

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"**



**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
FISIOPATOLOGIA CLINICA E MEDICINA SPERIMENTALE**

**Ciclo XXV (Anni 2010-2013)**

**Coordinatore: Prof. Gianni Marone**

**Tesi di Dottorato**

**CONSUMO DI SALE E INSULINO-RESISTENZA IN BAMBINI E**

**ADOLESCENTI OBESI**

**Relatore**

**Candidato**

**Ch.mo Prof.**

**Dott.**

**Pasquale STRAZZULLO**

**Gianpaolo DE FILIPPO**

**Triennio Accademico 2010-2013**

## **INDICE**

<b>Riassunto</b>	4
<b>Introduzione</b>	7
La sindrome metabolica in età pediatrica e adolescenziale	8
Sensibilità al sale e insulinoresistenza	9
<b>Obiettivo dello studio</b>	12
<b>Pazienti e metodi</b>	12
Popolazione studiata	12
Raccolta urinaria e variabili urinarie	14
Variabili dietetiche	15
Variabili antropometriche e variabili addizionali	15
Definizione di sindrome metabolica	17
Analisi statistica	17
<b>Risultati</b>	19
Consumo di sale giornaliero	20
Variazione del consumo di sale in funzione dell'età	20

Consumo di sale e indice di massa corporea	21
Consumo di sale e sindrome metabolica	21
Consumo di sale e insulino-resistenza	23
Altri parametri	24
<b>Discussione</b>	25
<b>Conclusioni</b>	30
<b>Bibliografia</b>	31

## **Riassunto**

L'esistenza della sindrome metabolica anche in età pediatrica e adolescenziale è stata ben dimostrata in diversi studi, con complicazioni prevedibili a lungo termine analoghe a quelle osservate negli adulti. L'insulinoresistenza è l'elemento fisiopatologico centrale della sindrome metabolica e contribuisce alla comparsa dell'ipertensione, dei fenomeni aterosclerotici, delle malattie renali croniche e delle malattie cardiovascolari.

L'obesità, elemento essenziale della sindrome metabolica, è stata correlata alla sensibilità al sale.

E' stato inoltre dimostrato che i soggetti con sindrome metabolica e quelli con obesità addominale presentano un'alterazione del meccanismo di riassorbimento prossimale del sodio che può spiegarne la maggiore sensibilità al sale.

Scopo del progetto di ricerca è stato quello di valutare la presenza e il grado di insulino-resistenza, ovvero di insulino-sensibilità, in un gruppo di bambini e adolescenti affetti da obesità di grado variabile, in funzione dell'apporto dietetico di sodio.

Sono stati valutati i parametri di 139 soggetti (età media:  $11.7 \pm 3.5$  anni; 95% IC: 10.4 – 12.3), di cui 74 maschi.

L'escrezione media di sodio era di  $129 \pm 58$  mEq/24 ore, pari ad una ingestione stimata di sale alimentare di  $7.6 \pm 3.4$  grammi, con un consumo più importante nel sesso maschile ( $8.2 \pm 3.4$  vs  $7.0 \pm$

3.4 grammi di sodio/die rispettivamente nei maschi e nelle femmine).

Il consumo giornaliero di sale aumentava con l'età, passando da  $6.1 \pm 3.3$  g/24h nei soggetti del primo quartile d'età (età inferiore ai 9.3 anni) a  $7.2 \pm 3.5$ ,  $8.4 \pm 2.8$  e  $8.8 \pm 3.4$  g/24h nei soggetti del secondo (età compresa tra 9.3 e 11.8 anni), terzo (età compresa tra 11.8 e 14 anni) e quarto quartile (età compresa tra 14 e 17.9 anni) rispettivamente

Il consumo di sale era correlato all'indice di massa corporea (espresso in z-score) ( $r=0.247$ ;  $p=0.03$ ).

Il 22.3% dei soggetti rientrava nei criteri predefiniti per la diagnosi di sindrome metabolica.

L'apporto dietetico di sodio appariva significativamente superiore nei soggetti con sindrome metabolica rispetto a quelli senza sindrome metabolica ( $8.2 \pm 3.5$  vs.  $6.1 \pm 2.6$ ,  $p= 0.03$ ).

Il grado di insulino-resistenza (HOMA-IR) era direttamente correlato al consumo di sale ( $r 0.342$ ,  $p<0.01$ ) mentre, come atteso, il grado di insulino-sensibilità (QUICKI) si rivelava inversamente correlato ( $r - 0.327$ ,  $p<0.01$  )

I valori di pressione arteriosa, sistolica e diastolica, non apparivano invece influenzati dall'apporto alimentare di sale.

In conclusione, i dati derivanti dallo studio di una popolazione di bambini e adolescenti obesi indicano che il consumo di sale è un elemento strettamente correlato all'obesità e alle sue complicanze,

in particolare all'insulino-resistenza, elemento chiave della sindrome metabolica.

Un'educazione alimentare avente come obiettivo la riduzione del consumo di sale assume un'importanza fondamentale per la prevenzione dell'obesità e delle patologie ad essa associate fin dai primi anni di vita.

## **Introduzione**

La prevalenza della sindrome metabolica, un cluster di fattori di rischio cardiovascolare comprendenti obesità, ipertensione arteriosa, alterato metabolismo dei carboidrati e dislipidemia aterogenica, è in continuo aumento, come diretta conseguenza dell'epidemia mondiale di obesità. La sindrome metabolica è classicamente associata ad un aumentato rischio di diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, patologie renali croniche, inclusa l'insufficienza renale terminale e la nefrolitiasi e patologie endocrine, come il gozzo multinodulare (1-7).

L'insulinoresistenza è l'elemento centrale della fisiopatologia della sindrome metabolica e contribuisce alla comparsa dell'ipertensione, dei fenomeni aterosclerotici, delle malattie renali croniche e delle malattie cardiovascolari. L'attivazione anomala del sistema renina-angiotensina-aldosterone, lo stress ossidativo (8), l'eccessivo apporto alimentare di sale (9) e grassi (10) concorrono all'instaurarsi della sindrome metabolica.

Sempre più evidenze dimostrano che l'insulino-resistenza è un fenomeno che non riguarda solo i tessuti tipicamente sensibili all'azione dell'insulina (come il tessuto muscolare, il tessuto adiposo e il fegato) ma anche i tessuti cardiovascolare e renale (8).

### *La sindrome metabolica in età pediatrica e adolescenziale*

L'obesità in età infantile è considerata una malattia dalle proporzioni epidemiche. L'Obesity Consensus Working Group ha proposto che i pediatri debbano occuparsi dello screening per sovrappeso e obesità di tutti i bambini. Le indicazioni prevedono che soggetti con un indice di massa corporea uguale o superiore al 91° percentile sui grafici europei di Cole (11) siano adeguatamente presi in carico con un programma di riduzione dell'eccesso ponderale e quelli con indice di massa corporea uguale o superiore al 95° percentile debbano essere oggetto di screening per comorbidità ed indirizzati verso un centro specialistico (12).

La presenza della sindrome metabolica nei bambini e negli adolescenti è stata ben dimostrata in diversi studi nordamericani ed europei (13,14), con complicazioni prevedibili a lungo termine analoghe a quelle osservate negli adulti (15).

In uno studio condotto dal nostro gruppo di ricerca su 441 bambini e adolescenti italiani, seguiti dai pediatri di famiglia e valutati per patologie intercorrenti (quindi non per il problema specifico dell'obesità) è stata riscontrata una percentuale del 30.8 % di soggetti con il fenotipo della sindrome metabolica e una prevalenza di ipertensione arteriosa del 23.6 % (14)



	Study population (415)	Prepubertal			Pubertal		
		Males (185)	Females (103)	All (288)	Males (59)	Females (68)	All (127)
Metabolic syndrome, %	128 (30.8)	48 (25.9)	37 (35.9)	85 (29.5)	20 (33.9)	23 (33.8)	43 (33.8)
Fasting hyperglycemia, %	69 (16.6)	33 (17.8)	13 (12.6)	46 (16.0)	8 (13.5)	15 (22.1)	23 (18.1)
Hypertension, %	98 (23.6)	33 (17.8)	28 (27.2)	61 (21.2)	15 (25.4)*	22 (32.3)	37 (29.1)
Low HDL-cholesterol levels, %	192 (46.2)	70 (37.8)	52 (50.5)	122 (42.4)	36 (61.0)*	34 (50.0)	70 (55.1) <sup>†</sup>
Hypertriglyceridemia, %	92 (22.2)	39 (21.1)	28 (27.2)	67 (23.3)	15 (25.4)	10 (14.7)	25 (19.7)

\* = significantly different compared to prepubertal males ( $P < 0.01$ ).

<sup>†</sup> = significantly different compared to prepubertal subjects ( $P < 0.01$ ).

*Prevalenza della sindrome metabolica e delle singole componenti in una popolazione di bambini e adolescenti obesi seguiti dai pediatri di famiglia della provincia di Salerno (referenza n. 14).*

### *Sensibilità al sale e insulinoresistenza*

La sensibilità al sale (salt sensitivity degli autori anglosassoni) è stata, sia pur arbitrariamente, definita clinicamente nei soggetti normotesi come una diminuzione della pressione arteriosa media di almeno 3 mmHg dopo un periodo di restrizione sodica (16).

L'obesità, elemento essenziale della sindrome metabolica, è stata correlata alla sensibilità al sale.

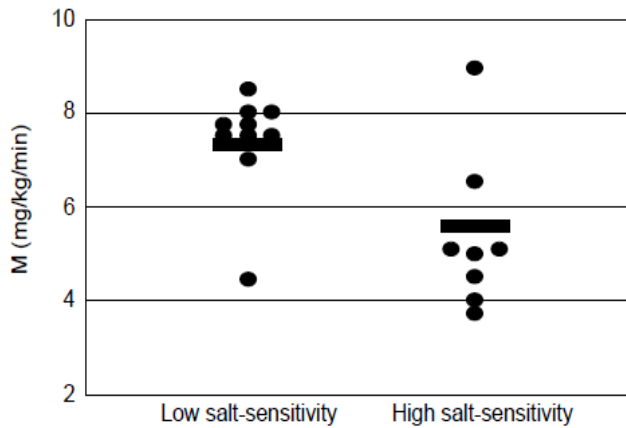
In uno studio riguardante un gruppo di 78 adolescenti (60 obesi e 18 normopeso), il passaggio da una dieta a elevato contenuto di sodio ( $> 250$  mmol/die) ad una iposodica ( $< 30$  mmol/die), ha comportato una diminuzione dei valori di pressione arteriosa significativamente superiore nei soggetti obesi rispetto ai non obesi ( $- 12 \pm 1$  mmHg versus  $+ 1$  mmHg  $\pm 2$  mmHg) (17).

La riduzione dell'eccesso ponderale determinava inoltre una diminuzione della sensibilità al sale. I valori plasmatici di

aldosterone e di noradrenalina erano strettamente correlati alla risposta pressoria all'apporto di sale, suggerendo un'influenza dell'alterata sensibilità all'insulina, del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dell'attivazione del sistema nervoso simpatico sul meccanismo che influenza la sodio-sensibilità.

Studi riguardanti la relazione tra la sensibilità al sale e l'insulino-resistenza hanno mostrato che gli individui con elevata sensibilità al sale presentano livelli di insulinemia in corso di carico orale di glucosio dopo un periodo di dieta ipersodica significativamente superiori a quelli presentati dai soggetti non sodio-sensibili. Questo effetto è stato ben dimostrato sia nei soggetti normotesi (18) che nei pazienti ipertesi (19).

In particolare, è stato osservato come i pazienti con ipertensione essenziale con un'alta sensibilità al sale siano relativamente insulino-resistenti rispetto a quelli con una bassa sensibilità al sale, indipendentemente da fattori confondenti come l'età, la presenza di obesità e lo stato di tolleranza ai carboidrati. In questi pazienti, l'insulino-resistenza non è associata ad una franca iperinsulinemia.



*Uptake di glucosio dopo stimolo con insulina (M) in pazienti ipertesi con sensibilità al sale e in pazienti resistenti. Le barre indicano il valore medio  $P < 0.01$ . (referenza numero 19).*

E' stato inoltre dimostrato che i soggetti con sindrome metabolica (in cui l'insulino-resistenza gioca un ruolo etiopatogenetico essenziale) e i soggetti con obesità addominale presentano un'alterazione del meccanismo di riassorbimento prossimale del sodio (20, 21) che può spiegarne la maggiore sensibilità al sale.

Dal punto di vista fisiopatologico, sono stati ipotizzati numerosi meccanismi per spiegare l'impatto del sodio sul sistema cardiovascolare e sull'insulino-sensibilità, come l'influenza del sodio sulla produzione di ossido nitrico e sulla reattività vascolare, così come la sua azione sul sistema nervoso simpatico e sull'attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone (22).

## **Obiettivo dello studio**

Scopo del progetto di ricerca è stato quello di valutare la presenza e il grado di insulino-resistenza, ovvero di insulino-sensibilità, in un gruppo di bambini e adolescenti affetti da obesità di grado variabile, in funzione dell'apporto dietetico di sodio.

## **Pazienti e metodi**

### *Popolazione studiata*

La popolazione presa in esame consiste in un sottogruppo di pazienti obesi (z-score dell' IMC > 2 ) seguiti presso il "Centre de Référence de l'Obésité Grave de l'Enfant et de l'Adolescent" del servizio di endocrinologia e diabetologia pediatrica dell'Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris).

(<https://sites.google.com/site/endocrinoenfantparis/centres-de-reference>)

Il percorso assistenziale per un bambino o un adolescente obeso prevede una prima visita ambulatoriale per l'inquadramento anamnestico e clinico. Sulla base dei dati raccolti, il paziente è

indirizzato verso i diversi modelli di presa in carico : day hospital di “educazione terapeutica” per i pazienti senza chiara evidenza di comorbidità, ricovero ordinario per approfondimenti diagnostici riguardanti patologie associate oppure immesso nel circuito di chirurgia bariatrica, in caso di obesità severa, evolutiva, non rispondente a precedenti tentativi codificati.

Il bilancio iniziale prevedeva la raccolta delle informazioni nutrizionali da parte di una dietista, mediante un questionario a risposta libera, la raccolta dei parametri antropometrici e dei valori pressori, un prelievo ematico dopo 12 ore di digiuno per la determinazione di glicemia, insulinemia, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi (oltre agli altri parametri previsti dalla presa in carico assistenziale e non presi in considerazione per il presente studio) nonché una raccolta delle urine delle 24 ore. Tutte le operazioni riguardanti il progetto di ricerca e esulanti dalla normale attività di assistenza clinica, sono state svolte dopo aver acquisito il consenso informato dei genitori e, quando applicabile, del paziente.

Per il presente studio abbiamo considerato solo i parametri dietetici, ematici e urinari di pazienti di età compresa tra 3 e 18 anni raccolti nel secondo semestre del 2012, per evitare un’eventuale influenza di variazioni stagionali nell’apporto di nutrienti. I soggetti per i quali non erano disponibili

contestualmente tutti gli elementi presi in considerazione (analisi dietetica, parametri ematici, parametri urinari) sono stati esclusi dallo studio.

207 pazienti avevano dei dati completi al momento dello studio.

68 pazienti sono stati esclusi dallo studio per un valore di creatinina urinaria inferiore alla soglia di 0.1 mmol/kg/die, al fine di minimizzare gli errori dovuti ad una raccolta urinaria incompleta (23). Finalmente, sono stati presi in considerazione i dati di 139 pazienti.

#### *Raccolta urinaria e variabili urinarie*

Per la raccolta delle urine delle 24 ore i pazienti ed i loro genitori hanno ricevuto delle istruzioni precise in maniera orale e scritta sulle modalità di raccolta. Le analisi comprendevano la determinazione del sodio e della creatinina urinaria. La raccolta domiciliare del campione ha eliminato la possibilità di un valore del sodio urinario falsato dalla dieta ospedaliera, permettendo una stima affidabile della quantità di sodio presente nell'alimentazione dei soggetti esaminati.

### *Variabili dietetiche*

Durante il ricovero è stata effettuata un'attenta indagine alimentare da parte di una dietista del reparto. L'intake calorico giornaliero è stato calcolato su una media di tre giorni; l'eccesso calorico, espresso in % dell'apporto calorico consigliato per sesso ed età, è stato calcolato sulla base dei parametri di riferimento forniti dall'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) (24).

Il tipo di analisi non permette di quantificare con esattezza la quantità di sodio ingerita con gli alimenti sulla base dei dati raccolti con il questionario: per questo parametro è stato quindi preso in considerazione il solo risultato derivante dall'analisi delle urine.

### *Variabili antropometriche e variabili addizionali*

Al momento del ricovero sono state rilevate le variabili antropometriche oggetto dell'analisi. La statura è stata misurata, approssimando il valore alla cifra più vicina di 0.1 cm, usando uno statimetro Harpenden. Il peso è stato misurato approssimando il valore alla cifra più vicina di 0.1 kg usando una bilancia elettronica Seca 7720.

Sulla base dei dati ottenuti, è stato calcolato l'indice di massa corporea (peso espresso in kg / altezza espressa in metri ed elevata al quadrato). Per annullare l'effetto dell'età e del sesso, i parametri relativi all'indice di massa corporea sono stati espressi in score della deviazione standard, usando i parametri di riferimento della popolazione francese (25).

I maschi con un volume testicolare  $\geq 4$  ml e le femmine con uno sviluppo mammario  $\geq B2$  sono stati considerati come puberi.

Per le femmine, in caso di difficoltà nel valutare la presenza di uno sviluppo mammario a causa dell'adipomastia, è stata praticata un'ecografia pelvica transaddominale. In tal caso, un diametro longitudinale uterino superiore a 35 mm e/o un volume ovarico superiore a 2 ml sono stati considerati indicativi di pubertà in corso (26).

La pressione arteriosa è stata valutata con un apparecchio automatico (Ge Dinamap Pro Care 300), con tre misurazioni in 30 minuti e la media dei valori è stata utilizzata per l'analisi.

La valutazione del grado di insulino-resistenza e di insulino-sensibilità è stata realizzata rispettivamente con il calcolo dell'Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR: glicemia mmol/l x insulinemia mUI/l / 22.5) (27) e del Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI:  $(1/[\log(\text{insulina in mUI/l}) + \log(\text{glicemia in mg/dl})])$ ) (28).



Un valore di HOMA-IR uguale o superiore a 2.5 è stato considerato indice di insulino-resistenza, mentre i valori normali di insulino-sensibilità sono generalmente compresi tra 0.338 e 0.403.

Entrambi i parametri, che permettono il calcolo su valori basali, sono ampiamente validati nella letteratura internazionale per l'età pediatrica e adolescenziale.

#### *Definizione di sindrome metabolica*

Per la definizione di sindrome metabolica sono stati utilizzati i parametri WHO 1998, adattando i valori di cut-off all'età evolutiva. I soggetti che presentavano un'insulino-resistenza associata ad almeno due dei parametri sotto elencati rientravano nella definizione di sindrome metabolica: obesità, alterata glicemia a digiuno o in corso di OGTT o diabete di tipo 2, valori di colesterolo HDL inferiori al decimo percentile per età e sesso, ipertrigliceridemia (valori superiori al 90° percentile età e sesso) ed ipertensione (pressione diastolica o sistolica superiore al 90° percentile per età, sesso e percentile dell'altezza) (29).

#### *Analisi statistica*

L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL, USA, versione 15.0).

Un valore di P inferiore a 0.05 è stato considerato come statisticamente significativo in tutti i test.

I dati descrittivi sono espressi come media  $\pm$  DS per le variabili continue ed in numero assoluto e valori percentuali per le variabili discontinue.

Il test t di Student, con eventuale correzione di Bonferroni quando necessario, è stato usato per le variabili continue per valutare le differenze tra i gruppi di una data variabile. Per la correlazione tra le variabili discontinue è stato usato il test del chi quadro o il test di Fisher.

L'analisi della regressione logistica è stata utilizzata per valutare l'associazione tra il consumo di sale e la sindrome metabolica, eliminando i fattori di interferenza.

## Risultati

Alla fine del periodo di inclusione erano disponibili dati completi per 139 soggetti (età media:  $11.7 \pm 3.5$  anni; 95% IC: 10.4 – 12.3), di cui 74 maschi.

Le caratteristiche cliniche e biochimiche dell'intera popolazione sono presentate nella tabella n. 1.

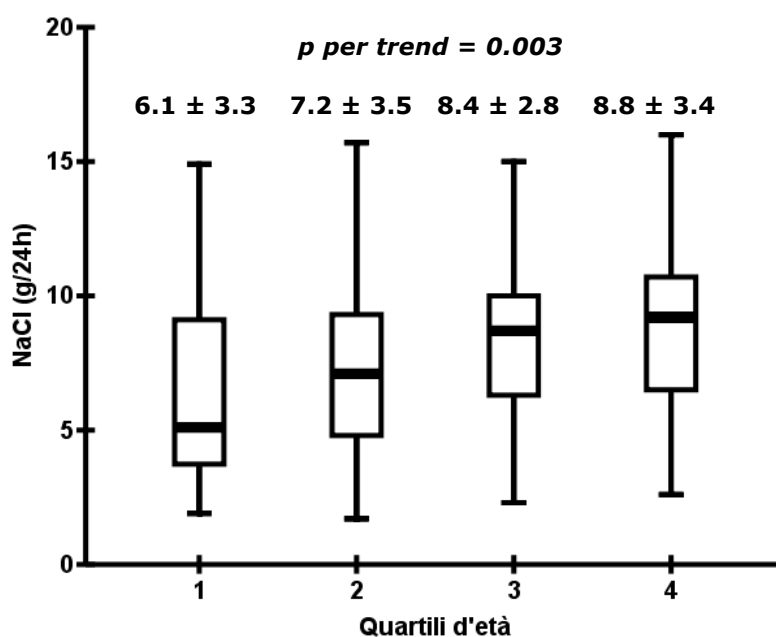
	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>Totale</b>
Numero	74	65	139
Età (anni)	$11.8 \pm 2.9$	$11.5 \pm 4.1$	$11.7 \pm 3.5$
Età (range in anni)	3.1-17.9	3.1-17.9	3.1-17.9
IMC (Z-score)	$3.8 \pm 1.1$	$3.8 \pm 0.9$	$3.8 \pm 0.9$
Prepuberi/Puberi	27/47	24/41	51/88
HOMA-IR	$3.6 \pm 2.9$	$3.9 \pm 2.8$	$3.8 \pm 2.9$
QUICKI	$0.14 \pm 0.01$	$0.14 \pm 0.02$	$0.14 \pm 0.02$
Calorie totali (Kcal/24h)	$2308 \pm 418$	$2034 \pm 245$	$2180 \pm 373$
Eccesso calorico (%/24h)	$26.8 \pm 20.5$	$22.8 \pm 18.4$	$25.1 \pm 19.7$
Na Urinario (mEq/24h)	$139 \pm 58$	$120 \pm 58$	$129 \pm 58$
NaCl alimentare (g/24h)	$8.2 \pm 3.4$	$7.0 \pm 3.4$	$7.6 \pm 3.4$

### Consumo di sale giornaliero

L'escrezione media di sodio era di  $129 \pm 58$  mEq/24 ore, pari ad una ingestione stimata di sale alimentare di  $7.6 \pm 3.4$  grammi, con un consumo aumentato nel sesso maschile ( $8.2 \pm 3.4$  vs  $7.0 \pm 3.4$  grammi di sodio/die rispettivamente nei maschi e nelle femmine).

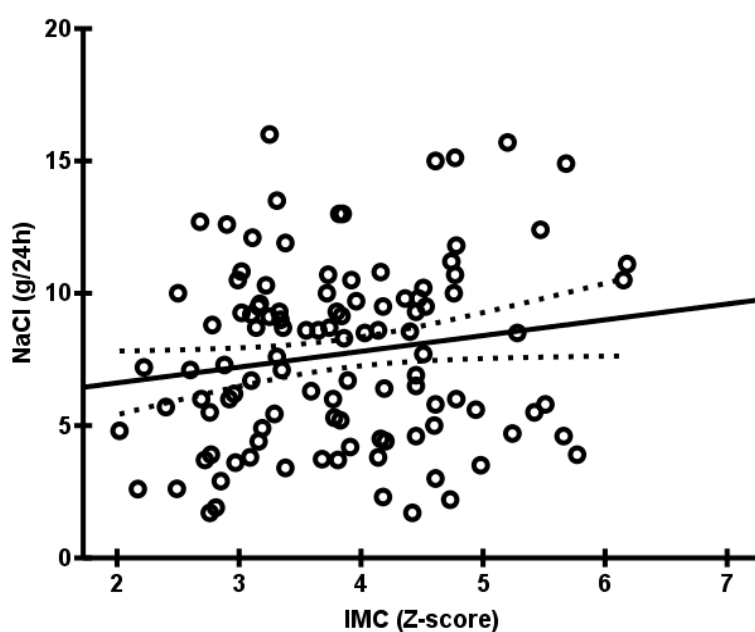
### Variazione del consumo di sale in funzione dell'età.

Il consumo giornaliero di sale aumentava con l'età, passando da  $6.1 \pm 3.3$  g/24h nei soggetti del primo quartile d'età (età inferiore ai 9.3 anni) a  $7.2 \pm 3.5$ ,  $8.4 \pm 2.8$  e  $8.8 \pm 3.4$  g/24h nei soggetti del secondo (età compresa tra 9.3 e 11.8 anni), terzo (età compresa tra 11.8 e 14 anni) e quarto quartile (età compresa tra 14 e 17.9 anni) rispettivamente (figura).



### *Consumo di sale e indice di massa corporea*

Il consumo di sale appariva correlato all'indice di massa corporea (espresso in z-score) ( $r=0.247$ ;  $p=0.03$ ) (figura)

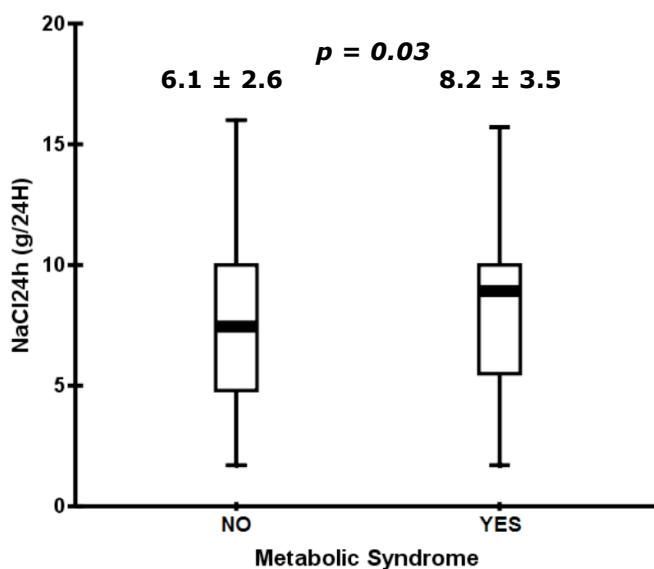


Era evidente una correlazione attesa con il numero assoluto di calorie, funzione dell'età, ma non con l'eccesso calorico calcolato rispetto al fabbisogno.

### *Consumo di sale e sindrome metabolica*

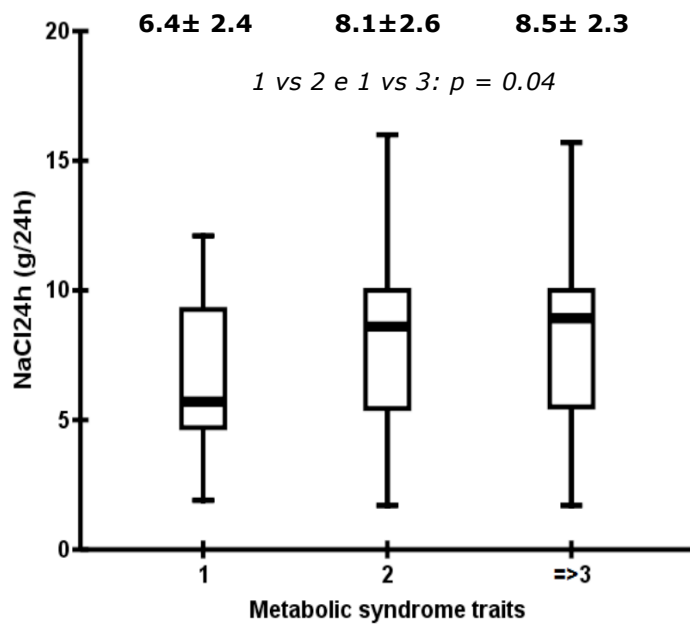
31 (22.3%, 17 femmine) soggetti rientravano nei criteri predefiniti per la diagnosi di sindrome metabolica.

L'apporto dietetico di sodio appariva significativamente superiore nei soggetti con sindrome metabolica rispetto a quelli senza sindrome metabolica ( $8.2 \pm 3.5$  vs.  $6.1 \pm 2.6$ ,  $p = 0.03$ ) (figura)



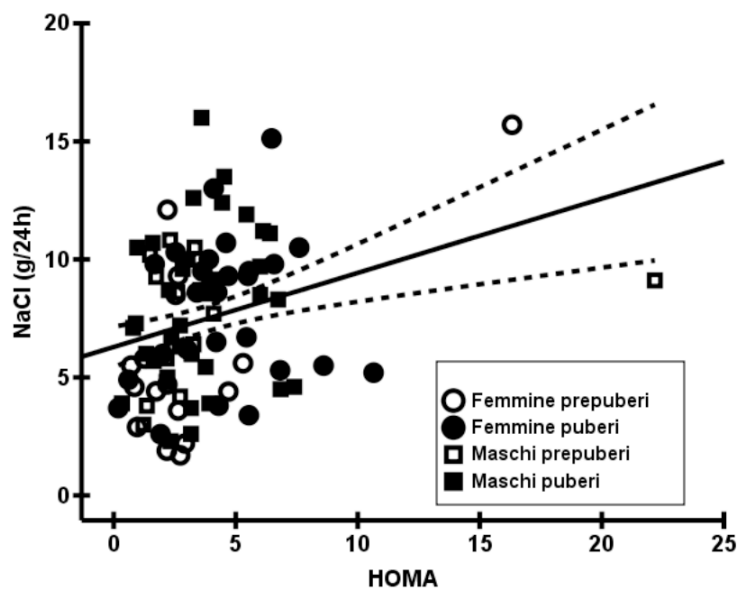
L'aumento del consumo giornaliero di sale era associato ad una maggiore presenza degli elementi costituenti la sindrome metabolica.

Nel caso di un solo elemento (obesità senza co-morbidity) il valore medio era di  $6.4 \pm 2.4$ , mentre quando erano presenti due elementi si osservava un aumento significativo ( $8.1 \pm 2.6$ ) che si confermava quando gli elementi diventavano almeno tre ( $8.5 \pm 2.3$ ), permettendo la classificazione di sindrome metabolica.

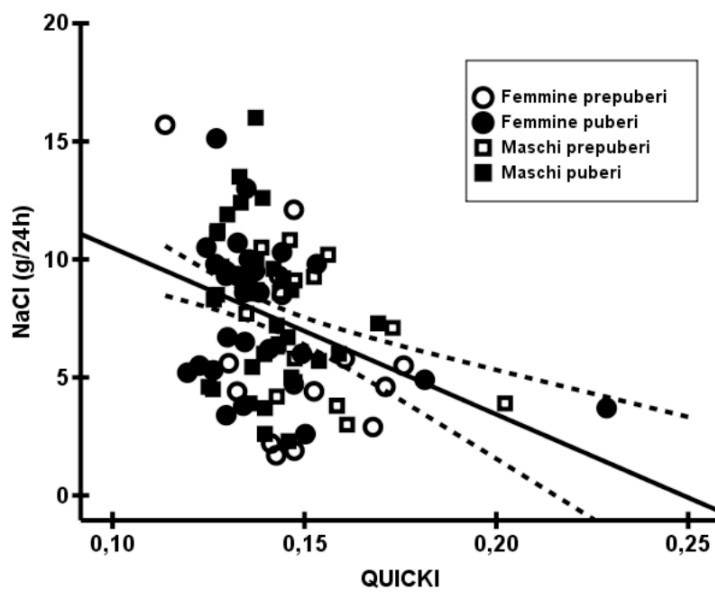


### Consumo di sale e insulino-resistenza

Il grado di insulino-resistenza (HOMA-IR) era direttamente correlato al consumo di sale ( $r$  0.342,  $p < 0.01$ )



mentre, come atteso, il grado di insulino-sensibilità (QUICKI) si rivelava inversamente correlato ( $r$  - 0.327,  $p < 0.01$ )



### *Altri parametri esaminati*

I valori di pressione arteriosa, sistolica e diastolica, non apparivano invece influenzati dall'apporto alimentare di sale.

Non vi era differenza per quanto riguardava il sesso e la presenza di pubertà tra la correlazione tra consumo di sale ed insulino-resistenza-insulino-sensibilità e il numero di elementi costitutivi della sindrome metabolica.



## **Discussione**

I dati derivanti dallo studio di una popolazione di bambini e adolescenti obesi, di età compresa tra i 3 e i 18 anni indicano che il consumo di sale è un elemento strettamente correlato all'obesità e alle sue complicanze, in particolare all'insulino-resistenza, elemento chiave della sindrome metabolica.

Allo stato attuale delle conoscenze, il meccanismo con cui il sodio influisce sull'eccesso ponderale rimane poco chiaro. Si potrebbe ragionevolmente argomentare che un effetto potenziale dell'assunzione di sale sull'aumento del peso corporeo sia dovuto al consumo di alimenti ad elevato contenuto di calorie e di sale.

Comunque, anche l'inclusione dell'apporto energetico totale e, soprattutto, dell'eccesso in percentuale rispetto agli apporti calorici raccomandati non modifica le associazioni ritrovate. Questo dato risulta coerente con altri studi pubblicati in letteratura che descrivono una correlazione significativa con il peso corporeo ma non con l'apporto totale di calorie *per se* (30-31).

Il consumo di cibi voluttuari (convenience foods) è correlato ad un alto apporto energetico ma ad un basso apporto nutrizionale (32).

Uno studio tedesco ha dimostrato l'associazione tra il consumo di questo tipo di alimenti e l'incremento dell'indice di massa corporea solo per il sottogruppo che consumava convenience foods

ad elevato apporto calorico (33). I risultati dell'analisi potrebbero comunque aver sottostimato il reale effetto di questo tipo di alimentazione, indipendentemente dalla densità calorica, in quanto il loro consumo è generalmente sottostimato nella compilazione dei questionari alimentari, specialmente nei soggetti sovrappeso. Altra caratteristica dei cibi altamente raffinati è il loro contenuto di sale relativamente elevato. L'impiego di importanti quantità di sale è spesso necessario per compensare la perdita di aroma conseguente ai processi di lavorazione e conservazione. In un'analisi del National Diet and Nutrition Survey inglese, il consumo di sale era correlato all'intake di bibite zuccherate nei bambini (34). In questo studio, ogni grammo addizionale di sale assunto con la dieta corrispondeva ad una quantità di 27 grammi di bibite. Il risultato degli studi sulla relazione tra consumo di bibite e sovrappeso sorprendentemente non sono univoci (35,36), ma l'evidenza conclusiva indica comunque che la sostituzione di queste bibite con alternative non caloriche è efficace per la prevenzione del sovrappeso e dell'obesità in bambini e adolescenti (37).

Si potrebbe concludere che un elevato apporto di sale sia un indicatore di uno stile di vita complessivamente insalubre, caratterizzato da uno squilibrio tra l'intake calorico e la spesa energetica.

Le recenti linee guida italiane per l'apporto nutrizionale di sodio (38) fissano in 0.9 – 1.1 – 1.5 grammi/die gli apporti per i soggetti

dell'età di 6, 7-10 e 11-18 anni, rispettivamente, senza differenze di genere. Prendendo l'escrezione urinaria di sodio nelle 24 ore come un indice affidabile di stima per l'apporto dietetico, la quantità media nella popolazione obesa in esame era di 3.2 e 2.8 grammi di sodio rispettivamente per i soggetti di sesso maschile e femminile, in media il doppio dell'apporto raccomandato.

Già nel primo quartile di età del nostro campione (età inferiore ai 9 anni), l'escrezione urinaria media di sodio superava le 100 mmol/die, limite superiore fissato per gli adulti, che corrisponde ad un apporto di sale giornaliero di 5.8 grammi (39).

Il grado di insulinoresistenza appare strettamente correlato al consumo di sale nell'alimentazione, senza per questo mostrare un effetto diretto sui valori di pressione arteriosa. Questo dato è sorprendente solo in apparenza. Infatti, benché sia dimostrata un'associazione tra un aumento della pressione arteriosa e il consumo di sale anche nei bambini e negli adolescenti, questa appare modesta (40). In una meta-analisi che prende in considerazione 10 trials controllati comprendenti un totale di 966 bambini in una fascia di età sovrapponibile a quella della nostra popolazione (età media 13 anni, range 8-16), una riduzione del consumo di sale del 42% era associata a riduzioni significative ma piccole dei valori di pressione sistolica (-1.17 mmHg; IC 95% da -1.78 a -0.56) e di pressione diastolica (-1.29 mmHg; IC 95 % da -1.94 a -0.65) (41). Ipotizzando che il primum movens per

l'attivazione del sistema Renina-Angiotensinogeno-Angiotensina e per l'iperattività del sistema nervoso simpatico sia l'insulinoresistenza, possiamo ragionevolmente supporre che quello che stiamo osservando, in questo gruppo di soggetti particolarmente giovani, rappresenti la fase prodromica del danno cardiovascolare che può precedere di diversi anni l'espressione clinica.

La forza dello studio è quella di poter disporre dei dati di una popolazione omogenea, completamente caratterizzata dal punto di vista clinico e biochimico. Al tempo stesso, il fatto che la maggior parte dei soggetti presenti un'obesità di grado estremamente severo potrebbe costituire una limitazione alla generalizzazione dei risultati per la popolazione generale.

L'aver calcolato l'apporto dietetico di sale in base all'escrezione urinaria di sodio, controllando l'accuratezza della raccolta in base alla concentrazione di creatinuria rappresenta un altro elemento di forza dello studio. Infatti, l'impiego di un questionario alimentare tende spesso a sottostimare il consumo di sale, soprattutto nei soggetti più grandi, con una variabilità intorno all'8 % (30). Il calcolo effettuato sulla base dell'escrezione urinaria di sodio si rivela più idoneo nel valutare l'effetto globale degli alimenti ad alto contenuto di sodio sia sul peso corporeo che sui parametri metabolici.

L'insieme dei dati supporta l'ipotesi che l'indicazione di una riduzione globale della quantità di sodio nell'alimentazione possa avere risvolti positivi sia per quanto riguarda la perdita di peso in sé, che per le complicazioni metaboliche ad essa associate.

## **Conclusioni**

Il consumo alimentare di sale appare chiaramente associato alla comparsa dell'insulinoresistenza, elemento cardine della sindrome metabolica.

Siccome i comportamenti alimentari si sviluppano e si strutturano durante l'infanzia, così come la preferenza per il gusto salato (42), un'educazione alimentare avente come obiettivo la riduzione dell'apporto di sale assume un'importanza fondamentale per la prevenzione dell'obesità e delle patologie ad essa associate fin dai primi anni di vita.

## **Bibliografia**

1. Malik S, Wong ND, Franklin SS et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and all cause in United States adults. *Circulation* 2004; 110:1245-1250.
2. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L et al. Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644-2650.
3. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167-174.
4. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, Benvenuto D, Vivona CL, Imbroinise A, Zampa G, Ricchio S, Strazzullo P. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:900-906.
5. Rendina D, De Filippo G, Zampa G, Muscariello R, Mossetti G, Strazzullo P. Characteristic clinical and biochemical profile of

recurrent calcium-oxalate nephrolithiasis in patients with metabolic syndrome.

Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2256-63

6. Mossetti G, Rendina D, De Filippo G, Benvenuto D, Vivona CL, Zampa G, Ferraro P, Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: can we hypothesize a common background? Clin Cases Miner Bone Metab. 2008;5:114-7.

7. Rendina D, De Filippo G, Mossetti G, Zampa G, Muscariello R, Benvenuto G, Vivona CL, Ippolito S, Galante F, Lombardi G, Biondi B, Strazzullo P. Relationship between metabolic syndrome and multinodular non-toxic goiter in an inpatient population from a geographic area with moderate iodine deficiency. J Endocrinol Invest 2012; 35: 407-412.

8. Lastra-Lastra G, Soxers JR, Restrepo-Erazo K, Manrique-Acevedo C, Lastra-Gonzales G. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. ClinEndocrinol. (Oxf) 2009; 71:1-6.

9. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Salt and the metabolic syndrome. NutrMetabCardiovasc Dis 2009; 19:123-128



10. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen H et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997; 65:79-87
11. Cole TJ. A chart to link centiles of body mass index, weight and height. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:1194-9.
12. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H et al. Obesity Consensus Working Group on Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1871-87.
13. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362-74.
14. Viggiano D, De Filippo G, Rendina D, Fasolino A, D'Alessio N, Avellino N, Verga MC, Prisco AG, Sorrentino FA, Sabatini P, Chiarelli F. Screening of metabolic syndrome in obese children: a primary care concern. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009; 49:329-334.

15. De Filippo G, Rendina D, Strazzullo P. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010;362: 1841.

16. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27:481-490.

17. Rocchini A. P. et al. The effect of weightloss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321:580-586

18. Sharma A. M., Ruland K, Spies KP & Distler A. Salt sensitivity in young normotensive subjects is associated with hyperinsulinemic response to oral glucose. *J Hypertens.* 1991;9: 329-335

19. Galletti F, Strazzullo P, Ferrara I, Annuzzi G, Rivellese AA, Gatto S, Mancini M. NaCl sensitivity of essential hypertensive patients is related to insulin resistance. *J Hypertens.* 1997; 15: 1485-1491

20. Strazzullo P, Barbato A, Galletti F, Barba G, Siani A, Iacone R, D'Elia L, Russo O, Versiero M, Farinaro E, Cappuccio FP. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic

syndrome. Results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens*. 2006; 24:1633-1639

21. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FP, Siani A, Trevisan M, FARinaro E et al. Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity and insulin resistance: a link to hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2457-64

22. Strazzullo P, Barbato A, Vuotto P, Galletti F. Relationships between salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 25-33

23. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:561-569

24. Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), Cnerna-CNRS. Apports nutritionnels conseillés pour la population française.

Ed: Martin A. 2001. 605 p.

25. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years

Eur J Clin Nutr 1991; 45: 13-21

26. De Filippo G, Rendina D, Nazzaro A, Lonardo F, Bouvattier C, Strazzullo P. Baseline Inhibin B levels for Diagnosis of Central Precocious Puberty in Girls. 2013 (submitted).

27. Matthews DR, Hosker JP, Rudeski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28:412-419

28. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2402-2410

29. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents; The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114:555-576

30. Libuda L, Kersting M, Alexy U. Consumption of dietary salt measured by urinary sodium excretion and its association with body weight status in healthy children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2012; 15:433-441
31. Hulthén L, Aurell M, Klingberg S et al. Salt intake in young Swedish men. *Public Health Nutr.* 2010; 13: 601-605
32. Alexy U, Sichert-Hellert W, Rode T et al. Convenience food in the diet of children and adolescents: consumption and composition. *Br J Nutr* 2008; 99:345-351
33. Alexy U, Libuda L, Mersmann S et al. Convenience food in children's diet and association with diet quality and body weight status. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 160-166
34. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension* 2008; 51: 629-634
35. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2007; 97:667-675.

36. Forshee RA, Anderson PA, Storey ML. Sugar-sweetened beverages and body mass index in children and adolescents: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1662-1671

37. De Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012; 367:1397-1406

38. Ad hoc Committee of the Italian Society of Human Nutrition (SINU) and the Institute for Food Research and Nutrition (INRAN). Dietary reference intakes of nutrients and energy for the Italian population. Summary document presented at the XXXV SINU scientific meeting, Bologna, October 22-23 2012 (in press).

39. Institute of medicine of the National Academies, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. 2005; Washington, DC: The National Academies Press

40. Simons-Morton DG, Obarzanek E. Diet and blood pressure in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:244-249

41. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of randomized trials. *J Hum Hypertens* 2002; 16:761-770

42. Strazzullo P, Campanozzi A, Avallone S. Does salt intake in the first two years of life affect the development of cardiovascular disorders in adulthood? *Nut Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:787-792