calo di peso riferito dal paziente riguardava la massa grassa o la massa magra, se c'era ritenzione di liquidi oppure se il soggetto era disidratato, inoltre venivano fornite le provette per il test del mese successivo così via per i mesi seguenti. Dall'esame della BIA al T0, T1, T2, T3 sono stati estrapolati e riportati in un file Excel, i parametri più utili ai fini di valutare l'andamento del paziente e sono:

- Massa Grassa (*Fat Mass*, FM, in inglese) misurata in  $\text{kg/m}^2$ ;
- Massa Magra (*Free Fat Mass*, FFM) misurata in  $\text{kg/m}^2$ ;
- Acqua Totale (*Total Water*, TW) misurata in litri;
- Acqua Extracellulare (*Extra Cellular Water*, ECW) misurata in litri;
- Acqua Intracellulare (*Intra Cellular Water*, ICW) misurata in litri.

Inoltre è stata elaborata anche un'altra tabella in Excel con i valori del cortisolo per ogni paziente dei due gruppi al tempo T0, T1, T2, T3.

Gruppo A	T0 ore 8	T0 ore 23	T1 ore 8	T1 ore 23	T2 ore 8	T2 ore 23	T3 ore 8	T3 ore 23
A	0,561	4,67			0,682	0,175	0,246	0,743
A	0,841	0,966	0,791	0,112	0,76	0,186	0,69	0,027
A	0,195	7,2	0,11	3,88	0,328	0,103		
A			0,402	2,27	4,71	2,67		
A			1,18	0,164	0,996	0,087	0,793	0,084
A	0,851	0,247	4,72	8,53	1,2	0,409	0,918	0,205
A	0,438	0,287	0,191	0,277	1,13	0,203		
<b>Gruppo B</b>								
B			1,27	0,119	0,482	0,051	0,462	0,065
B	0,45	0,045	1,07	0,062	0,812	0,069	1,39	0,07
B	0,97	0,07	0,537	0,731	0,765	0,216	0,71	0,046
B	0,76	0,267	0,576	0,205	0,968	0,184	0,95	0,273
B	0,678	0,119	0,455	0,157	0,854	1,3		
B	0,686	0,055	0,396	0,05	0,319	0,03	0,342	0,046

(Tabella 6)

### Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard (SD). Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per verificare la distribuzione normale delle variabili quantitative. Sulla base di tale distribuzione, il confronto di variabili continue tra 2 gruppi è stato effettuato mediante Test t di Student (distribuzione normale) o Test Mann-Whitney (distribuzione non normale). Analogamente, il confronto di variabili continue tra più gruppi ( $> 2$ ) è stato effettuato utilizzando il test ANOVA come test parametrico o il Kruskal-Wallis come test non-parametrico.

Il confronto tra i valori che la stessa variabile ha assunto in due distinte misurazioni è stato effettuato mediante test t per campioni appaiati.

Il test chi quadro ( $\chi^2$ ) o il test esatto di Fisher (se appropriato) sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche (qualitative).

Per le analisi di correlazione lineare sono stati utilizzati il coefficiente di regressione  $\beta$  ed il coefficiente non parametrico Rho ( $\rho$ ) di Spearman.

La variazione  $\Delta$  assoluta delle variabili in studio dalla valutazione basale (T0) alle valutazioni mensili successive (T1, T2 e T3) è stata calcolata mediante sottrazione del valore della variabile alla misurazione meno recente dal valore della stessa variabile alla misurazione più recente.

La significatività statistica è stata posta a  $p < 0,05$ .

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS versione 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).



#### 6.4 Analisi dei dati e risultati

Dall'analisi dei dati raccolti durante il controllo dietetico è emerso che i pazienti avevano un'età media di 49,2 anni e in particolare l'età media del gruppo A era di 45,3 anni mentre nel gruppo B era di 53,8, senza una significatività statisticamente significativa tra i due gruppi. Il peso medio nel corso dei tre mesi di correzione di abitudini alimentari tramite terapia dietetica si è ridotto in media -5,86 kg (Tabella5). Il peso in T0 era sovrapponibile tra i due gruppi A ( $102,1 \pm 24,6$  kg) e B ( $117,0 \pm 12,5$ );  $p=0,19$ . Da T0 a T3, considerando l'intero campione il peso è sceso significativamente da  $109,0 \pm 20,6$  kg a  $102,9 \pm 16,8$  kg ( $p=0,002$ ), con correlazione significativa tra peso in T0 e in T3 ( $r=0,97$   $p=0,00$ ). La variazione del peso da T0 e T3 è significativa in B (calo di -8,62Kg e peso in T3  $98,4 \pm 20,8$  kg;  $p=0,01$ ) ma non nel gruppo A (calo di -3,47 Kg con peso in T3  $108,2 \pm 9,9$  kg;  $p=0,10$ ). correlazione tra peso in T0 e in T3: per A  $r=0,99$   $p=0,00$ , per B  $r=0,90$   $p=0,01$ .

Gruppo	Peso T0	Peso T3	$\Delta$ T3-T0
A	91,1	90,2	-0,9
A	120,7	115,3	-5,4
A	92,7	93,8	1,1
A	133,6	128,5	-5,1
A	126	112,8	-13,2
A	74,3	73,2	-1,1
A	76	76,3	0,3
B	116,6	104,2	-12,4
B	101,3	97,5	-3,8
B	124,7	109,3	-15,4
B	131,2	124,8	-6,4
B	102,7	100,4	-2,3
B	124,6	113	-11,6

(Tabella 7): Variazioni del peso tra inizio (T0) e dopo tre mesi di variazioni dietetico/comportamentali (T3)

Di conseguenza al peso anche il BMI è sceso con una media di -2,03 punti, in particolare nel gruppo A ha perso in media -1,15 punti mentre il gruppo B, -3,06 punti di BMI (Tabella 6)

Gruppo	BMI	BMI T1	BMI T2	BMI T3	$\Delta$ T3-T0
A	39,4	38,6	39	39	-0,4
A	48,4	46,1	45,9	46,2	-2,2
A	36,2	36,2	36,3	36,6	0,4

A	43,6	42,1	41,9	41,9	-1,7
A	36,1	33,3	32,5	32,3	-3,8
A	33	32	32,4	32,5	-0,5
A	32,5	32,4	32,3	32,6	0,1
B	47,4	45,2	43,6	42,3	-5,1
B	37,2	36,5	36	35,8	-1,4
B	36,8	33,6	32,7	32,3	-4,5
B	48,8	46	46,3	46,4	-2,4
B	35,5	35,2	34,9	34,7	-0,8
B	44,2	42,7	40,8	40	-4,2

(Tabella 8): Variazioni del BMI tra inizio (T0) e dopo tre mesi di variazioni dietetico/comportamentali (T3)

Il calo di peso è correlato anche ad una perdita di cm alla circonferenza ombelicale infatti i pazienti hanno perso in media -4,07 cm e in particolare, -2,07 cm nel gruppo A e -6,41 cm nel gruppo B ( $p < 0,05$ ). (Tabella 7).

Gruppo	C.Omb T0	C.Omb.T1	C.Omb.T2	C.Omb.T3	$\Delta T3-T0$
A	111	118	118	118	7
A	130	129	124	120	-10
A	121	120	121	122	1
A	146	141	144	144	-2
A	120	116	112,5	110,5	-9,5
A	124	124	124	124	0
A	106	104	104	105	-1
B	140,5	137	135	135	-5,5
B	115	115	107	105	-10
B	129	128	127	124	-5
B	147	143	143	143	-4
B	115	115	115	115	0
B	145	137	136	131	-14

(Tabella 9): Variazioni della Circonferenza ombelicale tra inizio (T0) e dopo tre mesi di variazioni dietetico/comportamentali (T3)

Mentre per quanto riguarda la circonferenza trocanterica i pazienti del gruppo A hanno perso in media -3,14 cm mentre quelli del gruppo B -2,75 cm. Il rapporto Vita/Fianchi (Waist Hip ratio, WHR) è sceso da 0,97 al T0 a 0,96 al T3.

All'esame della BIA è emerso inoltre che al T0 i pazienti avevano in media 50,7 kg/m<sup>2</sup> di massa grassa e che al T3 avevano perso in media -6,95 kg/m<sup>2</sup> di massa grassa, in particolare il gruppo A ha perso in media -7,84 kg/m<sup>2</sup> mentre il gruppo B ha perso in media -5,91 kg/m<sup>2</sup> (p>0,05).

Gruppo	FM (Kg) T0	FM T1	FM T2	FM T3	Δ T3-T0
A	44,4	41,3	39,7	38,6	-5,8
A	64,9	52,2	53,5	59,2	-5,7
A	43,2	38,4	37,4	35	-8,2
A	63,3	52,4	45,5	45,5	-17,8
A	50	38,6	39,6	38,1	-11,9
A	29,8	24,9	25,2	25,5	-4,3
A	32,4	30,1	29,6	31,2	-1,2
B	62,2	58	52,2	55	-7,2
B	42,7	35,8	38,4	40,5	-2,2
B	52,9	43,2	43,5	42,6	-10,3
B	67	66,7	62,6	62,8	-4,2
B	42,9	38,6	40	42,6	-0,3
B	64	59,5	57,9	52,7	-11,3

(Tabella 10): Variazioni della Massa Grassa alla BIA tra inizio (T0) e dopo tre mesi di variazioni dietetico/comportamentali (T3)

Mentre per quanto riguarda la massa magra, è importante ricordare che nel caso di soggetti obesi effettuare un regime dietetico più serrato rispetto all'abituale in mancanza di attività fisica a sostegno può favorire la perdita di massa magra. In questo caso i pazienti al T0 avevano una massa magra media di 58,13 kg/m<sup>2</sup> e al T3 avevano acquisito 1,09 kg/m<sup>2</sup>. In particolare il gruppo A aveva acquisito circa 4,37 kg/m<sup>2</sup>, mentre il gruppo B invece aveva perso -2,73 kg/m<sup>2</sup>.

Gruppo	FFM (kg)T0	FFM T1	FFM T2	FFM T3	Δ T3-T0
A	46,7	48	50,3	51,6	4,9
A	55,8	62,8	61	56,1	0,3
A	49,5	54,2	55,5	58,8	9,3
A	70,3	76,5	83	83	12,7
A	76	77,8	74,1	74,7	-1,3
A	44,5	47,8	47,8	47,7	3,2
A	43,6	45,7	46	45,1	1,5
B	54,4	53,3	55,3	49,2	-5,2
B	58,6	63,5	59,6	57	-1,6

<b>B</b>	71,8	70,5	65,8	66,7	-5,1
<b>B</b>	64,2	56,7	61,8	62	-2,2
<b>B</b>	59,8	63,1	60,8	57,8	-2
<b>B</b>	60,6	60,9	57,3	60,3	-0,3

(Tabella 11): Variazioni della Massa Magra alla BIA tra inizio (T0) e dopo tre mesi di variazioni dietetico/comportamentali (T3)

Dall'analisi dei dati del cortisolo salivare è emerso che alle ore 8 del mattino il valore medio in tutti i pazienti era di  $0,76 \pm 0,31$  mcg/dl all'inizio dello studio (T0). I valori alle ore 23 erano invece di  $1,27 \pm 0,28$  mcg/dl dimostrando che la nostra popolazione di obesi aveva un ritmo del cortisolo alterato. Tuttavia, questo si è osservato solo nel gruppo A ( $0,64 \pm 0,2$  mcg/dl alle 8 e  $2,26 \pm 1,8$  mcg/dl alle ore 23) mentre nel gruppo B i livelli medi di cortisolo mostravano un evidente ritmo circadiano:  $0,91 \pm 0,30$  mcg/dl alle 8 e  $0,11 \pm 0,05$  mcg/dl alle ore 23.

Analizzando i singoli pazienti, il 57% dei pazienti (4/7) del Gruppo A mostravano un ritmo alterato rispetto ai 6 pazienti del gruppo B che mostravano tutti un ritmo conservato. È importante notare che il ritmo del cortisolo salivare nel Gruppo A si normalizza con la riduzione ponderale al termine dello studio (T3) dove i valori del mattino e delle ore 23 sono rispettivamente di  $0,86 \pm 0,2$  mcg/dl e  $0,24 \pm 0,1$  mcg/dl. Il ritmo è ripristinato analogamente anche nella totalità dei pazienti con valori medi rispettivamente di  $0,83 \pm 0,25$  mcg/dl e  $0,27 \pm 0,29$  mcg/dl. Alla valutazione T3, la quasi totalità dei pazienti del Gruppo A aveva normalizzato il ritmo del cortisolo ed il paziente che ancora mateneva un ritmo alterato aveva ridotto sensibilmente i valori di cortisolo notturno tra T0 e T3, rispettivamente di 4,6 mcg/dl e 0,76 mcg/dl.

## **Discussione**

Con questo studio si è analizzata la relazione tra abitudini alimentari e secrezione del cortisolo in una popolazione di obesi con BMI >30 Kg/m<sup>2</sup>. Uno squilibrio dell'andamento del cortisolo non solo può favorire l'instaurarsi dell'obesità ma può essere esso stesso condizionato dalle abitudini alimentari scorrette in un circolo vizioso di causa/effetto.

I pazienti obesi, selezionati in modo consecutivo, sono stati divisi casualmente in due gruppi. Ad entrambi i componenti dei gruppi è stata fornita una dieta ipocalorica personalizzata ma

solo ai componenti del Gruppo B è stato chiesto di anticipare di un'ora l'orario abituale della cena per rilevare se ci fossero delle differenze nel ritmo del cortisolo salivare aumentando il periodo di digiuno tra la cena e la colazione del giorno seguente per un periodo di tre mesi.

I due gruppi di pazienti avevano all'inizio un peso sovrapponibile. Al termine dello studio, il peso medio si è ridotto in media di quasi 6 Kg. Da notare che la riduzione di peso nei pazienti del gruppo B è risultata significativamente maggiore rispetto a quella osservata nel gruppo A (-8,62Kg vs -3,47 Kg). Analogamente i pazienti del gruppo B hanno mostrato un calo maggiore sia del BMI che della circonferenza addominale. Per contro i cambiamenti della BIA non hanno mostrato differenze tra i due gruppi di pazienti seppure i pazienti del Gruppo A abbiano presentato un calo superiore della massa grassa ed un miglioramento della massa magra probabilmente in relazione a differenze nell'attività fisica.

Queste differenze di peso tra i due gruppi di obesi, si associano a significative variazioni della secrezione di cortisolo. Nell'intera popolazione studiata, infatti, il ritmo del cortisolo salivare era invertito mostrando valori più elevati alla notte rispetto a quelli mattutini. Questa differenza, in realtà, era dovuta al gruppo di pazienti casualmente selezionati nel gruppo A, quindi, i pazienti che hanno cambiato solo la dieta. I soggetti del gruppo B, nonostante l'obesità, mostravano anche all'inizio dello studio un normale ritmo circadiano. Non possiamo dare una spiegazione di questa differenza emersa nella secrezione di cortisolo al T0 dal momento che i pazienti non avevano differenze di peso, età, sesso o stili di vita che potessero giustificare questo fenomeno. E' importante ricordare che il 57% dei pazienti (4/7) del Gruppo A mostravano un ritmo alterato rispetto ai pazienti del gruppo B che mostravano tutti un ritmo conservato. Da notare che il ritmo del cortisolo salivare nel Gruppo A si normalizza con la riduzione ponderale al termine dello studio. Il ripristino del normale ritmo del cortisolo nei pazienti del gruppo A consente di normalizzare anche il ritmo nella totalità dei pazienti. Nei pazienti del gruppo B, il ritmo del cortisolo era normale all'inizio dello studio e tale rimane al termine delle variazioni dietetiche (dieta ipocalorica ed anticipo dell'ora della cena). I livelli di cortisolo delle ore 23, tuttavia, si riducono in modo significativo dopo i tre mesi di studio rispetto a quelli iniziali suggerendo una minore esposizione notturna al cortisolo.

Le variazioni osservate nel ritmo del cortisolo possono essere interpretate come un effetto ormonale benefico del calo ponderale ottenuto dalla dieta confermando lo stretto rapporto

esistente tra peso, metabolismo e cortisolo. Di estremo interesse, però, è quanto osservato nei pazienti del gruppo B che, pur avendo un ritmo conservato anche al basale, al termine dello studio hanno ridotto in tutti i casi i livelli di cortisolo salivare notturno. Questo effetto sembrerebbe proprio la conseguenza dell'anticipo di un'ora della cena, condizione, che consentirebbe un miglioramento metabolico ulteriore rispetto alla sola dieta ipocalorica. Il Gruppo B, infatti, ha mostrato un calo ponderale maggiore rispetto al gruppo A, analogamente al BMI ed alla circonferenza ombelicale.

Seppure con il limite rappresentato dallo scarso numero dei pazienti analizzati, questo studio pilota di tre mesi ha mostrato che l'orario della cena anticipato di un'ora può migliorare gli effetti sul peso che si ottengono con la sola dieta. Questo studio conferma che l'obesità si associa ad alterazioni della secrezione di cortisolo il cui ritmo circadiano è invertito. Queste alterazioni sono, però, reversibili in un rapporto di causa/effetto con il peso corporeo.

## 7° CAPITOLO

### CONCLUSIONI

Il presente studio si è posto con l'idea di affrontare il grande problema dell'obesità cercando di affrontarlo dal punto di vista metabolico-funzionale. Per quanto il primo intervento che si attua durante un eccesso ponderale è proprio il cambiamento dello stile di vita e quindi, in primis, delle abitudini alimentari, molto spesso la dieta da sola non basta e occorre quindi inoltrarsi più a fondo per valutare quali altri meccanismi sono alterati e non permettono un calo del peso costante e duraturo che è risaputo essere il più efficace dal punto di vista terapeutico. Lo studio dell'andamento circadiano del cortisolo e della sua relazione con il cibo che sappiamo essere piuttosto stretta, potrebbe essere la strada giusta per trovare nuove soluzioni per aiutare i pazienti a perdere peso e a ridurre le complicanze date dall'obesità.

I risultati trovati fanno intuire che la relazione tra il cambiamento del timing del pasto e l'andamento del cortisolo c'è e può aiutare i clinici a ridurre lo stato infiammatorio-stress-correlato all'eccesso di peso così da favorire un calo maggiore e protratto nel tempo ma soprattutto permettere anche un miglioramento della qualità della vita che molto spesso non viene considerato nei pazienti obesi da lungo tempo. Occorrono ovviamente ulteriori e più ampi studi in materia con campioni di popolazione maggiormente rappresentativi che aiutino a capire meglio se l'alterazione dei valori del cortisolo nei soggetti obesi sia concomitante all'aumento del peso o se sia anche uno dei fattori favorenti.

## 8° CAPITOLO

### BIBLIOGRAFIA

1. P.Binetti, M.Marcelli, R. Biasi Manuale di nutrizione clinica e scienze dietetiche applicate 2006.
2. Standard Italiani per la cura dell'obesità SIO-ADI 2016.
3. Standard Italiani per la cura dell'obesità SIO-ADI 2016-2017.
4. Cinti, S. (2005). The adipose organ. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 73(1), 9–15. doi:10.1016/j.plefa.2005.04.010
5. S. Cinti, UCP1 protein: The molecular hub of adipose organ plasticity, Biochimie (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2016.09.008>
6. World Health Organization- Physical activity ([www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity)).
7. World Health Organization- Obesity and overweight ([www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)).
8. Sims EA, Danforth E Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. Recent Prog Horm Res. 1973;29:457-96.
9. CDC, Center for Disease Control and Prevention- Adult Obesity Facts ([www.cdc.gov/obesity/data/adult.html](http://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html)).
10. Obesità: gli impatti sulla salute pubblica e sulla società – Barilla center for food and Nutrition.
11. Rapporto Osservasalute 2018 ([www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservatorio-2018](http://www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservatorio-2018)).
12. Studio Passi- Periodo 2015-2018 ([www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso#dati](http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso#dati)).
13. Il sistema di Sorveglianza OKkio alla Salute: risultati 2016 ([www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/pdf/ONLINE\\_OKKIO\\_ALLA\\_SALUTE.pdf](http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/pdf/ONLINE_OKKIO_ALLA_SALUTE.pdf)).
14. Withrow D. e D. A. Alter (2011), The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity, in “Obesity Reviews”, 12, 2, pp. 131-141.
15. World Health Organization-Healthy diet ([www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet)).



16. Craig M. Hales, M.D., Margaret D. Carroll, M.S.P.H., Cheryl D. Fryar, M.S.P.H., and Cynthia L. Ogden, Ph.D. (Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016)
17. Ágh T, Kovács G, Pawaskar M, Supina D, Inotai A, Vokó Z. Epidemiology, health-related quality of life and economic burden of binge eating disorder: a systematic literature review. *Eat Weight Disord.* 2015;20(1):1–12. doi:10.1007/s40519-014-0173-9.
18. Brownley KA, Berkman ND, Peat CM, et al. Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(6):409–420. doi:10.7326/M15-2455.
19. McCuen-Wurst C, Ruggieri M, Allison KC. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):96–105. doi:10.1111/nyas.13467
20. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018
21. Asnawi Abdullah, Anna Peeters, Maximilian de Courten, Johannes Stoelwinder- The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *diabetes research and clinical practice* 89 (2010) 309– 319 2010.
22. Premaor MO, Comim FV, Compston JE- Obesity and fractures *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul;58(5):470-7.
23. Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutr Res.* 2017;39:1–13. doi:10.1016/j.nutres.2016.12.010.
24. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010;15(6):556–565. doi:10.1634/theoncologist.2009-0285.
25. S.Becker, L. Dossus, and R. Kaaks, “Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development,” *Archives of Physiology and Biochemistry*, vol. 115, no. 2, pp. 86–96, 2009.
26. Calle EE1, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004 Aug;4(8):579-91.

27. Tsugane S1, Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Sci.* 2010 May;101(5):1073-9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01521.x. Epub 2010 Feb 3.
28. SINU- Position Statement su allergie, intolleranze alimentari e terapia nutrizionale dell'obesità e delle malattie metaboliche.
29. La "carta dei valori della dieta mediterranea unesco"  
[www.obesityday.org/usr\\_files/biblioteca/Carta\\_valori\\_dieta\\_mediterranea](http://www.obesityday.org/usr_files/biblioteca/Carta_valori_dieta_mediterranea)
30. [www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/alimentazione/dieta-mediterranea-una-piramide-di-salute](http://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/alimentazione/dieta-mediterranea-una-piramide-di-salute)
31. Scientific Opinion on the essential composition of total diet replacements for weight control EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy.
32. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to very low calorie diets (VLCDs) and reduction in body weight (ID 1410), reduction in the sense of hunger (ID 1411), reduction in body fat mass while maintaining lean body mass (ID 1412), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 1414), and maintenance of normal blood lipid profile (1421) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy
33. Fondazione ADI: Position Paper- La dieta chetogena [www.fondazioneadi.com/wp-content/uploads/paper/2018/01/ADI-ATTUALITA-N.-2\\_2014.pdf](http://www.fondazioneadi.com/wp-content/uploads/paper/2018/01/ADI-ATTUALITA-N.-2_2014.pdf)
34. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets [published correction appears in *Eur J Clin Nutr.* 2014 May;68(5):641]. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(8):789–796. doi:10.1038/ejcn.2013.116.
35. Georgoulis M, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Mediterranean diet and diabetes: prevention and treatment. *Nutrients.* 2014;6(4):1406–1423. Published 2014 Apr 4. doi:10.3390/nu6041406.
36. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ, Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss, *The American Journal of Medicine* (2016), doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.028.

37. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 31(Supplement 1), S61–S78. doi:10.2337/dc08-s061
38. Marcello Ticca- *Miraggi alimentari 99 idee sbagliate su cosa e come mangiamo*. Editori Laterza 2018
39. Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Panagiotakos, D. B., & Giugliano, D. (2016). Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine*, 56(1), 27–32. doi:10.1007/s12020-016-1018-2
40. Fondazione dite Mediterranea- [www.fondazionedietamediterranea.it/ricerca-2/gli-effetti-benefici-della-dieta/la-dieta-mediterranea-contro-la-demenza-e-il-morbo-di-alzheimer/](http://www.fondazionedietamediterranea.it/ricerca-2/gli-effetti-benefici-della-dieta/la-dieta-mediterranea-contro-la-demenza-e-il-morbo-di-alzheimer/)
41. Aridi YS, Walker JL, Wright ORL. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(7):674. Published 2017 Jun 28. doi:10.3390/nu9070674
42. Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet Before Bariatric Surgery: Prospective Evaluation of a Sequential Diet  
Frida Leonetti&Fabio Cesare Campanile&Federica Coccia&Danila Capoccia&Laura Alessandroni&Alessandro Puzziello&Ilenia Coluzzi&Gianfranco Silecchia
43. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets [published correction appears in *Eur J Clin Nutr*. 2014 May;68(5):641]. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(8):789–796. doi:10.1038/ejcn.2013.116
44. Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A., & Proietto, J. (2013). Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(7), 759–764. doi:10.1038/ejcn.2013.90
45. Veech, R. L. (2004). The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(3), 309–319. doi:10.1016/j.plefa.2003.09.007
46. *Manuale Andid Internation Dietetics and Nutrition Terminology*

47. Ruolo del Dietista nella gestione nutrizionale del paziente obeso trattato con terapia chirurgica. Giovanna Alpigiano, Valentina Antognozzi, Alessandra Fedi, Lorena Sartini, Maria Luisa Masini, Patrizia Toschi
48. [www.msmanuals.com/it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/malattie-del-surrene/sindrome-di-cushing](http://www.msmanuals.com/it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/malattie-del-surrene/sindrome-di-cushing)
49. Cushing's Syndrome: Where and How to Find It Miguel Debono John D. Newell-Price Academic Unit of Endocrinology, University of Sheffield, Sheffield , UK. Arvat E, Falorni A (eds): Cortisol Excess and Insufficiency. Front Horm Res. Basel, Karger, 2016, vol 46, pp 15–27 (DOI: 10.1159/000443861)
50. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, and Antoine Tabarin
51. Cortisol, energy intake, and food frequency in overweight/obese women Valentina Vicennati M.D. \*, Francesca Pasqui M.D., Carla Cavazza M.D., Silvia Garelli M.D., Elena Casadio M.D., Guido di Dalmazi M.D., Uberto Pagotto M.D., Renato Pasquali M.D. Nutrition 27 (2011) 677–680
52. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review Angela C. Incollingo Rodrigueza, Elissa S. Epelb, Megan L. Whitea, Erin C. Standena, Jonathan R. Secklc, A. Janet Tomiyamaa, Psychoneuroendocrinology 62 (2015) 301–318.
53. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism Ashley J. Pecketta, Email, Ashley J. Peckett, David C. Wrightb, David C. Wright Michael C. Riddell
54. Tomiyama AJ, Dallman MF, Epel ES. Comfort food is comforting to those most stressed: evidence of the chronic stress response network in high stress women. Psychoneuroendocrinology 2011;36(10):1513–1519. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.04.005
55. Chronic stress and comfort foods: Self-medication and abdominal obesity. Mary F. Dallman, Norman C. Pecoraro, Susanne E. la Fleur
56. James J. DiNicolantonio, Varshil Mehta, Neema Onkaramurthy, James H. O'Keefe. Fructose-induced Inflammation and Increased Cortisol: A New Mechanism for How Sugar Induces Visceral Adiposity.

57. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. Giacomo Tirabassi, Marco Boscaro, Giorgio Arnaldi. *Endocrine* doi 10.1007/s12020-013-0112-y
58. Hewagalamulage SD, Lee TK, Clarke IJ, Henry BA, Stress, cortisol and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity, *Domestic Animal Endocrinology* (2016), doi: 10.1016/j.domaniend.2016.03.004.
59. Roberts C1, Troop N, Connan F, Treasure J, Campbell IC. The effects of stress on body weight: biological and psychological predictors of change in BMI. *Obesity(SilverSpring)*. 2007 Dec;15(12):3045-55. doi: 10.1038/oby.2007.363.
60. <https://it.wikipedia.org/wiki/Cortisolo>
61. The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids Henrik Oster, Etienne Challet, Volker Ott, Emanuela Arvat, E. Ronald de Kloet, Derk-Jan Dijk, Stafford Lightman, Alexandros Vgontzas, and Eve Van Cauter doi: 10.1210/er.2015-1080 *Endocrine Reviews*, February 2017, 38(1):3–45
62. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm. Van Cauter E, Shapiro ET, Tillil H, Polonsky KS. *Am J Physiol*. 1992 Apr;262(4 Pt 1):E467-75.
63. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity Marta Garaulet, Juan Antonio Madrid *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (2010) 967–978
64. Johnston JD. Physiological responses to food intake throughout the day. *Nutr Res Rev*. 2014;27(1):107–118. doi:10.1017/S0954422414000055
65. Al-Dujaili EAS, Ashmore S, Tsang C. A Short Study Exploring the Effect of the Glycaemic Index of the Diet on Energy intake and Salivary Steroid Hormones. *Nutrients*. 2019;11(2):260. Published 2019 Jan 24. doi:10.3390/nu11020260
66. Post-Prandial Changes in Salivary Glucocorticoids: Effects of Dietary Cholesterol and Associations with Bile Acid Excretion GrahamW. Anderson, Christopher J. Kenyon and Emad A.S. Al-Dujaili
67. Response of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis to High-Protein/Fat and High-Carbohydrate Meals in Women with Different Obesity Phenotypes Valentina vicennati, Luana ceroni, Lorenza gagliardi, Alessandra gambineri, Renato

pasquali The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002 87(8):3984–3988

68. Gut Protein Uptake and Mechanisms of Meal-Induced Cortisol Release. Christian Benedict, Manfred Hallschmid, Jürgen Scheibner, Daniel Niemeyer, Bernd Schultes, Volker Merl, Horst L. Fehm, Jan Born, and Werner Kern The Journal of
69. Clinical Endocrinology & Metabolism 2005 90(3):1692–1696

## RINGRAZIAMENTI

Vorrei innanzitutto ringraziare il professore Giorgio Arnaldi per avermi permesso di portare avanti il progetto di tesi con lui nonostante i mille impegni, per la sua disponibilità e competenza, per la passione che mi ha trasmesso per la sua materia e per il non fermarsi davanti alla prima certezza in ambito scientifico. Ringrazio inoltre la dietista Milena Catani che mi ha seguito passo a passo in tutti i momenti di elaborazione, scrittura e completamento di questo progetto con pazienza, impegno, competenza e gentilezza, perché mi ha fatto capire quanta dedizione mette in questo lavoro e senza la sua esperienza, senza il suo contributo non sarei riuscita a portare avanti tutto ciò. Un ulteriore ringraziamento va alla Dr.ssa Marina Brugia del Laboratorio dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona per il dosaggio del cortisolo salivare, fondamentale per il completamento di questo progetto.

Vorrei ringraziare inoltre la mia famiglia, in particolare i miei genitori, mio padre Andrea e mia madre Graziella che mi hanno permesso di studiare, prima di tutto economicamente e poi mi hanno sostenuto e incoraggiato in ogni momento e, di fronte ad ogni scelta, mi hanno consigliato ed appoggiato ma lasciandomi sempre libera di scegliere autonomamente. Ringrazio inoltre mia sorella Sarah, che è stata la persona che in questi anni ha saputo consigliarmi e farmi ridere quando gli esami incombevano o quando non riuscivo a scrivere neanche una riga di questo elaborato. Vorrei inoltre ringraziare i miei amici. Non sono una persona con mille amici, a quasi 23 anni mi sono accorta di fare fatica a fare amicizia ma le persone che considero tali lo sono davvero per me e sicuramente sono state decisive perché mi hanno permesso di non mollare quando il gioco si faceva duro, anche quando, per via della distanza, non riuscivamo a vederci per settimane, mesi o addirittura anni.

Vorrei infine ringraziare i miei compagni di corso, i “dietistichilivisti” perché mi hanno accompagnato in questi tre anni e hanno condiviso con me la quotidianità dell'esperienza universitaria da quella piccola aula che abbiamo soprannominato “loculo” fino ai congressi nelle grandi città. **Perché in fondo l'importante è mangiare, sempre e comunque.** Un'ultima parola per tutte le guide di tirocinio, le persone che avrebbero dovuto guidarci e ispirarci su come fare o non fare questo lavoro. Grazie ad alcune di queste, perché mi hanno fatto capire come vorrei essere un giorno e ad altre perché mi hanno reso ben chiaro come non vorrei mai diventare. Last but not least grazie a me stessa per non aver mollato mai, neanche un secondo e neanche di un centimetro, un giorno, ne varrà la pena. GRAZIE.