

FISIOPATOLOGIA

L'ADIPOCENTRICITÀ DEI COMUNI PROBLEMI METABOLICI, CARDIOVASCOLARI E RENALI NEI PAZIENTI OBESI

PARTE I - SINTESI FISIOPATOLOGICA E CLINICA

The adipo-centric nature of the common metabolic, cardiovascular, and renal conditions in obese patients

Part I - Pathophysiological and clinical synthesis

**RICCARDO SARZANI^{1,2}, FRANCESCO SPANNELLA^{1,2}, PAOLO FALCIONI^{1,2},
BEATRICE ORTENSII^{1,2}, ADRIANO MASSACESI^{1,2}, CHIARA DI PENTIMA¹,
FEDERICO GIULIETTI¹**

¹Clinica Medica e Geriatrica, "Hypertension Excellence Centre" della ESH e Centro LIPIGEN della SISA, IRCCS INRCA, Ancona;

²Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona

SUMMARY

Obesity is a chronic multifactorial disease due to the accumulation of excessive amount of adipose tissue, often with visceral distribution, that leads to many cardio-metabolic consequences, including increased blood pressure, hypertension, insulin resistance, pre-diabetes, type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, chronic kidney disease, and obstructive sleep apnea. Together with pharmacological therapies for T2DM and hypertension, orlistat and bupropion/naltrexone are available to reduce weight, with the recent addition of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists liraglutide and semaglutide. The increasing use of these new agents, as well as sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors, is significantly changing not only T2DM but also obesity management as well as cardio-renal protection. These drugs, at first considered for T2DM treatment only, are now used in overweight patients with visceral adiposity or obese patients, because obesity is no longer just a risk factor, but the central problem at the basis of metabolic, cardiovascular, and renal diseases. An adiposity-related approach (adipo-centric concept) should be the hub of visceral overweight and obesity treatment, with an integrated patient management, to avoid clinical complications and reduce morbidity and mortality. According to recent progress on adiposity-related basic and clinical research, this review aims to contribute to a novel clinical approach with pathophysiological, clinical and therapeutic insights.

Keywords: Obesity, overweight, visceral adiposity, adipo-centric, hypertension, type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors, cardio-metabolic conditions, cardiovascular events.

Introduzione

L'obesità è una patologia cronica multifattoriale, caratterizzata da un eccessivo accumulo di tessuto adiposo. Viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con la presenza di un indice di massa corporea (body mass index, BMI) uguale o superiore a 30 kg/m² (1). Dal 1975, l'incidenza mondiale di sovrappeso (BMI ≥ 25 kg/m²) e obesità è quasi triplicata. A livello globale, si stima che circa il 36% della popolazione adulta, ovvero circa 1,9 miliardi di individui, sia in sovrappeso, mentre si stima che oltre il 13%, ovvero 650 milioni di individui, sia obeso (2). L'OMS prevede che entro l'anno 2025, il 18% degli uomini e il 21% delle donne sarà affetto da obesità, mentre il 40% della popolazione globale sarà in sovrappeso (3). Per quanto riguarda l'Italia, una persona su dieci risulta obesa e complessivamente il 45% dei soggetti di età >18 anni è in sovrappeso (4). Recenti evidenze hanno correlato quasi 4 milioni di morti all'obesità e alle sue complicanze cardiovascolari (5). L'aspettativa di vita infatti diminuisce proporzionalmente all'incremento del BMI a partire da 25 kg/m² e ancora più significativamente a partire da 27 kg/m². Individui con BMI nel range di normalità hanno una probabilità dell'80% di raggiungere i 70 anni di età. Individui con BMI compreso tra 35 e 40 kg/m² hanno circa il 60% di probabilità di raggiungere l'età di 70 anni. Infine, individui con BMI compreso tra 40 e 50 kg/m² han-

Bullet Points

- Indici antropometrici e bioantropometrici per la valutazione clinica dell'obesità.
- Sistema leptina-POMC-melanocortina.
- Sovrappeso, obesità viscerale e adipocentricità dei correlati clinici.
- Comorbidità legate all'obesità.
- Pressione alta-normale e ipertensione arteriosa.
- Iper-attivazione sistema RAAS.
- Insulino-resistenza.
- Pre-diabete e DMT2.
- Dislipidemia aterogena.
- Ossimoro obesi metabolicamente sani.
- Implicazioni cardio-metaboliche ed eventi cardiovascolari.

no circa il 50% di probabilità di raggiungere i 70 anni (6). L'aumento di peso corporeo è correlato ad un netto incremento dei costi sanitari. Recenti studi condotti negli USA hanno messo in luce come il costo sanitario annuale medio di un adulto affetto da obesità risultasse doppio rispetto ad un adulto normopeso (5010\$ vs. 2504\$) e le voci di spesa maggiori si sono riscontrate per le terapie e per le ospedalizzazioni (rispettivamente +186,8% e +289,8%) (7).

Alla genesi dell'eccessivo accumulo di tessuto adiposo concorrono vari fattori: genetici, familiari, ambientali, socio-economici, psicologici e culturali (8). Le forme monogeniche di obesità risultano essere molto rare, ma hanno permesso l'individuazione dei principali meccanismi fisiopatologici che influenzano anche le più comuni forme poligeniche, su cui focalizzeremo l'attenzione in questa rassegna, il cui scopo è anche quello di evidenziare una rivoluzione concettuale in atto. Un introito calorico eccessivo e sproporzionato rispetto al dispendio energetico costitui-

Indirizzo per la corrispondenza

Riccardo Sarzani
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari,
Università Politecnica delle Marche,
Clinica Medica e Geriatrica,
"Hypertension Excellence Centre" della ESH
e Centro LIPIGEN della SISA, IRCCS INRCA
E-mail: r.sarzani@univpm.it

sce la base su cui si instaurano sovrappeso e obesità, determinando un accumulo di trigliceridi negli adipociti, che vanno così incontro ad ipertrofia e, possibilmente, anche ad iperplasia (9). Le tipiche e principali localizzazioni del tessuto adiposo sono due: sottocutanea e viscerale (10). L'obesità viscerale, o "centrale", è caratterizzata da un eccesso di adipe che si localizza a livello intraddominale, nel mediastino, a livello epicardico, nel collo e financo nella lingua, potendo infiltrare anche i tessuti di vari organi, tra cui cuore e rene. L'obesità viscerale si associa molto spesso a valori pressori alti-normali o a franca ipertensione arteriosa, ad ipertensione arteriosa notturna, a varie aritmie, all'aumento di eventi cardiovascolari (in particolare di ictus), ma anche alla sindrome metabolica, all'insulino-resistenza, al diabete mellito di tipo 2 (DMT2), alla steatosi/steatoepatite e alle dislipidemie (11-15). È quindi nettamente aumentato anche il rischio di scompenso cardiaco, spesso a frazione di eiezione preservata, di fibrillazione atriale, di aritmie ventricolari, di patologie respiratorie e di mortalità per tutte le cause (16). L'obesità è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente (17) e circa il 60% dei decessi per cause cardiovascolari avvengono in soggetti obesi (5). Inoltre, l'obesità "centrale" è a sua volta un fattore di rischio indipendente dall'obesità stessa (10). Risulta nel complesso sia un danno diffuso al microcircolo (arteriolosclerosi) e ai grandi vasi, simulante un accelerato invecchiamento (arteriosclerosi), che una spiccata aterogenesi, con placche "instabili" prone a complicarsi con trombosi e tromboembolie arteriose, condizionanti la patologia vascolare (aterosclerosi) alla base della maggior parte degli eventi cardiovascolari. È quindi di fondamentale importanza che venga ben compreso il concetto, non nuovissimo quanto diffusamente sco-

tomizzato, della natura "adipocentrica" dei comuni fattori di rischio metabolici e cardiovascolari sopra elencati. Il comune sovrappeso, quando associato ad accumulo viscerale di adipe, può comportare conseguenze del tutto analoghe a quelle riscontrabili nell'obesità conclamata. In questa ampia rassegna suddivisa in due parti, ci focalizzeremo sul ruolo dell'eccesso di adiposità, specie viscerale, nel determinare le principali conseguenze cardio-metaboliche nella prima parte, mentre nella seconda parte verranno approfonditi gli approcci farmacologici innovativi a tale comune problematica.

Sintesi fisiopatologica dell'obesità nell'adulto e delle complicanze cardio-metaboliche correlate

La forma più comune di obesità è quella definibile come "alimentare-poligenica" (18) dove, ad una predisposizione genetica in cui varianti di molteplici geni predisponenti l'obesità prevalgono su varianti protettive, si somma la componente ambientale e socio/familiare, che riveste comunque un ruolo chiave. Infatti, l'accumulo di tessuto adiposo determinante l'obesità è sempre causato da un bilancio energetico positivo tra le "entrate" (calorie introdotte con cibi e bevande) e le "uscite" (consumo energetico per metabolismo e attività fisica). Nei paesi dove vi è cronica carenza di cibo, la presenza di varianti geniche predisponenti l'obesità può persino supportare la sopravvivenza, senza mai determinare obesità franca, dato il bilancio energetico negativo dettato dallo scarso introito calorico. Al contrario, in paesi dove la disponibilità di cibo è non solo immediata, ma persino sproporzionata rispetto alle reali capacità di consumo energetico, è comune il riscontro di sovrappeso/obesità e delle morbidità associate.

Vi sono forme monogeniche di obesità caratterizzate da precoce comparsa e maggiore severità del quadro. In sintesi, queste forme hanno in genere alla base delle alterazioni dei circuiti a livello del sistema nervoso centrale (SNC) che agiscono sul controllo del peso corporeo, come nel caso del deficit di leptina o del suo recettore ipotalamico (LEPR). La leptina, prodotta dal tessuto adiposo in relazione alla sua abbondanza, è collegata al circuito della melanocortina: i neuroni ipotalamici del nucleo arcuato che esprimono la pro-opiomelanocortina (POMC) e la proteina correlata all'agouti (AGRP) esprimono anche LEPR captando i livelli di leptina circolanti, i quali riflettono la quantità di massa grassa. I neuroni POMC, tramite la melanocortina (MSH) componente della POMC, interagiscono con i neuroni che esprimono il recettore 4 della melanocortina (MC4R) nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, il quale controlla l'appetito riducendolo e aumentando il senso di sazietà. L'AGRP agisce invece da antagonista del MC4R e stimola l'aumento dell'introito alimentare. Le mutazioni di geni che codificano per questi circuiti neuronali, inducendo carenza di leptina, di POMC o di MC4R, portano ad iperfagia e a severa obesità. Sono state pertanto realizzate terapie specifiche, come quella a base di leptina umana ricombinante, quando carente, o come il setmelanotide, che è un agonista selettivo del MC4R, recentemente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per le rare forme di obesità monogenica da deficit di LEPR o di proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 1 (PCSK1), che ha lo scopo di processare il POMC in peptidi melanocortinici che a loro volta stimolano il MC4R, riducendo così l'assunzione di cibo (19).

Nel percorso che conduce all'obesità, l'eccesso di trigliceridi viene immagazzina-

to nel tessuto adiposo, che si comporta anche da "organo endocrino", poiché in grado di secernere ormoni e adipochine (quali leptina e adiponectina), proteine e peptidi del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), sequestrare e degradare i peptidi natriuretici cardiaci e, quando "infiammato", cioè infiltrato da macrofagi che circondano e fagocitano gli adipociti ipertrofici andati incontro a necrosi, anche citochine e proteine infiammatorie che contribuiscono alle comuni complicanze cardio-metaboliche correlate all'obesità (10). Di notevole importanza è la localizzazione del tessuto adiposo, molto sensibile agli effetti del cortisolo, che è in gran parte dipendente sia dall'età che dal sesso e dalla predisposizione genetica. Gli individui con depositi principalmente sottocutanei dimostrano in genere adipociti di minori dimensioni e con ridotte alterazioni metaboliche. Alcuni individui sono caratterizzati da un'elevata capacità di immagazzinare l'eccesso di calorie sotto forma di trigliceridi nell'adipe sottocutaneo, con minori conseguenze metaboliche, e sono spesso stati identificati come obesi "metabolicamente sani", anche se è un chiaro ossimoro (20, 21). Un recente ed accurato lavoro ha infatti dimostrato come questi pazienti presentino invece precocemente quel danno cardiaco caratterizzato da aumentato volume di tessuto interstiziale/fibrosi e alterazione della funzione diastolica che predispone allo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, tipico dell'obeso (22). Le tipiche localizzazioni sottocutanee dell'adipe sono a carico delle cosce-natiche, in particolare nel sesso femminile. La maggior presenza di grasso viscerale intra-addominale, comune nell'uomo, specie in certe etnie, ma anche nella donna in menopausa, è invece un marcatore indipendente di morbilità e mortalità (23). L'obesità viscerale non è solamente quella intra-addomi-

nale, come quella mesenterica, poiché gli adipociti possono infiltrare anche tessuti non adiposi come il rene, il muscolo scheletrico e quello cardiaco, con conseguenze particolarmente negative. L'accumulo di grasso viscerale è in genere associato all'ipertrofia degli adipociti, con conseguente maggiore insulino-resistenza e con sofferenza cellulare fino alla necrosi, che determina il richiamo di macrofagi e l'instaurarsi della flogosi a seguito della secrezione di citochine pro-infiammatorie quali tumor-necrosis-factor-alfa (TNF- α) e interleuchina-6 (IL-6) (9). A livello epatico, l'iperinsulinemia associata all'insulino-resistenza stimola la produzione e l'accumulo di trigliceridi negli stessi adipociti, determinando steatosi epatica, lipotossicità e steato-epatite non alcolica, che può progredire fino alla cirrosi e all'epatocarcinoma (24). Questo spettro di alterazioni epatiche è stato internazionalmente riconosciuto come non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) (15) e non alcoholic steato-hepatitis (NASH) ed è considerata un'espressione di danno d'organo della sindrome metabolica che espone ad una maggiore mortalità anche per eventi cardiovascolari (25). Un recente "Consensus Statement" multi-societario ha proposto inoltre di revisionare la nomenclatura e i criteri classificativi di questa patologia, definendola come metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), associando tale condizione clinica ad almeno uno dei cinque fattori di rischio cardio-metabolici (26). L'insieme di questi fattori fisiopatologici sono alla base del maggior rischio da parte degli obesi di sviluppare problematiche cardiache, come l'angina microvascolare, la fibrillazione atriale, lo scompenso cardiaco, e problematiche epatiche e renali che discuteremo più in dettaglio nei prossimi paragrafi, come complicanze cliniche adipocentriche più comuni.

Obesità con pressione arteriosa normale-alta e con ipertensione arteriosa

Si stima che almeno il 75% dei casi di ipertensione arteriosa essenziale sia attribuibile al sovrappeso e all'obesità (27). La prevalenza di ipertensione arteriosa è sensibilmente maggiore nei pazienti sovrappeso o obesi rispetto ai pazienti normopeso poiché diversi sono i fattori fisiopatologici, genetici e ambientali che contribuiscono all'aumento dei valori pressori in tali individui. Nel paziente obeso iperteso è documentato un eccessivo introito di sale con la dieta, fino a una media di oltre 10 grammi al giorno (28). L'eccessivo aumento di tessuto adiposo, specie se viscerale, è anche coinvolto in una cronica iper-attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) (29), con multiple conseguenze, tra cui aumentata frequenza cardiaca e iperfiltrazione renale, caratteristiche tipiche dell'obeso, ma anche eccessivo riassorbimento tubulare di sodio (30). La leptina, elevata nell'obeso, appare avere un effetto ridotto sull'ipotalamo per regolare il bilancio energetico, mentre invece mantiene piena attività nello stimolare il SNS e in particolar modo quello renale (31). Il grasso in eccesso favorisce anche l'aumento dei livelli di aldosterone plasmatico, sostenuto dalla produzione di adipochine o derivati lipidici circolanti, tra cui vi è anche l'angiotensinogeno, precursore delle angiotensine. Ciò conduce l'obeso iperteso ad un quadro di relativo iperaldosteronismo secondario, che favorisce un ulteriore incremento nel riassorbimento di sodio, soprattutto a livello del tubulo distale, con un'alterata regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) per cui, nonostante l'eccessivo introito salino, non si assiste alla soppressione dell'attività mineralcorticoide (valori circolanti "inappropriatamente" normali sia di renina

che di aldosterone) nel soggetto obeso iperteso (28). Infatti, nel soggetto obeso, la secrezione di aldosterone persiste a livelli più alti del necessario e quindi inappropriati (seppure nel range di "normalità"). Negli obesi ipertesi è stato anche documentato un "escape" della secrezione di aldosterone dall'inibizione di ACE-inibitori e sartani in rapporto alla presenza di un eccesso di massa grassa (32). Nella pratica clinica, per monitorare l'inibizione del SRAA e correlarla con l'efficacia della terapia con ACE-inibitori o sartani, è stato anche proposto il rapporto renina plasmatica/aldosterone plasmatico (Renin-to-Aldosterone Ratio, RAR), un indice che è l'esatto reciproco di quello che si usa per lo screening dell'iperaldosteronismo primario (Aldosterone-to-Renin Ratio, ARR). Valori maggiori di RAR si associano infatti a un migliore controllo della pressione arteriosa nelle 24 ore e in particolare ad un maggiore controllo della pressione arteriosa notturna misurata con il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM) (33). Infatti, un RAR elevato è in genere il risultato di una persistente efficacia della terapia con ACE-inibitori o sartani, caratterizzata da aumento dei valori di renina, per riduzione più o meno efficace del feedback negativo dell'angiotensina-II sulla secrezione di renina, e dalla contemporanea riduzione della secrezione di aldosterone dipendente dall'angiotensina-II. Nei pazienti in sovrappeso ed obesi con basso RAR, vi è invece un "escape" dall'azione inibitoria della terapia con ACE-inibitori e sartani, finanche un relativo iperaldosteronismo secondario. In alternativa, si potrebbe ipotizzare come un basso RAR possa anche indirettamente svelare una scarsa o assente aderenza alla terapia farmacologica, ricordando come quest'ultima sia la principale causa di ipertensione arteriosa (pseudo)resistente. I pazienti che dimostrano il fenomeno del-

l'"escape" dell'aldosterone, caratterizzati quindi da un basso RAR, necessitano di un antagonismo dell'angiotensina-II più efficace, ad esempio usando dosi maggiori di ACE-inibitore o sartano, oppure sono i migliori candidati a giovare di un antagonista dell'aldosterone, per un efficace e completo controllo pressorio nelle 24 ore. I classici antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, come il canrenone, sono difatti indicati (sebbene come quarta scelta) nei pazienti obesi che non rispondano ad una triplice terapia costituita da un inibitore del SRAA (ACE-inibitore o sartano), un diuretico tiazidico (o tiazidico-simile) e un calcio antagonista (11). Recenti studi con il finerenone (antagonista non steroideo del recettore mineralcorticoidi) hanno evidenziato come questa molecola possa ridurre il danno renale e cardiovascolare in pazienti con nefropatia diabetica (34). Sebbene nello studio non venga ben specificato il BMI di questi pazienti, è desumibile siano stati mediamente sovrappeso o obesi, come lo sono la gran parte dei pazienti ipertesi arruolati in tutti i trials clinici randomizzati (RCT) condotti finora. Il finerenone riduceva il rischio di danno renale e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ad una mediana di tre anni, senza ridurre in modo statisticamente significativo la mortalità per tutte le cause. Di fatto il finerenone riduce la pressione arteriosa sistolica office di circa 3 mmHg e probabilmente ancora di più quella delle 24 ore o quella notturna (non valutate nei RCT) e non vi è quindi particolare sorpresa del suo beneficio.

Un altro importante meccanismo fisiopatologico nell'obeso è l'alterato metabolismo e azione biologica-ormonale dei peptidi natriuretici cardiaci (ANP e BNP), che agiscono principalmente attraverso il recettore NPRA espresso in numerosi tessuti/organi, quali rene, surrene, organo adiposo, cuore e muscolatura liscia vasale (35).

I peptidi natriuretici cardiaci inibiscono il SRAA, in particolare a livello renale, determinando incrementata perfusione e natriuresi, con meccanismo di inibizione tubulare prossimale e distale simile a quella degli inibitori del co-trasportatore SGLT2. Nel distretto vascolare determinano dilatazione arteriosa e venosa (36). I pazienti obesi sono caratterizzati da ridotti livelli plasmatici di peptidi natriuretici cardiaci rispetto ai pazienti sovrappeso e normopeso, sia nella popolazione di sesso maschile che femminile, a causa di un'aumentata clearance (37, 38). Nell'ipertensione arteriosa associata ad obesità si riscontra nel tessuto adiposo stesso un rapporto inferiore tra il recettore NPRA e il recettore di clearance dei peptidi natriuretici (NPRC), rispetto all'ipertensione arteriosa non associata ad obesità (39). Ciò a dimostrare una ridotta attività e un'aumentata clearance dei peptidi natriuretici nel paziente obeso, suggerendo come i peptidi natriuretici ed i loro sistemi recettoriali possano rivestire un ruolo chiave nell'ipertensione-obesità correlata. Inoltre, insulina e glucosio aumentano l'espressione di NPRC negli adipociti umani, con conseguente ridotta attività biologica dei peptidi natriuretici (40). Di conseguenza, a causa dell'eccessivo introito alimentare, viene inibita l'attività di "browning" dell'adipocita da parte dei peptidi natriuretici, ovvero la trans-differenziazione tra tessuto adiposo bianco e tessuto adiposo beige e bruno (ricco di mitocondri), in cui gli adipociti contribuiscono ad aumentare il consumo energetico (ATP) con termogenesi, grazie alla uncoupling protein 1 (UCP-1) (41), determinando un aumento del metabolismo basale. Studi clinici sperimentali in pazienti obesi ipertesi trattati con dieta fortemente ipocalorica hanno dimostrato uno spiccato aumento di efficacia biologica e clinica di un'infusione di ANP (42). L'insulina, quando fa entrare il gluco-

sio negli adipociti, favorisce l'accumulo di trigliceridi soprattutto inibendo la lipolisi indotta dai peptidi natriuretici e lo fa proprio tramite l'aumentata espressione di NPRC. Questo effetto, a livello sistemico, può anche favorire la ritenzione idrosalina. Viceversa, sia la natriuresi che la diuresi con la riduzione della pressione arteriosa indotta dal digiuno sono ritenute essere il risultato di una ridotta espressione di NPRC nel tessuto adiposo. Il digiuno infatti esercita una soppressione tessuto-specifica e gene-specifica dell'espressione del gene NPRC nel tessuto adiposo che sembra accompagnata da un incremento dell'attività biologica dell'ANP. Infatti, un drastico decremento dei livelli dell'RNA messaggero di NPRC è stato osservato sia nel tessuto adiposo bruno che bianco, mentre l'espressione di NPRA nel tessuto adiposo rimaneva costante o tendeva ad aumentare con il digiuno (43). Nella corteccia renale invece i livelli di RNA messaggero di NPRC e NPRA non sembrano condizionati dal digiuno. In generale, i pazienti obesi e ipertesi sono dunque pazienti con un "handicap" natriuretico (44) per l'aumentata degradazione dei peptidi natriuretici e per il minor effetto biologico in presenza di esaltata espressione di NPRC. Se a ciò si aggiunge un elevato introito salino con la dieta, si comprende facilmente come si possa instaurare e mantenere l'ipertensione arteriosa sistemica nel paziente obeso, in particolare se in presenza di un danno renale cronico che può limitare l'escrezione di sodio anche in assenza di evidenti riduzioni della velocità di filtrazione glomerulare renale.

Tali considerazioni fisiopatologiche vanno anche tenute in conto nella diagnostica dello scompenso cardiaco nei pazienti obesi. La Società Europea di Cardiologia (ESC) ha infatti suggerito di utilizzare una riduzione del 50% del cut-off dei valori dei pep-

tidi natriuretici circolanti per fare diagnosi di scompenso cardiaco (45), sebbene tale approccio non sia stato attualmente ancora validato (46).

L'insieme dei meccanismi fisiopatologici descritti è alla base della tendenza alla ritenzione idrosalina negli obesi, ritenzione talvolta spiccata, con presenza di edemi declivi comprimibili, anche in assenza di franco scompenso cardiaco o di significativa riduzione del filtrato glomerulare stimato. Il "gonfiore" spesso riportato dai pazienti obesi, specialmente di sesso femminile, ha quindi una reale "base fisiopatologica" incentrata sullo squilibrio del bilancio energetico e idro-salino a favore della "ritenzione" di calorie, con accumulo di trigliceridi, sodio e acqua. Ciò conduce inevitabilmente anche ad un aumento della pressione arteriosa fino all'instaurarsi di una vera e propria ipertensione arteriosa sostenuta. Tale condizione fisiopatologica associata a comuni diete ricche di sodio e povere di potassio conduce inoltre frequentemente ad ipokaliemia, anche in assenza di terapia diuretica, per l'esaltato riassorbimento distale del sodio bilanciato da aumentata escrezione di potassio.

Obesità con pre-diabete e diabete mellito di tipo 2

Una delle principali complicanze legate all'eccesso di adipe è il diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Il paziente obeso ha un rischio aumentato di 6,7 volte di sviluppare intolleranza glucidica e di 4,9 volte di sviluppare DMT2 (47). Nonostante la forte predisposizione poligenica al DMT2 associata in genere ad insulino-resistenza, in assenza di sovrappeso e obesità circa il 70-80% dei pazienti non diventerebbe mai diabetico. Dall'ingestione di elevati quantitativi di carboidrati e di calorie, non adeguatamente consumati con l'attività fisica, ne

consegue l'aumentato accumulo e successiva deposizione di grasso viscerale anche a livello muscolare ed epatico. Ciò determina ulteriore diminuzione della sensibilità all'insulina anche tramite la produzione di citochine infiammatorie (TNF e IL-6) e riduzione della produzione di adiponectina, unica nota adipochina "protettiva" antidiabetica, anti-aterogena e antinfiammatoria. La presenza di un eccesso di adipe infiammato che contribuisce all'insulino-resistenza e al DMT2 è stata anche definita "adiposopatia" ("grasso malato") (48).

Sicuramente l'eccesso di adipe è il risultato anche della scarsa attività fisica di molti diabetici, che contribuisce direttamente all'insulino-resistenza, creando un circolo vizioso che l'obeso diabetico sedentario in genere non riesce a spezzare, subendo una serie di conseguenze croniche a livello pre-clinico e clinico. Infatti, nonostante l'imponente mole di studi condotti e pubblicati su diete e modifiche dello stile di vita, di fatto nella pratica clinica i pazienti diabetici sono rimasti in sovrappeso o obesi anche quando arruolati in ampi trials clinici controllati e con lunghi follow-up, come nel "Look Ahead", dove si è ottenuta una perdita media di peso con le modifiche intensive dello stile di vita, ma che non è risultata sufficiente a ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari (end-point primario composto di ricovero per angina, infarto, ictus e morte cardiovascolare) (49). Al contrario, un'analisi post-hoc ha dimostrato come solo nella minoranza dei pazienti che avevano perso oltre il 10% del proprio peso corporeo si raggiungeva una significativa riduzione dell'end-point primario (50).

Inoltre il DMT2 nel paziente sovrappeso/obeso è sempre preceduto da una lunga fase di "pre-diabete", che si manifesta in genere con la condizione nota come "sindrome metabolica", spesso associata anche a steatosi e steato-epatite, condizioni di

rischio metabolico e cardiovascolare ben definite e note, come già precedentemente riportato. Nella lunga fase di pre-diabete risultano anche accelerati il danno vascolare, l'aterogenesi e le complicanze dell'aterosclerosi, con un netto aumento di incidenza e prevalenza di eventi cardiovascolari (51).

Obesità con dislipidemia

In molti pazienti affetti da obesità, si possono riscontrare in circolo aumentati livelli di "remnants" delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), con conseguente aumento colesterolo aterogeno circolante, complessivamente noto come colesterolo "non-HDL". Alla base vi sono sia un'aumentata sintesi di VLDL che un loro rallentato catabolismo. Gli elevati livelli plasmatici di trigliceridi, tipici dei pazienti obesi, con associati ancor più elevati picchi postprandiali, i bassi livelli circolanti di HDL e l'aumento della concentrazione del numero di particelle LDL, in genere del tipo più aterogeno, con LDL "piccole e dense", caratterizzano la comune "dislipidemia dell'obesità" (51). Dato che gran parte del tessuto adiposo viscerale è drenato dalla vena porta, l'elevato turnover dei trigliceridi con iperlipolisi negli adipociti ipertrofici associati all'obesità viscerale espone il fegato a maggiori concentrazioni di acidi grassi liberi e glicerolo. Ciò contribuisce ad una alterazione del metabolismo epatico con aumento della steatosi epatica, della produzione di VLDL ricche in trigliceridi e della produzione di glucosio/glicogeno a livello epatico, che sono alla base del link tra adiposità viscerale, steatosi epatica e intolleranza glucidica. L'aumentato afflusso di acidi grassi liberi al fegato induce ad esempio la trascrizione genica dell'acil-coenzima A sintetasi epatico, uno degli enzimi coinvolti nella sintesi dei trigliceridi, come pro-

teina coinvolta nella secrezione delle VLDL, contribuendo allo sviluppo dell'ipertrigliceridemia (52). I maggiori livelli sierici di VLDL che si osservano spesso nell'obeso inducono un aumento della produzione di aldosterone attraverso la fosfolipasi D (PLD). Il PLD è un enzima che idrolizza la fosfatidilcolina producendo acido fosfatidico, che può essere anche defosforilato dalla lipina, producendo diacilglicerolo, un altro mediatore lipidico secondario intracellulare di grande importanza (53).

Oltre alle comuni dislipidemie aterogene, il sovrappeso e l'obesità viscerale, specie in presenza di sindrome metabolica/pre-diabete/DMT2, si associano anche a dislipidemie con spiccato aumento della trigliceridemia e aumentato rischio di pancreatite acuta, in presenza di una specifica genetica predisponente, e in caso di eccessiva ingestione di carboidrati, alcool o di alcuni farmaci (54).

Associazione dei fattori di rischio cardio-metabolico nel paziente obeso e valutazione del rischio cardiovascolare globale

La *figura 1* riassume graficamente in modo efficace quanto finora esposto, tuttavia il quadro clinico del paziente obeso risulta più complesso e spesso complicato, per la presenza di ulteriori fattori di rischio individualmente combinati.

L'*invecchiamento*, con la correlata diminuita funzione delle cellule beta-pancreatiche che accentua il deficit di secrezione insulinica, è anche caratterizzato da aumento dell'insulino-resistenza (55). Infatti, la senescenza delle beta-cellule e la riduzione della sensibilità delle stesse al glucosio durante l'invecchiamento aumentano nettamente la probabilità di instaurarsi del DMT2. L'invecchiamento è anche correlato al deposito ectopico di lipidi e anche ad

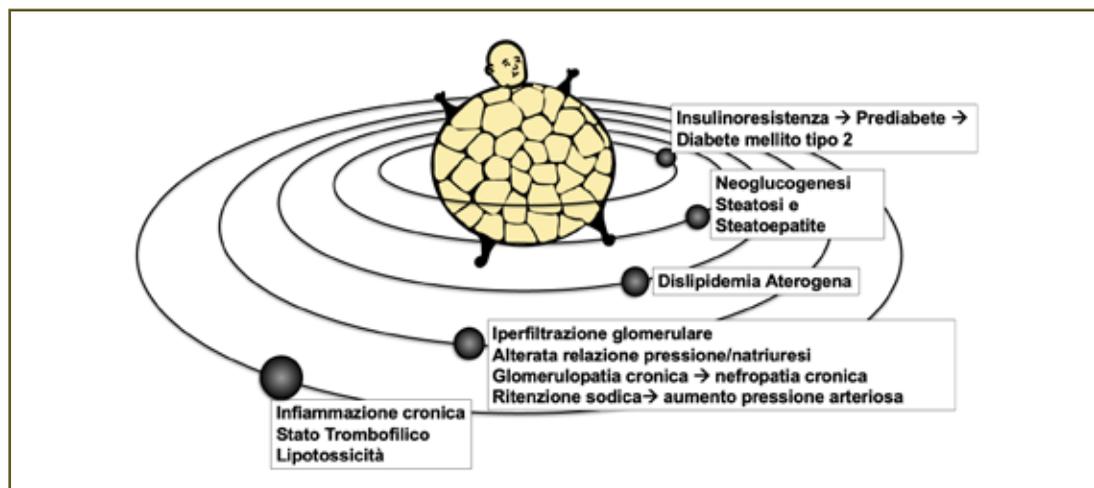


Figura 1 - Visione adipo-centrica dei comuni problemi metabolici, cardiovascolari e renali nei pazienti obesi.

altri meccanismi oggi molto “popolari” nella letteratura scientifica come la relazione con l’infiammazione cronica di basso grado (“inflammaging”), la sarcopenia, la disfunzione mitocondriale e l’accumulo di specie reattive dell’ossigeno (ROS), con aumentati livelli di stress ossidativo.

La *sarcopenia* dell’obeso anziano appare particolarmente rilevante in quanto, oltre a causare una limitazione all’attività fisica, di cui ne rappresenta un marker, si associa anche a ridotta produzione di muscolina, un analogo dei peptidi natriuretici in grado di legarsi specificamente al recettore di clearance degli stessi (NPRC) inibendolo, fattore che favorirebbe la comparsa di scompenso cardiaco (38).

Il *fumo di sigaretta*, moltiplicatore del rischio cardiovascolare, provoca danno pro-aterogeno e infiammatorio ed è rilevante nella prevalenza di obesi fumatori che continuano a fumare per paura di prendere ulteriore peso in caso di sospensione dell’abitudine tabagica. In tale contesto, l’associazione preconstituita naltrexone/bupropione, esercitando la propria attività a livello dei centri regolatori dell’appetito localizzati nel sistema nervoso centrale (nuclei ipotalamici)

con un duplice meccanismo d’azione, quale riduzione del senso di fame (sazietà precoce) e riduzione del desiderio di cibo (craving), potrebbe essere utile in tali pazienti, anche per gli effetti anti-dipendenza dal fumo esercitati dal bupropione, a patto che vengano adeguatamente controllati i valori di pressione arteriosa, per i suoi noti effetti pressori (56).

La *sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)* (57) aumenta il rischio di eventi cardiovascolari, in particolare di ictus (58). Tale condizione è caratterizzata dal collassamento delle vie aeree superiori, con conseguente ipossia intermittente ed ipercapnia (59). Tali alterazioni comportano, tra gli altri effetti, iper-attivazione del SNS e stress endoteliale, con riduzione del fisiologico calo notturno della pressione arteriosa (dipping), determinando dapprima ipertensione arteriosa notturna e successivamente sostenuta nelle 24 ore, spesso resistente alla terapia farmacologica (60).

La presenza di obesità complicata da ipertensione arteriosa e DM2 determina inesorabilmente un certo grado di *arteriopatia*, sia macrovascolare (aterosclerosi e arteriosclerosi) che microvascolare (arte-



Figura 2 - L'obesità viscerale: il vaso di Pandora del XXI secolo.

rioloscrosi), con danno retinico, cerebrale, cardiaco, renale e a carico degli arti inferiori. Pregressi eventi cardiovascolari, fortemente predisponenti ad ulteriori nuovi eventi, richiedono una riduzione intensiva dei livelli di colesterolo LDL (al di sotto di 55 mg/dl o anche di 40 mg/dl) utilizzando strategie di combinazione di farmaci tra statine, ezetimibe, acido bempedoico e inibitori di PCSK9.

Da non dimenticare la *demenza*, il cui sviluppo risulta favorito dall'obesità, anche a causa delle adipochine secrete dal tessuto adiposo in eccesso che hanno un impatto notevole a livello del SNC, aumentando la resistenza alla leptina (61, 62), e determinando insulino-resistenza (63). Un recente studio ha evidenziato e correlato l'invecchiamento cerebrale con i comuni fattori di rischio cardiovascolari tra cui l'eccesso di peso corporeo (64). Si evince quindi l'importanza di controllare tali fattori di rischio per prevenire conseguenze irreversibili anche a livello cerebrale.

Dall'insieme di quanto riportato, risulta quindi indispensabile una valutazione del *rischio cardiovascolare globale* nell'individuo affetto da obesità. In Italia è stata svi-

luppata una web-app (www.humtelemed.it) che rende estremamente facile una rapida e completa valutazione del rischio cardiovascolare globale. In sintesi, prendere in considerazione tutte le complicanze adiposità-correlate tramite una "visione adipocentrica" è come aprire il mitologico "Vaso di Pandora" rappresentato al giorno d'oggi dall'obesità viscerale, come malattia non trasmissibile ma di proporzioni pandemiche, con conseguente insulino-resistenza e DMT2, dislipidemia aterogena, alterata relazione pressione-natriuresi con aumento della pressione arteriosa, iperfiltrazione glomerulare che evolve in danno renale cronico, aumentata gluconeogenesi, steatosi e lipotossicità epatica con steatoepatite (*Figura 2*).

Valutazione clinica dell'obesità

Stimare l'entità del tessuto adiposo viscerale può "mascherare" individui normopeso (secondo BMI) che in realtà possono ricadere nella categoria "metabolicamente obesi" per obesità viscerale. Utilizzando tecniche di imaging (RM e TC rappresentano il "gold standard") è possibile

valutare con precisione la distribuzione e quantità del tessuto adiposo nel singolo individuo (9). Nuove tecniche non invasive, come un'accurata bioimpedenziometria (BIA) o lo scanner 3D total body, vengono frequentemente utilizzate per meglio verificare la distribuzione del grasso corporeo e la qualità delle misure antropometriche (65, 66). Nella pratica clinica e anche in gran parte degli studi clinici, la metodica tuttora più utilizzata è la misurazione della circonferenza addominale alla vita, che stima la presenza di obesità viscerale (67). Il rapporto di circonferenze noto come "waist/hip" ratio è la misura più tradizionale per descrivere l'obesità viscerale, che tuttavia negli anni ha subito diverse critiche che ne hanno limitato la diffusione nell'attuale pratica o in ambito di ricerca (68). Ampi recenti studi hanno invece evidenziato come il rapporto che meglio identifichi l'obesità viscerale sia quello tra circonferenza vita e altezza ("waist/height" ratio) (69, 70). Un'ulteriore parametro proposto per rivelare un'obesità viscerale con conseguenze metaboliche, data la frequente associazione tra adiposità viscerale, steatosi epatica e dislipidemia con aumento dei trigliceridi circolanti per aumentata sintesi e/o ridotto catabolismo di VLDL, è la cosiddetta "circonferenza ipertrigliceridemia", ovvero la presenza di un'aumentata circonferenza addominale (≥ 90 cm negli uomini e ≥ 85 cm nelle donne, valori inferiori rispetto ai criteri ATP III per la diagnosi di sindrome metabolica) accompagnata da ipertrigliceridemia (≥ 2 mmol/L, cioè 177 mg/dl, negli uomini e $\geq 1,5$ mmol/L, cioè 133 mg/dl, nelle donne) (71). La diagnosi di circonferenza ipertrigliceridemia è binaria (presenza o assenza) quindi non può essere usata come variabile continua per calcolare la sua correlazione con il tessuto adiposo viscerale. È stato però documentato essere un discreto indice indiretto di obesità viscerale,

in quanto la presenza di circonferenza ipertrigliceridemia è associata ad un 75-85% di probabilità di aumentata quantità di tessuto adiposo viscerale. Ulteriore indice clinico che lega l'insulino-resistenza e l'iperglicemia a digiuno con la dislipidemia, è l'indice derivato dal rapporto trigliceridemia/glicemia (TyG index), marker affidabile di insulino-resistenza e di sindrome metabolica e anche predittore indipendente di eventi cardiovascolari (72). Il TyG index, molto apprezzato in studi recenti, si calcola con la formula $\ln[\text{fasting triglycerides (mg/dL)} \times \text{fasting plasma glucose (mg/dL)} / 2]$ facendo cioè il logaritmo del prodotto tra trigliceridi e glicemia diviso due. Quando è inferiore a 4,5 è considerato nella norma sia negli uomini che nelle donne. Un altro indicatore è rappresentato dal rapporto TG/HDL-C, ovvero il rapporto tra i trigliceridi e il colesterolo HDL. Recenti studi hanno evidenziato come all'aumentare del valore di tale indice si associ una maggiore prevalenza di pre-ipertensione e ipertensione arteriosa anche in individui normoglicemici. L'indice TyG è però risultato essere più significativo del TG/HDL-C nell'associazione con pre-ipertensione e ipertensione arteriosa (73). Un altro studio ha evidenziato come elevati livelli di questi indici si correlino fortemente ad un aumento del rischio cardiovascolare globale. Tale associazione era in parte mediata da una maggiore prevalenza di dislipidemia, DM T2 ed ipertensione arteriosa (72). Un nuovo score chiamato METS-IR stima il rischio cardio-metabolico in soggetti sani ed in soggetti a rischio e rappresenta un promettente screening per insulino-resistenza (74). Quest'ultimo indice viene calcolato come $\ln [2 \times \text{FPG (fasting plasma Glucose) (mg/dL)} + \text{fasting TG (mg/dL)}] \times \text{BMI (kg/m}^2) / \ln [\text{HDL-C (mg/dL)}]$. Recenti studi hanno evidenziato come tale indice rappresenti un valido indicatore per stratificare il ri-

schio cardiovascolare globale. Questo indice sembrerebbe anche predire il rischio di calcificazione coronarica (e quindi il rischio cardiovascolare) in pazienti asintomatici senza evidenti patologie cardiovascolari (74, 75). Ulteriori indici con dimostrata utilità nella pratica clinica sono il: Visceral Adiposity Index (VAI) che per essere calcolato necessita solamente della circonferenza addominale, dei trigliceridi e del colesterolo HDL aggiustando il tutto con costanti sesso-specifiche. Studi clinici hanno dimostrato come il VAI sia un fattore di rischio indipendente per ipertensione arteriosa resistente (76), che risulti essere correlato alla sensibilità insulinica e che sia anche un indicatore di rischio per eventi cerebrovascolari (77). Il Lipid Accumulation Product (LAP) infine, è uno degli indici più informativi e si calcola conoscendo la circonferenza addominale e la trigliceridemia a digiuno, ed è un forte indicatore di DMT2, insulino-resistenza e NAFLD (78).

In conclusione, questi indici bio-antropometrici dovrebbero essere applicati più ampiamente nella pratica clinica soprattutto per identificare e caratterizzare gli individui non diabetici in sovrappeso o obesi con sindrome metabolica, prediabete, preipertensione e ipertensione arteriosa per meglio individuare quelli a più alto rischio metabolico e cardiovascolare al fine di intervenire più precocemente.

Effetti cardio-metabolici del calo ponderale

Il calo ponderale, comunque ottenuto, riduce l'insulino-resistenza, che è completamente reversibile nelle fasi iniziali, prevenendo quindi la progressione verso il DMT2. La perdita di peso porta inoltre sempre ad una riduzione della pressione arteriosa sistolica di circa 1 mmHg per ogni kg di peso corporeo perso, potendo rag-

giungere, in non pochi casi, la normotensione (50). Sebbene la riduzione in mmHg sembri apparentemente poco significativa, va ricordato come nel medio-lungo termine una riduzione di 2 mmHg corrisponda ad una riduzione del 10% della mortalità per ictus e del 7% della mortalità per cardiopatia ischemica (79). Le più recenti linee guida della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) sottolineano l'importanza del calo ponderale come strategia terapeutica per ridurre la pressione arteriosa (11). La riduzione di peso nell'obeso è anche correlata al miglioramento (ma spesso non alla scomparsa) delle apnee ostruttive nel sonno, che correlano con ipertensione resistente al trattamento e aumentato rischio di ictus. Il calo ponderale comporta una riduzione dei lipidi circolanti, soprattutto del colesterolo non-HDL e dei trigliceridi, con aumento del colesterolo HDL, specie quando il calo di peso sia associato ad aumentata attività fisica. Tutti i cambiamenti sopracitati si riflettono anche a livello renale con riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare, riduzione dell'albuminuria e rallentamento della perdita di funzionalità renale (80). Anche la steatosi e i markers di danno epatico beneficiano del calo ponderale.

Oltre al cambiamento nello stile di vita, basato su una dieta ipocalorica e su una regolare attività fisica, e a nuovi farmaci particolarmente efficaci nel determinare un graduale ma significativo calo ponderale, la chirurgia bariatrica, in particolare la gastrectomia "sleeve" e il bypass gastrico, trova indicazione in un sottogruppo di pazienti caratterizzati da obesità di grado severo ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) in cui la perdita di decine di kg di peso corporeo si accompagna a netto miglioramento, fino alla normalizzazione, dei parametri metabolici e pressori (81, 82). Le procedure restrittive conducono a minor introito calorico attraverso la riduzione delle dimensioni dello stoma-

co, con aumento secondario delle incretine, portando a riduzione dell'appetito e ulteriore riduzione dell'introito calorico. Le procedure di tipo malassorbitivo determinerebbero invece una riduzione dell'assorbimento degli alimenti con successivo rilascio di ormoni incretinici come il GLP-1. La chirurgia bariatrica rimane ancora oggi un'opzione terapeutica sotto-utilizzata per via degli eccessivi costi e delle possibili complicanze legate alla procedura chirurgica (83). Gli studi anche con lungo follow-up hanno dimostrato il ruolo determinante della chirurgia bariatrica nella riduzione di incidenza e prevalenza di DMT2, di dislipidemia e di ipertensione arteriosa, a testimonianza ulteriore di come l'obesità rappresenti il fulcro delle problematiche cardio-metaboliche, confermando la visione "adipocentrica", e non un mero amplificatore del rischio cardiovascolare (84).

Una linea guida promossa da molteplici società scientifiche italiane, tra cui l'Associazione Medici Endocrinologi (AME) e la Società Italiana dell'Obesità (SIO), inserita tra le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) 2023, è stata recentemente pubblicata e si rimanda ad essa per una sintesi esaustiva sul cambiamento dello stile di vita, sulla terapia dietetica, su quella chirurgica e su ulteriori approcci al sovrappeso e all'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità metaboliche (85).

In sintesi, lo scopo della medicina preventiva del presente, e soprattutto del prossimo futuro, è quello di far comprendere alla popolazione generale il ruolo chiave del sovrappeso-obesità viscerale nel determinare morbilità e mortalità cardiovascolare, superando l'inerzia che da sempre caratterizza il management di tale patologia. Ciò è vero soprattutto in coloro che sono già affetti da ipertensione arteriosa, dislipidemia, DMT2, al fine di evitare la "medici-

na delle conseguenze", determinata dalla mancata visione "adipocentrica" del problema. Occorre quindi impostare un precoce piano non farmacologico, il quale oggi può e deve essere affiancato da un approccio farmacologico, utilizzando nuovi farmaci che si sono dimostrati efficaci e sicuri, mirando al centro del problema, vale a dire all'adiposità e non solo alle comorbidità conseguenti all'eccesso di adipe. L'approccio dietetico, per quanto valido e indispensabile, tende purtroppo a fallire nel tempo, mentre farmaci come gli analoghi del GLP-1, soprattutto per i loro effetti sul sistema nervoso centrale, aiutano ad aumentare l'aderenza e la persistenza al regime dietetico. Infatti, come è vero che l'obesità origina da un eccessivo introito calorico che andrebbe contrastato con un adeguato stile di vita, è altrettanto vero che anche ipertensione arteriosa e DMT2 possono essere gestiti e persino risolti con uno stile di vita corretto, che tuttavia spesso non risulta sufficiente e per cui è necessario ricorrere a terapie farmacologiche anti-ipertensiva e ipoglicemizzante. Così si dovrebbe ricorrere alle terapie anti-obesità per il trattamento dell'adiposità. Pertanto auspichiamo una rivisitazione delle norme che regolano sia la prescrivibilità che la durata dei brevetti delle nuove terapie farmacologiche, al fine di estenderne l'utilizzo, in particolare per gli analoghi del GLP-1, a quanti più individui possibili affetti da sovrappeso-obesità, soprattutto in presenza di comorbidità cardio-metaboliche, con un costo diretto ragionevole, specialmente se paragonato ai risparmi legati alla prevenzione cardiovascolare, dovuti all'uso estensivo che ne deriverebbe (86).

Conclusioni

In conclusione, mentre l'aumento di peso per accumulo di adipe, specie se visce-

Questionario di auto-apprendimento - PARTE I**DOMANDA 1**

L'aspettativa di vita diminuisce proporzionalmente all'incremento dell'indice di massa corporea (BMI)

- A) L'aspettativa di vita non è influenzata dal BMI;
- B) A partire da 25 kg/m²;
- C) A partire da 23 kg/m²;
- D) L'aspettativa di vita aumenta all'aumentare del BMI.

DOMANDA 2

Indicare l'affermazione corretta.

La leptina è prodotta da:

- A) Cellule del torrente circolatorio;
- B) Neuroni corticali;
- C) Neuroni ipotalamici;
- D) Adipociti.

DOMANDA 3

Una comune dislipidemia dell'obesità è caratterizzata da:

- A) Elevati livelli circolanti di colesterolo non-HDL;
- B) Ridotti livelli circolanti di colesterolo HDL;
- C) LDL piccole e dense;
- D) Tutte le precedenti.

DOMANDA 4

L'indice derivato dal rapporto trigliceridemia/glicemia (TyG index):

- A) Non è un marker affidabile di sindrome metabolica;
- B) Rappresenta un marker di ipertensione arteriosa;
- C) È correlato alla presenza di OSAS;
- D) Rappresenta un marker affidabile di insulino-resistenza e di sindrome metabolica e anche predittore indipendente di eventi cardiovascolari.

DOMANDA 5

Il calo di peso corporeo è associato a:

- A) Aumento dell'iperfiltrazione renale glomerulare;
- B) Aumento dell'albuminuria;
- C) Riduzione dell'iperfiltrazione renale glomerulare;
- D) Aumento della velocità di progressione della perdita di funzionalità renale.

DOMANDA 6

Le sindrome delle apnee ostruttive nel sonno:

- A) Riduce il rischio di eventi cardiovascolari, in primis di ictus;
- B) Non necessita mai di trattamento con pressione positiva continua;
- C) Non è correlata con la presenza di ipertensione arteriosa notturna;
- D) Rappresenta una comorbidità spesso associata all'obesità viscerale.

DOMANDA 7

La valutazione del rischio cardiovascolare globale:

- A) Non rientra delle norme di good clinical practice;
- B) Negli individui in sovrappeso o obesi risulta indispensabile;
- C) Nell'individuo affetto da obesità risulta opzionale;
- D) Nessuna delle risposte precedenti.

Risposte corrette:

1B, 2D, 3D, 4D, 5C, 6D, 7B

rale, risulta alla base di tutti i fattori di rischio metabolici, cardiovascolari e renali, il calo ponderale, specie quando superiore al 10%, e la risoluzione dell'obesità conducono senz'altro a grandi benefici in termini di riduzione del rischio cardiovascolare globale, qualità di vita, riduzione di eventi cardiovascolari e sopravvivenza. I vari meccanismi fisiopatologici sono chiari, come pure è nota la progressione da fattore di rischio a danno d'organo e ad evento clinico. L'approccio "adipocentrico", mirato alla risoluzione di questa malattia cronica, risulta essere di vitale importanza in tale contesto. È compito del clinico trattare l'obesità

utilizzando tutte le risorse terapeutiche a disposizione, così da migliorare le numerose problematiche conseguenti all'eccessivo accumulo adiposo, soprattutto viscerale. L'obesità, specie se centrale, non deve quindi essere mai scotomizzata e ridotta al ruolo di mero "amplificatore" di rischio cardiovascolare, ma al contrario deve essere posta al centro del rischio cardio-metabolico. Nella seconda parte della nostra revisione, approfondiremo l'argomento delle opzioni terapeutiche a disposizione per il trattamento dell'obesità, specialmente delle più innovative, che hanno la potenzialità di essere finalmente risolutive.

RIASSUNTO

L'obesità è una malattia cronica multifattoriale dovuta all'eccessivo accumulo di adiposo, spesso a distribuzione viscerale, che porta a numerose conseguenze cardio-metaboliche, tra cui l'aumento dei valori di pressione arteriosa sino all'ipertensione, l'insulino-resistenza, il pre-diabete, il diabete mellito di tipo 2 (DMT2), le dislipidemie aterogene, la malattia renale cronica e le apnee ostruttive nel sonno. Insieme alle terapie farmacologiche per l'ipertensione arteriosa e per il DMT2, nel panorama terapeutico per la riduzione del peso corporeo, accanto all'orlistat e al bupropione/naltrexone, si sono aggiunti recentemente gli agonisti del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1), come la liraglutide e la semaglutide. L'uso crescente dei nuovi agonisti del GLP-1 e degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) sta cambiando in modo significativo la gestione del DMT2 e dell'obesità, nonché la protezione cardio-renale. Questi farmaci, inizialmente considerati solo per il trattamento del DMT2, sono ora utilizzati in molti pazienti in sovrappeso con adiposità viscerale o obesi, perché l'obesità deve cessare di essere considerata solo un fattore di rischio, mentre va posta al centro dell'origine delle malattie metaboliche, cardiovascolari e renali. Un approccio legato all'adiposità (concetto "adipocentrico") dovrebbe essere il fulcro del trattamento del sovrappeso/obesità viscerale, tramite una gestione integrata del paziente, al fine di evitare complicanze cliniche e ridurre morbilità e mortalità obesità-correlate. In base ai recenti progressi della ricerca di base e clinica sull'adiposità, questa rassegna intende contribuire a un nuovo approccio clinico con approfondimenti fisiopatologici, clinici e terapeutici.

Parole chiave: *Obesità, sovrappeso, adiposità viscerale, adipocentrico, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, analoghi del GLP-1, SGLT-2 inibitori, complicanze cardio-metaboliche, eventi cardiovascolari.*

Bibliografia

1. Obesity and overweight. Accessed September 17, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, et al. World-wide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
3. Obesità: da amplificatore di rischio a malattia cronica. Accessed November 28, 2022. <https://www.siprec.it/siprec-flipbook/DOCUMENTO-SIPREC-2022/>
4. Obesità - sovrappeso - Dati epidemiologici in Italia. Accessed September 17, 2023. <https://www.epicentro.iss.it/obesita/epidemiologia-italia>.
5. A A, MH F, MB R, et al. Health Effects of Over-

- weight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017; 377 (1): 13-27. doi: 10.1056/NEJMOA1614362.
6. MacMahon S, Baigent C, Duffy S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373 (9669): 1083-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
 7. Cawley J, Biener A, Meyerhoefer C, et al. Direct medical costs of obesity in the United States and the most populous states. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021; 27 (3): 354-366. doi: 10.18553/JM-CP2021.20410.
 8. Skelton JA, Irby MB, Grzywacz JG, Miller G. Etiologies of obesity in children: nature and nurture. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58 (6): 1333-1354. doi: 10.1016/J.PCL.2011.09.006.
 9. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation.* 2018; 137 (13): 1391-1406. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
 10. Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *New England Journal of Medicine.* 2022; 386 (8): 768-779. doi: 10.1056/NEJMRA2032804/SUPPL_FILE/NEJMRA2032804_DISCLOSURES.PDF.
 11. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens.* Published online June 21, 2023. doi: 10.1097 / HJH.0000000000003480.
 12. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 144 (3): E56-E67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988.
 13. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021; 137. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2021.111315.
 14. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl. 1): S128-S139. doi: 10.2337/DC23-S008.
 15. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388-1402. doi: 10.1016/J.JHEP.2015.11.004.
 16. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143 (21): E984-E1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
 17. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011; 377 (9771): 1085-1095. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
 18. Reddon H, Patel Y, Turcotte M, Pigeys M, Meyre D. Revisiting the evolutionary origins of obesity: lazy versus peppy-thrifty genotype hypothesis. *Obes Rev.* 2018; 19 (11): 1525-1543. doi: 10.1111/OBR.12742.
 19. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022; 23 (2): 120-133. doi: 10.1038/S41576-021-00414-Z.
 20. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011; 121 (6): 2094-2101. doi: 10.1172/JCI45887.
 21. Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia.* 2021; 64 (9): 1963-1972. doi: 10.1007/S00125-021-05484-6.
 22. Zhao H, Huang R, Jiang M, et al. Myocardial Tissue-Level Characteristics of Adults With Metabolically Healthy Obesity. *Cardiovascular Imaging.* 2023; 16 (7): 889-901. doi: 10.1016/J.JCMG.2023.01.022.
 23. Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med.* 2012; 44 (1): 82-92. doi: 10.3109/07853890.2010.526138.
 24. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004; 114 (2): 147-152. doi: 10.1172/JCI22422.
 25. Golabi P, Otgonsuren M, De Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine.* 2018; 97 (13). doi:10.1097/MD.0000000000010214.
 26. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol.* Published online June 2023: 101133. doi: 10.1016/J.AOHEP.2023.101133.
 27. Sarzani R, Salvetti G, Rossato M, et al. L'ipertensione arteriosa nel paziente obeso. Raccomandazioni congiunte 2014 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e della Società Italiana dell'Obesità (SIO). *Ipertensione.* 2014; 21 (2): 50-96.

28. Galletti F, Agabiti-Rosei E, Bernini G, et al. Excess dietary sodium and inadequate potassium intake by hypertensive patients in Italy: results of the MINISAL-SIIA study program. *J Hypertens*. 2014; 32 (1): 48-56. doi: 10.1097/HJH.000000000000010.
29. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Trevano FQ, Bolla GB, Mancina G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens*. 2004; 22 (12): 2363-2369. doi: 10.1097/00004872-200412000-00019.
30. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 892: 91-107. doi: 10.1111/J.1749-6632.1999.TB07788.X.
31. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016; 5 (4): 397-404. doi: 10.1007/S13679-016-0231-X.
32. Sarzani R, Guerra F, Mancinelli L, Buglioni A, Franchi E, Dess-Fulgheri P. Plasma aldosterone is increased in class 2 and 3 obese essential hypertensive patients despite drug treatment. *Am J Hypertens*. 2012; 25 (7): 818-826. doi: 10.1038/AJH.2012.47.
33. Spannella F, Giulietti F, Baliotti P, et al. Plasma renin activity to plasma aldosterone concentration ratio correlates with night-time and pulse pressures in essential hypertensive patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors/AT1 blockers. *J Hypertens*. 2017; 35 (11): 2315-2322. doi: 10.1097/HJH.0000000000001438.
34. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep*. 2021; 7 (1): 36-45. doi: 10.1016/J.EKIR.2021.10.008.
35. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; 191 (191): 341-366. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_15.
36. Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, Baliotti P, Cocci G, Bordicchia M. Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017; 24 (2): 115-126. doi: 10.1007/S40292-017-0196-1.
37. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004; 109 (5): 594-600. doi: 10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA.
38. Sarzani R, Allevi M, Di Pentima C, Schiavi P, Spannella F, Giulietti F. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (22). doi: 10.3390/IJMS232214415.
39. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens*. 1997; 15 (12): 1695-1698. doi: 10.1097/00004872-199715120-00074.
40. Bordicchia M, Ceresiani M, Pavani M, et al. Insulin/glucose induces natriuretic peptide clearance receptor in human adipocytes: a metabolic link with the cardiac natriuretic pathway. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 311 (1): R104-R114. doi:10.1152/AJPREGU.00499.2015.
41. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012; 122 (3): 1022-1036. doi: 10.1172/JCI59701.
42. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Serenelli M, et al. Low calorie diet enhances renal, hemodynamic, and humoral effects of exogenous atrial natriuretic peptide in obese hypertensives. *Hypertension*. 1999; 33 (2): 658-662. doi: 10.1161/01.HYP.33.2.658.
43. Sarzani R, Paci VM, Zingaretti CM, et al. Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissue. *J Hypertens*. 1995; 13 (11): 1241-1246. doi: 10.1097/00004872-199511000-00004.
44. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli A. The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathophysiological aspects. *J Nephrol*. 1998; 11 (6): 296-299. Accessed March 14, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10048495/>
45. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21 (6): 715-731. doi: 10.1002/EJHF.1494
46. Frankenstein L, Remppis A, Nelles M, et al. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and their prognostic power in chronic stable heart failure to obesity status. *Eur Heart J*. 2008; 29 (21): 2634-2640. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHN388.
47. Hu G, Lindström J, Valle TT, et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (8): 892-896. doi: 10.1001/ARCHINTE.164.8.892.
48. Bays HE. Adiposopathy: Is "Sick Fat" a Cardiovascular Disease? *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (25): 2461-2473. doi: 10.1016/J.JACC.2011.02.038.
49. RR W, P B, FL B, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369 (2): 145-154. doi: 10.1056/NEJMOA1212914.

50. EW G, JM J, G B, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (11): 913-921. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
51. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75 (5): 525-538. doi: 10.1016/J.JACC.2019.11.044.
52. Spannella F, Giulietti F, Di Pentima C, Sarzani R. Prevalence and Control of Dyslipidemia in Patients Referred for High Blood Pressure: The Disregarded "Double-Trouble" Lipid Profile in Overweight/Obese. *Adv Ther.* 2019;36(6):1426-1437. doi:10.1007/S12325-019-00941-6.
53. Tsai YY, Rainey WE, Pan ZQ, Frohman MA, Choudhary V, Bollag WB. Phospholipase D activity underlies very-low-density lipoprotein (VLDL)-induced aldosterone production in adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology.* 2014; 155 (9): 3550-3560. doi: 10.1210/EN.2014-1159.
54. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020; 41 (1): 111-188. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ455.
55. Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17 (9): 534-548. doi: 10.1038/S41574-021-00512-2.
56. Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020; 27 (5): 349-362. doi: 10.1007/S40292-020-00396-9.
57. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care.* 2010; 55 (10): 1347-1362. Accessed November 28, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875161/>
58. Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, et al. Obstructive Sleep Apnea, a Risk Factor for Cardiovascular and Microvascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From a Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020; 43 (8): 1868-1877. doi: 10.2337/DC19-2116.
59. Seravalle G, Grassi G. Sleep Apnea and Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022; 29 (1): 23-31. doi: 10.1007/S40292-021-00484-4.
60. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension.* 2005; 46 (2): 321-325. doi: 10.1161/01.HYP.0000174243.39897.6C.
61. Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863 (5): 1037-1045. doi: 10.1016/J.BBADIS.2016.04.017.
62. Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, Alba G, Flores-Barragán A, Sánchez-Margalet V. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 5202. 2022; 23 (9): 5202. doi: 10.3390/IJMS23095202.
63. Özkan E, Çetin-Taş Y, Şekerdağ E, et al. Hyperglycemia with or without insulin resistance triggers different structural changes in brain microcirculation and perivascular matrix. *Metab Brain Dis.* Published online 2022. doi: 10.1007/S11011-022-01100-7.
64. Rauseo E, Salih A, Raisi-Estabragh Z, et al. Ischemic Heart Disease and Vascular Risk Factors Are Associated With Accelerated Brain Aging. *JACC Cardiovasc Imaging.* Published online April 2023. doi: 10.1016/J.JCMG.2023.01.016.
65. Jaeschke L, Steinbrecher A, Hansen G, et al. Association of body surface scanner-based abdominal volume with parameters of the Metabolic Syndrome and comparison with manually measured waist circumference. *Scientific Reports* 2020 10: 1. 2020; 10 (1): 1-10. doi: 10.1038/s41598-020-66095-6.
66. Köhler A, Filges B, Völzke H, et al. Body surface scan anthropometrics are related to cardiorespiratory fitness in the general population. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 22185. doi: 10.1038/S41598-022-26740-8.
67. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol.* 2006; 35 (1): 83-92. doi: 10.1093/IJE/DYI253.
68. Ashwell M, Lejeune S, McPherson K. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management. *BMJ.* 1996; 312 (7027): 377. doi: 10.1136/BMJ.312.7027.377.
69. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012; 13 (3): 275-286. doi: 10.1111/J.1467-789X.2011.00952.X.
70. Ashwell M, Mayhew L, Richardson J, Rickayzen B. Waist-to-height ratio is more predictive of years

- of life lost than body mass index. *PLoS One*. 2014; 9 (9). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0103483.
71. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7 (9): 715-725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
 72. Che B, Zhong C, Zhang R, et al. Triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as potential cardiovascular disease risk factors: an analysis of UK biobank data. *Cardiovasc Diabetol*. 2023; 22 (1): 34. doi: 10.1186/S12933-023-01762-2/TABLES/4.
 73. Zhang F, Zhang Y, Guo Z, et al. The association of triglyceride and glucose index, and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with prehypertension and hypertension in normoglycemic subjects: A large cross-sectional population study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021; 23 (7): 1405-1412. doi: 10.1111/JCH.14305.
 74. Wang Z, Hui X, Huang X, Li J, Liu N. Relationship between a novel non-insulin-based metabolic score for insulin resistance (METS-IR) and coronary artery calcification. *BMC Endocr Disord*. 2022; 22 (1): 1-10. doi: 10.1186/S12902-022-01180-7/FIGURES/3.
 75. Wu Z, Cui H, Zhang Y, et al. The impact of the metabolic score for insulin resistance on cardiovascular disease: a 10-year follow-up cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2023; 46 (3). doi: 10.1007/S40618-022-01925-0.
 76. Gökalp G, Özbeyaz NB. The relationship between visceral adipose index and resistant hypertension in people living with diabetes. *Postgrad Med*. 2023; 135 (5): 524-529. doi: 10.1080/00325481.2023.2216987.
 77. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014. doi: 10.1155/2014/730827.
 78. Ebrahimi M, Seyedi SA, Nabipoorashrafi SA, et al. Lipid accumulation product (LAP) index for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2023; 22 (1). doi: 10.1186/S12944-023-01802-6.
 79. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360 (9349): 1903-1913. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
 80. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (12): 3946-3952. doi: 10.1093/NDT/GFN379.
 81. Fehervari M, Banh S, Varma P, et al. Weight loss specific to indication, remission of diabetes, and short-term complications after sleeve gastrectomy conversion to Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2022; 0 (0). doi: 10.1016/j.soard.2022.11.004.
 82. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A1c, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA*. 2018; 319(3):266-278. doi:10.1001/JAMA.2017.20813.
 83. Volpe M, Gallo G. Obesity and cardiovascular disease: An executive document on pathophysiological and clinical links promoted by the Italian Society of Cardiovascular Prevention (SIPREC). *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10. doi: 10.3389/FCVM.2023.1136340.
 84. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (16): 1535-1543. doi: 10.1056/NEJMOA2002449/SUPPL_FILE/NEJMOA2002449_DATA-SHARING.PDF.
 85. Associazione Medici Endocrinologi - Linea Guida ISS su Terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbilità metaboliche. Accessed July 1, 2023. <http://associazionemediciendocrinologi.it/index.php/position-statement/position-statement-2022/4698-linee-guida-terapia-del-sovrappeso-e-dell-obesita-resistenti-al-trattamento-comportamentale-nella-popolazione-adulta-con-comorbilita-metaboliche>.
 86. Alhiary R, Kesselheim AS, Gabriele S, Beall RF, Tu SS, Feldman WB. Patents and Regulatory Exclusivities on GLP-1 Receptor Agonists. *JAMA*. Published online July 28, 2023. doi: 10.1001/JAMA.2023.13872.