

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in

**Scienze dell'Alimentazione e della Nutrizione**

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia*

XXVI° Ciclo

Coordinatore Prof. Franco Contaldo

**INFLUENZA DELLA NUTRIZIONE  
SUGLI ASSI ENDOCRINI E  
SULLA COMPOSIZIONE CORPOREA  
IN SOGGETTI OBESI  
CANDIDATI ALLA CHIRURGIA BARIATRICA**

Tutor:

Chiar.mo Prof. Franco Contaldo

Dottorando di Ricerca:

**Dott. LUIGI BARREA**

**ANNO ACCADEMICO  
2012/2013**

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	1
Alterazioni del sistema endocrino nei soggetti obesi.....	1
Asse Somatotropo e Obesità .....	2
<i>Aspetti metabolici del GH sugli organi bersaglio</i> .....	5
<i>Aspetti metabolici del GH sul metabolismo intermedio</i> .....	7
<i>Il deficit di GH nel soggetto adulto obeso</i> .....	14
<i>Composizione corporea negli adulti con GHD</i> .....	18
Asse Ipotalamo – Ipofisi – Tiroide (HPT) .....	21
<i>La deiodinazione</i> .....	22
<i>Asse HPT e Obesità</i> .....	25
<i>Asse HPT e Nutrizione</i> .....	29
Valutazione della composizione corporea: bioimpedenziometria .....	32
Indici endocrino – metabolici .....	37
<i>Insulino-resistenza e Indice HoMA</i> .....	37
<i>Indice FLI (Fatty Liver Index)</i> .....	38
<i>Indice VAI (Visceral Adiposity Index)</i> .....	40
La Sindrome Metabolica .....	41
Valutazione del rischio cardiovascolare nel soggetto obeso.....	45
<i>Rischio Cardiovascolare a 10 anni (10 Year ASCVD Risk)</i> .....	46
<i>Rischio Cardiovascolare a lungo termine (Lifetime ASCVD Risk)</i> .....	47
Aderenza alla Dieta Mediterranea e Obesità.....	49
<i>La Dieta Mediterranea</i> .....	49
<i>Dieta Mediterranea e Obesità</i> .....	50
Consumo di latte e obesità .....	52

<b>SCOPO DEL LAVORO DEL DOTTORATO DI RICERCA</b> .....	58
<b>PAZIENTI E METODI</b> .....	59
Pazienti.....	59
Metodi.....	60
<i>Biochimica e Ormonale</i> .....	60
<i>Antropometria</i> .....	64
<i>La rilevazione dei consumi alimentari</i> .....	67
<i>Aderenza alla Dieta Mediterranea</i> .....	73
<i>Consumo di latte</i> .....	74
<i>Indici per il Rischio Cardiovascolare</i> .....	75
<b>ANALISI STATISTICA</b> .....	76
<b>RISULTATI</b> .....	77
Linea di Ricerca 1.....	79
Linea di Ricerca 2.....	91
<b>DISCUSSIONI</b> .....	114
<b>CONCLUSIONI FINALI</b> .....	129
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	130

# INTRODUZIONE

## Alterazioni del sistema endocrino nei soggetti obesi

**L'**obesità è una patologia cronica, a prevalenza elevata ed eziologia multifattoriale<sup>1</sup>. Nella sua patogenesi si riscontrano complesse interazioni tra fattori genetici e ambientali, da cui dipendono spesso anche alterazioni delle funzioni endocrine e metaboliche<sup>2</sup>. Tali alterazioni, in quanto secondarie, sono spesso reversibili dopo un sufficiente calo ponderale e devono essere tenute distinte dalle malattie endocrino–metaboliche primitive che, sebbene rare, sono responsabili dello sviluppo dell'obesità<sup>3</sup>.

Meno note sono invece le complicanze a carico degli organi endocrini che insorgono nei pazienti obesi come conseguenza dell'accumulo di adipociti disfunzionali, in sedi anche ectopiche, sotto forma di grasso omentale, pericardico, e perirenale. Data la loro natura secondaria, le alterazioni degli assi neuro-endocrini nei soggetti obesi risultano generalmente reversibili con la perdita di peso. Tuttavia, considerando le importanti ricadute del sistema endocrino sul metabolismo, sull'equilibrio idroelettrolitico, sul circuito fame-sazietà,

e sulla composizione corporea, le alterazioni endocrine possono non essere solo un riscontro accessorio nel complesso quadro clinico dei pazienti obesi, ma contribuendo alla variabilità della loro espressione fenotipica, possono agire da amplificatori degli effetti metabolici e, quindi, da aggravanti del rischio cardiometabolico in tali soggetti<sup>4</sup>.

### **Asse Somatotropo e Obesità**

Di più recente<sup>5,6</sup> acquisizione è lo stato di ridotta secrezione funzionale dell'ormone somatotropo (GH) nei soggetti obesi a causa di meccanismi sia centrali, per aumentato tono somatostatinergico, che periferici<sup>7</sup>, per incremento dei livelli circolanti di insulina e acidi grassi liberi (FFA). La riduzione dell'effetto lipolitico e anabolico a livello muscolare esercitato dal GH e dal suo mediatore periferico, l'insulin-like growth factor- 1 (IGF-1), condiziona ulteriormente l'accumulo di grasso viscerale ed è responsabile delle conseguenze metaboliche correlate<sup>8</sup>.

Il GH è una proteina di 191 aminoacidi la cui secrezione da parte dell'ipofisi è regolata da impulsi inibitori e stimolatori provenienti dall'ipotalamo. La classica visione di controllo neuroendocrino della secrezione di GH contempla gli effetti di due

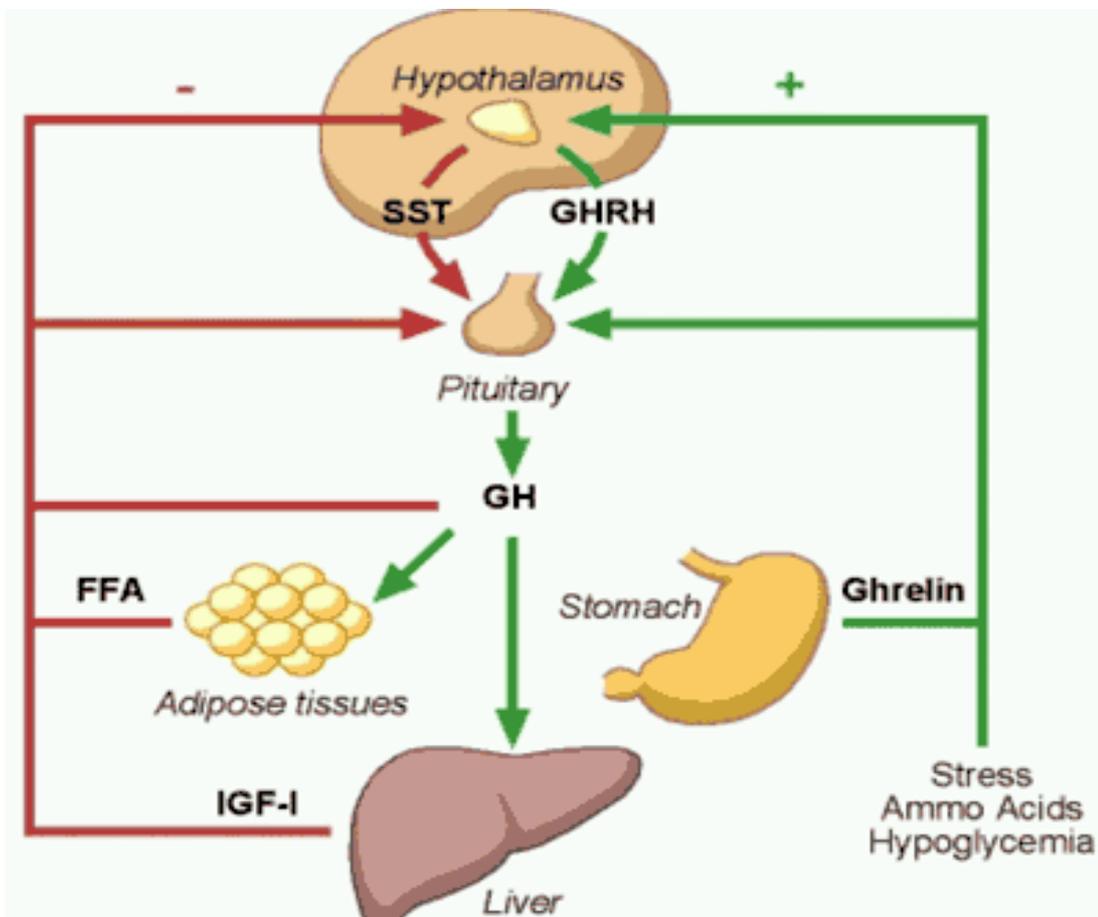
neuropeptidi, di cui uno stimolatorio, il GHRH (GH Releasing Hormone), e l'altro inibitorio, la somatostatina (SS); essi sono sintetizzati da neuroni nei nuclei arcuato e ventromediale e nell'ipotalamo periventricolare anteriore, rispettivamente<sup>9</sup>. Le concentrazioni del GH sono la risultante degli effetti opposti di questi due fattori di regolazione. La secrezione di GHRH e SS è regolata a sua volta da neurotrasmettitori centrali, quali la dopamina, adrenalina e noradrenalina, serotonina, istamina e GABA; particolare importanza ha assunto negli ultimi anni il sistema colinergico, che pare avere un effetto stimolatorio sulla secrezione di GH attraverso un'inibizione del tono somatostatinergico. Peptidi quali il TRH, la sostanza P e la galanina contribuiscono a modulare, a livello centrale, la secrezione di GH con meccanismi anche di natura paracrina. Anche ormoni di recente identificazione, quali la ghrelina e leptina, esplicano effetti stimolatori sulla liberazione di GH<sup>10</sup>.

La secrezione di GH è pulsatile e segue un ritmo circadiano con picco di concentrazione durante il sonno. Essa è up-regolata da fattori metabolici quali l'ipoglicemia, gli aminoacidi, l'esercizio fisico e lo stress, mentre è down-regolata da iperglicemia, e aumento di FFA<sup>11</sup>; agiscono sulla regolazione anche altri ormoni, quali glucocorticoidi<sup>12</sup>,

ormoni tiroidei<sup>13</sup>, e ormoni gonadici<sup>14</sup>.

In definitiva, l'azione principale del GH è stimolare la sintesi e la secrezione, prevalentemente epatica, di IGF-1, che media, in parte, gli effetti metabolici dell'ormone ipofisario.

I livelli sierici di IGF-1, esercitano a loro volta, un feedback negativo sulla secrezione di GH<sup>15</sup>. - *Figura 1* -



- *Figura 1* -

## ***Aspetti metabolici del GH sugli organi bersaglio***

### *Effetti del GH sul Tessuto Adiposo*

Il GH esercita un effetto lipolitico prevalentemente nel tessuto adiposo viscerale, e in misura minore nel tessuto adiposo sottocutaneo, con conseguente aumento del flusso di FFA<sup>16</sup>. L'effetto del GH sul tessuto adiposo è quello di riduzione dell'uptake di glucosio e aumento della lipolisi.

### *Effetti del GH sul Fegato*

Contrariamente ai suoi effetti sul tessuto adiposo, il GH nel fegato, induce l'assorbimento dei trigliceridi (TG) aumentando la lipoproteina lipasi (LPL) e l'espressione della lipasi epatica (HL)<sup>17</sup>.

### *Effetti del GH sul Muscolo Scheletrico*

Il GH stimola direttamente la captazione di aminoacidi dal sangue verso le cellule muscolari, aumentando così la sintesi proteica e quindi la crescita muscolare. Il GH stimola la captazione dei TG aumentando l'espressione LPL, e promuovendo in tal modo l'utilizzazione dei lipidi<sup>18</sup>. - *Figura 2* -

# Asse Somatotropo

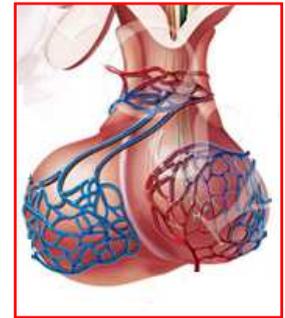
## Asse Somatotropo

+ GHRH

- Somatostatina



*Ipotalamo*



*Ipofisi*

**GH**

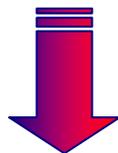
**Muscolo Scheletrico**



- Utilizzo di aa
- Sintesi proteica



- Utilizzo di Glucosio



**Aumento della  
MASSA MUSCOLARE**

**Fegato**



- Produzione di somatomedine (IGF-1 e IGF-2)
- Sintesi proteica
- Sintesi di RNA
- Gluconeogenesi

**Tessuto Adiposo**



- Utilizzo di Glucosio



- Lipolisi



**Riduzione del  
GRASSO VISCERALE**

- Figura 2 -

## ***Aspetti metabolici del GH sul metabolismo intermedio***

Il GH esercita un ruolo fondamentale nel controllo del metabolismo intermedio, della composizione corporea e della spesa energetica<sup>19</sup>. Ben note sono, infatti, le azioni iperglicemizzante, lipolitica e protidoanabolica dell'ormone. Nel complesso, il GH agisce indirizzando il metabolismo energetico verso l'ossidazione preferenziale dei lipidi, successivamente all'ossidazione del glucosio e solo in fine a quella delle proteine, favorendo in questo modo l'utilizzo dell'energia derivata dagli alimenti verso la sintesi proteica<sup>20</sup>. Attraverso le sue azioni protidoanabolica, lipolitica, sodio idroritentiva e favorente la mineralizzazione ossea, il GH influenza anche la composizione corporea<sup>21</sup>.

### *GH e metabolismo lipidico*

Tra i diversi effetti metabolici del GH, quello lipolitico è stato fra i primi a essere riconosciuto: la stimolazione della lipolisi nel tessuto adiposo determina un flusso maggiore di FFA nella circolazione sanguigna. La presenza dei recettori per il GH su preadipociti e adipociti è d'importanza cruciale per l'effetto antilipogenetico e lipolitico del GH mediato dalla lipoprotein-lipasi e

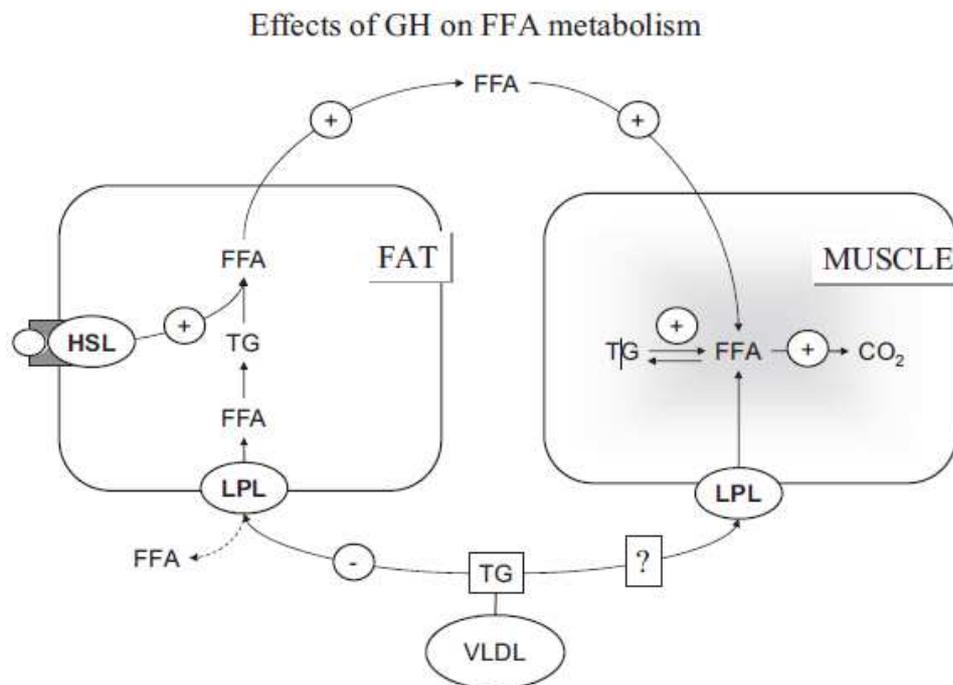
dalla lipasi ormono-sensibile, rispettivamente<sup>22</sup>. La lipoprotein-lipasi (LPL) è l'enzima deputato all'idrolisi dei TG contenuti nelle VLDL e nei chilomicroni circolanti, in FFA. Questi poi diffondono nell'adipocita, dove vengono accumulati successivamente. Il GH regola negativamente la LPL e ciò avviene attraverso un'inibizione dell'attività piuttosto che della trascrizione del gene dell'enzima. In questo modo il GH riduce l'accumulo adiposo soprattutto a livello del compartimento addominale. - *Figura 3* -

Non va dimenticato l'effetto favorente sia sulla proliferazione che sulla differenziazione dei preadipociti esercitato dal GH, sia direttamente sia verosimilmente attraverso l'azione paracrina/autocrina dell'IGF-I prodotto nel tessuto adiposo<sup>22</sup>.

L'altro enzima implicato nel controllo adipogenetico, la lipasi ormono-sensibile (HSL), favorisce normalmente la lipolisi attraverso l'idrolisi intracellulare dei TG in glicerolo e FFA. Una volta liberi, questi ultimi vanno a costituire il substrato energetico di tessuti a elevato scambio metabolico, primo fra tutti il muscolo scheletrico.

- *Figura 4* -





- Figura 4 -

*Illustrazione schematica e semplificata degli effetti del GH sul metabolismo dei grassi nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico. +:Attivazione di GH, -: l'inibizione da GH. Non è ancora chiaro se il GH influenza LPL nel muscolo. GH sembra non avere un impatto sul fatturato dei trigliceridi (TG) associati a lipoproteine a bassissima densità (VLDL).*

### *GH e metabolismo glucidico*

Gli effetti del GH sul metabolismo dei carboidrati sono più complessi e possono essere mediati indirettamente attraverso l'antagonismo dell'azione dell'insulina. L'effetto finale è la riduzione del metabolismo dei CHO a scapito di quello dei lipidi<sup>23</sup>.

## *GH e metabolismo proteico*

Altrettanto documentati sono gli effetti dell'ormone somatotropo sul metabolismo proteico. La sua potente azione protidoanabolica si realizza attraverso la stimolazione dell'uptake degli aminoacidi da parte dei tessuti e dell'incorporazione degli stessi nelle proteine. Le proprietà lipolitica e protidoanabolica del GH ne fanno un ormone fortemente implicato nel controllo della composizione corporea con effetto complessivamente favorente lo sviluppo della componente muscolare e inibente l'accumulo di adipe<sup>24</sup>.

Il GH ha un effetto netto anabolizzante sul metabolismo delle proteine, in quanto stimola la sintesi proteica<sup>25</sup>. Tuttavia, i dati suggeriscono che gli effetti del GH sul metabolismo delle proteine possono anche essere mediati dall'IGF-1<sup>20</sup>.

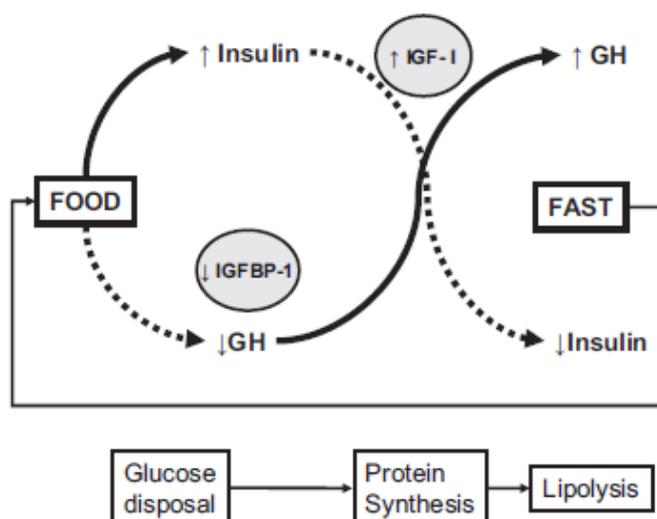
Infine, la stretta correlazione tra nutrizione e secrezione somatotropica è evidente durante gli stati di digiuno e post-prandiale.

Durante il digiuno e in determinate condizioni di stress fisico, la secrezione di GH è amplificata, mentre l'eccesso di nutrienti, come il glucosio e FFA, inibisce il rilascio di GH<sup>26</sup>. Anche specifici aminoacidi, in particolare lisina e arginina, stimolano specificamente la secrezione di GH<sup>27</sup>. Questo fenomeno costituisce un chiaro legame

tra GH e metabolismo degli aminoacidi il cui significato biologico è di intervenire come ormone anabolizzante (quindi amplificando la sintesi proteica), quando c'è un eccesso di aminoacidi.

Il GH ha invece, un ruolo marginale durante la fase post-prandiale, dove predominano alti livelli d'insulina con la soppressione del catabolismo proteico e della lipolisi. - **Figura 5** -

Il chiaro legame tra GH e metabolismo proteico è confermato dal fatto che, in carenza di GH si ha una netta perdita di massa magra e viceversa<sup>20</sup>. In ogni caso, da tutte queste osservazioni emerge un sempre più stretto rapporto tra stato nutrizionale e secrezione somatotropinica.



- **Figura 5** -

*Nel periodo post-prandiale, l'insulina agisce da solo per promuovere l'uptake di glucosio. Nello stato di digiuno o post-assorbimento, il GH agisce da solo per promuovere la lipolisi. Nella fase intermedia, insulina e GH agiscono in sinergia per promuovere la produzione di IGF-I e la sintesi proteica.*

### *IGF-1 e nutrizione*

Alcuni fattori nutrizionali sono dei regolatori critici dei livelli sierici di IGF-1<sup>28</sup>: denutrizione e deficit proteico, sono associati a bassi livelli.

Nell'uomo il digiuno dà luogo a una marcata riduzione dei livelli circolanti di IGF-1, che possono scendere al 15-20% del valore basale dopo 10 giorni e che si regolarizzano con la rialimentazione<sup>29</sup>. Ciò suggerisce un ruolo importante dei fattori nutrizionali sulla secrezione di IGF-1<sup>30</sup> durante la denutrizione, in particolare da deficit proteico<sup>31</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che molti alimenti proteici correlati positivamente con i livelli di IGF-1, in particolare: prodotti lattiero-caseari<sup>32</sup>, pesce e carni bianche<sup>33</sup>.

A parte il ruolo svolto dalle proteine, anche i carboidrati e i lipidi esercitano un ruolo importante sulla secrezione dell'IGF-1<sup>34</sup>.

## ***Il deficit di GH nel soggetto adulto obeso***

Fino ad alcuni anni fa, il GH è stato considerato più per i suoi effetti sulla crescita staturale nel bambino che per le sue azioni metaboliche. Tuttavia, in questi anni sono cresciute le pubblicazioni per confermare l'importanza del GH non solo in età puberale, infatti, la sindrome da deficit di GH (GHD) nell'adulto è oggi un'entità ben definita<sup>35,36</sup>. Tale sindrome è caratterizzata da alterazioni metaboliche, funzionali e strutturali quali aumento della massa grassa viscerale e riduzione di quella magra, osteopenia e/o osteoporosi, alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, riduzione della forza muscolare e della resistenza all'esercizio fisico, aumento della mortalità per accidenti cardio- e cerebro-vascolari, ridotto benessere psico-fisico e quindi ridotta qualità di vita<sup>35,36</sup>. Studi a breve termine hanno dimostrato che le alterazioni biologiche associate al GHD possono essere revertite in seguito a terapia con GH ricombinante (rhGH)<sup>37,38</sup>.

### ***La Diagnosi di GH***

Le attuali linee guida per la diagnosi di GHD negli adulti si basano principalmente sulle indicazioni del GH Research Society

(GHRH), le quali suggeriscono che la diagnosi di GHD, deve essere dimostrata biochimicamente mediante test di stimolo della secrezione di GH. Le nuove raccomandazioni, pubblicate nel 2011, prevedono di sottoporre al test per GHD i seguenti gruppi di pazienti<sup>39</sup>:

- Soggetti con segni e sintomi di malattia ipotalamo-ipofisaria (di origine endocrina, strutturale e/o genetica),
- Soggetti che hanno ricevuto irradiazione cranica o trattamento per tumori in sede cranica.
- Soggetti con danno traumatico cerebrale (TBI) o con emorragia sub aracnoidea.

Per la diagnosi di GHD nel paziente adulto è necessario un solo test di stimolo. La misurazione dei livelli basali di IGF-1, nonché di altri marcatori, è stato considerato incapace di distinguere tra soggetti con normali livelli di GH (GHS) e soggetti GHD. Mentre normali livelli di IGF-1 non escludono un GHD grave, livelli molto bassi sono altamente sospetti per GHD. Pertanto, secondo molti autori, livelli molto bassi di IGF-1, in assenza di altre condizioni cataboliche e/o di malattie epatiche, potrebbero di per sé essere considerati diagnostici di GHD severo. Inoltre, la presenza di tre o più deficit di altri ormoni ipofisari è considerata altamente predittiva di GHD<sup>40</sup>. Il test di

tolleranza insulina (ITT) è considerato il “gold standard” per la diagnosi di GHD, ed il grave GHD viene definito da un picco di GH inferiore a 3 µg/L. Aimaretti e al.<sup>41</sup> dimostravano che valori di GH dopo stimolo con ITT compresi tra 3 e 5 µg/L rappresentavano il primo ed il terzo centile di risposta al test in soggetti magri. Tuttavia, questo tipo di test è controindicato in alcune tipologie di soggetti, quali pazienti con evidenza di alterazioni elettrocardiografiche o storia di cardiopatia ischemica, epilessia o insulti cerebrali e pazienti anziani<sup>42</sup>. Nei pazienti che presentano controindicazioni all’esecuzione dell’ITT, possono essere utilizzati altri test di stimolo. Ad oggi, il GHRH+Arg (Arginina) è il test maggiormente utilizzato nei pazienti con sospetto GHD di origine ipofisaria. Questo tipo di test è, infatti, generalmente ben tollerato e privo di effetti collaterali più gravi, quale può essere l’ipoglicemia indotta dall’ITT.

Considerando i cut-off suddivisi per BMI, il grave GHD viene definito da un picco di GH inferiore a 11.5 µg/L nei soggetti magri (BMI < 25 Kg/m<sup>2</sup>), inferiore a 8 µg/L nei soggetti in sovrappeso (BMI 25-30 Kg/m<sup>2</sup>) e inferiore a 4.2 µg/L<sup>43</sup> nei soggetti obesi (BMI > 30 Kg/m<sup>2</sup>). La risposta al GHRH+Arg risulta negativamente correlata all’età, è infatti ridotta nei soggetti più anziani<sup>44</sup>, ed al BMI<sup>45,46</sup>.

## *Terapia con GH*

L'obiettivo della terapia sostitutiva con GH è la correzione delle alterazioni metaboliche, funzionali e strutturali caratteristiche del GHD. La GHRS ha consigliato di utilizzare una dose iniziale giornaliera di GH di 0.2-0.3 mg/die, rispettivamente negli uomini e nelle donne, e di 0.1 mg/die nei soggetti più anziani a prescindere dal peso corporeo del paziente<sup>47</sup>. Infatti, la determinazione in base al peso corporeo non è raccomandata a causa sia dell'ampia variazione interindividuale in termini di assorbimento e sensibilità, sia per mancanza di evidenza di utilizzo di dosi più elevate nei pazienti con peso maggiore.

Recentemente è stato dimostrato che la sensibilità al trattamento con GH varia a seconda del sesso<sup>48</sup>. Infatti, è stato dimostrato che gli uomini sono più sensibili al trattamento con GH rispetto alle donne, nel migliorare la composizione corporea, il metabolismo lipidico e la massa ossea<sup>48</sup>. Per monitorare la risposta clinica al GH è necessaria la valutazione basale della composizione corporea, della densità minerale ossea, del metabolismo lipidico e glucidico e del benessere psicofisico<sup>49</sup>.

## ***Composizione corporea negli adulti con GHD***

I pazienti adulti con GHD mostrano modificazioni della composizione corporea<sup>35,36</sup>. Infatti, essi presentano un incremento della massa grassa (FM), con una caratteristica distribuzione del grasso a livello addominale, e una riduzione della massa magra (FFM)<sup>37,38</sup>. Inoltre, tali pazienti presentano una riduzione dell'acqua extracellulare rispetto ai soggetti normali<sup>37,38</sup>. Tali alterazioni sono presenti in misura maggiore nei pazienti con deficit ormonale insorto in età pediatrica che in quelli con deficit acquisito in età adulta<sup>50</sup>. Inoltre, è stato dimostrato che le alterazioni della composizione corporea sono correlate alla severità del GHD<sup>51</sup>.

Numerosi studi<sup>52,53</sup> hanno dimostrato una significativa riduzione della FM (soprattutto viscerale) e incremento della FFM (anche se appare meno importante rispetto ai cambiamenti della FM) in risposta alla terapia con rhGH<sup>54</sup>. Per quanto riguarda la massa muscolare, diversi studi hanno dimostrato un aumento della forza isometrica e isocinetica<sup>55</sup> dopo terapia con rhGH accompagnata da un aumento nella capacità e nella performance all'esercizio fisico<sup>56</sup>.

### *Metabolismo osseo*

Il GH non solo stimola la crescita longitudinale delle ossa durante l'età evolutiva ma agisce sul ricambio osseo durante tutta la vita<sup>57</sup>. E' stato dimostrato che i pazienti adulti con GHD presentano una significativa riduzione della densità minerale ossea (BMD) soprattutto a carico del tessuto trabecolare<sup>58</sup> con un incremento del rischio di fratture osteoporotiche a livello della colonna vertebrale<sup>58</sup>. Come mostrano da studi recenti, la terapia sostitutiva con rhGH ha importanti effetti sul metabolismo osseo<sup>58</sup>, i quali sembrano meno rilevanti nei pazienti con deficit di GH insorto in età adulta rispetto a quelli con deficit di GH insorto in età pediatrica<sup>53</sup>. Ciò, probabilmente, è dovuto al raggiungimento di un normale picco di massa ossea nei pazienti che acquisiscono il deficit in età adulta<sup>59</sup>.

### *Rischio cardiovascolare*

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che pazienti adulti ipopituitarici con GHD, in terapia sostitutiva per i deficit di tutte le tropine ipofisarie ma non per il GHD, presentavano un'aspettativa di vita ridotta rispetto ai soggetti di controllo ed un incremento della mortalità raddoppiato per malattie cardio- e cerebrovascolari<sup>60</sup>.

Inoltre, sebbene molti fattori possano contribuire ad aumentare questo rischio, era stato suggerito che un ruolo predominante fosse svolto proprio dal GHD. L'aumentata mortalità per accidenti cardiovascolari nei pazienti con GHD sembrerebbe determinata dalle alterazioni della composizione corporea, del metabolismo lipidico, della pressione arteriosa, dall'insulino-resistenza e dallo stato infiammatorio cronico oltre che dalle alterazioni strutturali e funzionali a carico del miocardio<sup>60-63</sup>.

### *Qualità di vita*

I pazienti adulti con GHD non trattato presentano una significativa riduzione della qualità della vita in termini di riduzione della vitalità, di isolamento sociale e di alterazioni emozionali che migliorano dopo la terapia sostitutiva con GH. Gli effetti positivi della terapia sono riconducibili al miglioramento delle funzioni cognitive, quali la memoria e la capacità di concentrazione, all'aumento del tono dell'umore, del benessere psichico e della forza fisica<sup>37,38</sup>. In particolare, pazienti con GHD a insorgenza giovanile riferiscono una minore riduzione della QOL<sup>49</sup>.

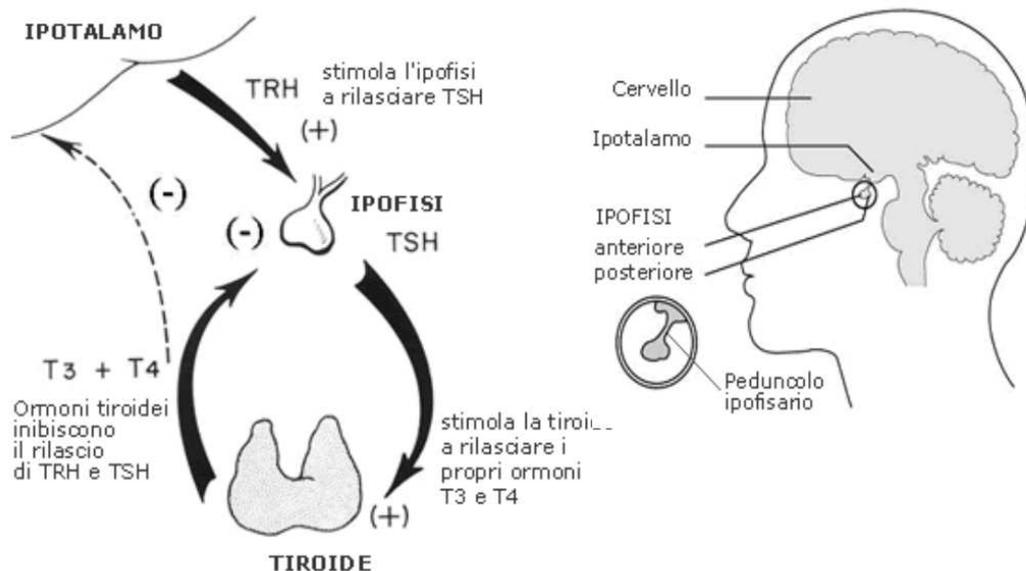
## **Asse Ipotalamo – Ipofisi – Tiroide (HPT)**

Ogni tappa della sintesi e della secrezione di ormoni tiroidei è stimolata dalla tirotropina (TSH) prodotta dalle cellule tireotrope dell'ipofisi anteriore, in un modo pulsatile e con ritmo circadiano, a sua volta sottoposta all'azione stimolatoria dell'ormone ipotalamico di rilascio della tirotropina (TRH)<sup>64</sup>. La secrezione di TSH è inibita da incrementi anche molto piccoli di ormoni tiroidei e aumenta in seguito a riduzioni anche modeste della triiodotironina (T3) e della tiroxina (T4). Nell'organizzazione dell'asse HPT, il ruolo fisiologico del TRH è quello di stabilire il punto di regolazione da parte degli ormoni tiroidei sulla secrezione di TSH. Altri meccanismi che mediano l'effetto dell'ormone tiroideo sulla secrezione di TSH sono rappresentati da una diminuita secrezione di TRH dall'ipotalamo e una riduzione del numero di recettori del TRH sulle cellule ipofisarie. Inoltre, l'azione del TRH può essere inibita dalla somatostatina, dopamina ed elevate concentrazioni di glucocorticoidi<sup>64</sup>.

In conclusione l'asse tiroideo rappresenta un classico esempio di “ansa endocrina a feedback”; il TRH ipotalamico stimola la produzione ipofisaria di TSH che, a sua volta, stimola la sintesi e secrezione di ormone tiroideo; gli ormoni tiroidei, con meccanismo a

feedback negativo, inibiscono la produzione di TRH e TSH<sup>65</sup>. Il “set-point” di quest’asse è stabilito dal TSH. - *Figura 6* -

*Asse ipotalamo – ipofisi – tiroide*



- *Figura 6* -

***La deiodinazione***

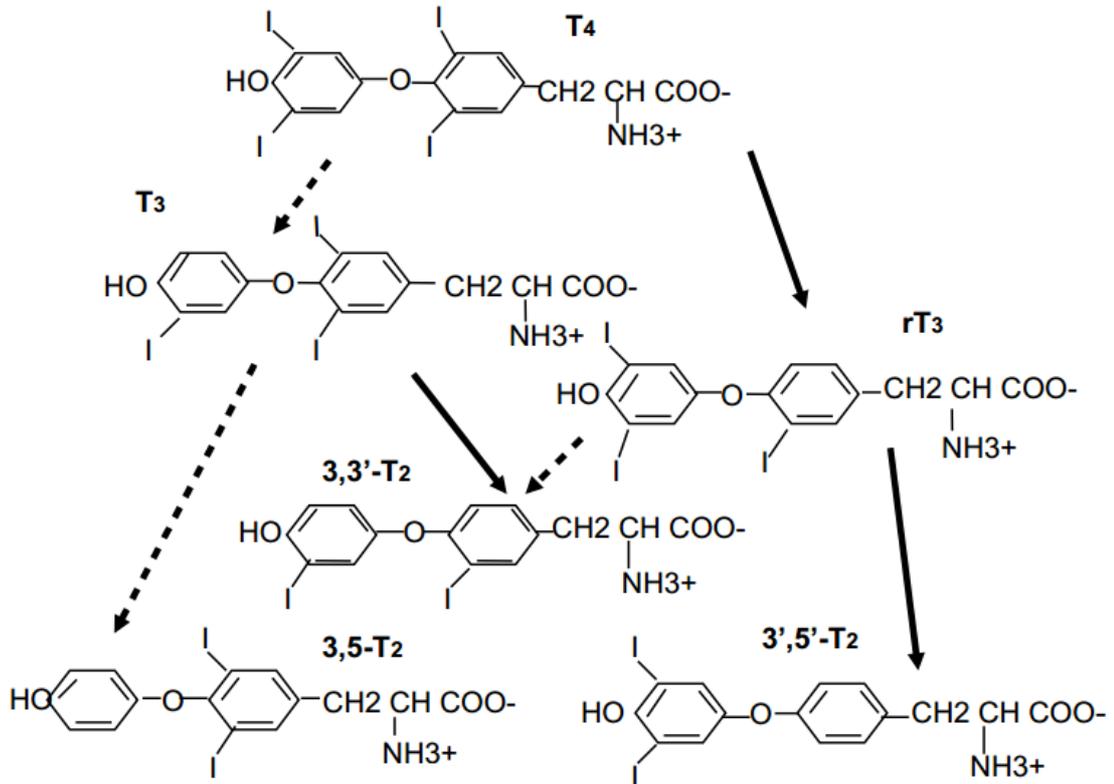
Le desiodasi (*iodotironine 5'-deiodinasi*), sono enzimi che convertono la T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub>. La deiodinazione<sup>66</sup> è la principale via del metabolismo dell’ormone tiroideo, infatti la produzione giornaliera di T<sub>3</sub> corrisponde al 20% della sua produzione totale, mentre il restante

80% deriva dalla deiodinazione nei tessuti periferici.

La deiodinazione è operata da una serie di enzimi denominati Iodotironine Deiodinasi (ID) di cui ne sono stati individuati tre tipi<sup>67</sup>:

1. Deiodinasi I (ID-I), importante per la produzione periferica di  $T_3$  dalla  $T_4$ , presente nel fegato, nel rene, nel reticolo endoplasmatico delle cellule epatiche e nella membrana plasmatica delle cellule renali e di quelle tiroidee<sup>68</sup>.
2. Deiodinasi II (ID-II) è presente soprattutto a livello del cervello, dell'ipofisi, del tessuto adiposo bruno e della placenta. Nell'uomo si ritrova anche nella tiroide, nel cuore e nel muscolo scheletrico; questo enzima ha esclusivamente attività deiodinastica dell'anello esterno ed è quindi importante per la produzione intracellulare della  $T_3$  in questi tessuti. Inoltre mantiene un livello costante di  $T_3$  nel sistema nervoso centrale<sup>68</sup>.
3. Deiodinasi III (ID-III)<sup>69</sup> presente nel cervello, nella pelle, nella placenta ed in alcuni tessuti fetali; ha soltanto attività deiodinastica dell'anello interno e permette quindi, la produzione  $T_3$  reverse ( $rT_3$ ) che è una forma inattiva di  $T_3$ , a partire dalla  $T_4$ . - *Figura 7* -

### Deiodinazione periferica delle iodotironine



- Figura 7 -

*Le linee tratteggiate rappresentano la deiodinazione dell'anello esterno.*

*Per deiodinazione dell'anello fenolico esterno, la tiroxina (T<sub>4</sub>) viene convertita in T<sub>3</sub>;*

*la deiodinazione dell'anello tirosilico interno, invece, porta alla formazione di rT<sub>3</sub>.*

*Entrambe le triiodotironine possono essere ulteriormente deiodinate con produzione*

*delle diiodotironine presenti nel siero: la T<sub>3</sub> potenzialmente produrrebbe 3,3'-T<sub>2</sub> e*

*3,5-T<sub>2</sub>, mentre la rT<sub>3</sub> produrrebbe 3,3'-T<sub>2</sub> e 3',5'-T<sub>2</sub>.*

## *Asse HPT e Obesità*

Negli ultimi anni c'è stata una crescente attenzione sul rapporto tra la funzione tiroidea e peso corporeo. Mentre è noto che l'ipertiroidismo porta alla perdita di peso e che l'ipotiroidismo è associato a incremento ponderale con una distribuzione di tessuto adiposo generalizzata, i cambiamenti della funzionalità tiroidea nell'obesità sono discussi in modo controverso.

L'obesità, infatti, in particolare il fenotipo androide, è legata a molteplici alterazioni endocrine quali resistenza insulinica, disfunzioni gonadiche, alterazioni dell'asse surrenalico e dell'asse somatotropo<sup>70</sup>.

Meno noti ma sicuramente rilevanti sono i rapporti tra obesità e disfunzioni tiroidee<sup>71</sup>.

Nei soggetti obesi si riscontrano alterazioni del quadro tiroideo, in particolare, sia aumenti del TSH (in assenza di tireopatie<sup>72</sup>), che della forma ormonale metabolicamente attiva, la T<sub>3</sub><sup>73</sup>. Non si assiste a cambiamenti della T<sub>4</sub> libera e totale, i cui livelli sono paragonabili nei soggetti obesi e in normopeso. Inoltre, il digiuno e la sovralimentazione non cambiano le concentrazioni di T<sub>4</sub> sierico, dimostrando la sua indipendenza dal peso corporeo<sup>74</sup>.

Alterazione del feedback negativo dell'asse HPT, si verificano nel soggetto obeso, che porta ad aumenti della T<sub>3</sub> non accompagnati a riduzioni del TSH. Nell'obesità è noto che il TSH e il BMI sono positivamente correlati<sup>75</sup>. Infatti, molti studi nei bambini, negli adolescenti, e negli adulti hanno dimostrato che i livelli di TSH sono lievemente aumentati negli obesi, rispetto ai soggetti normopeso<sup>74</sup>. Knudsen N. et al<sup>76</sup>, in uno studio trasversale ha dimostrato come, a parte la correlazione positiva tra BMI e TSH sierico, si assisteva a un incremento di BMI associato a un aumento dei livelli sierici di TSH nei 5 anni successivi. Questi dati sono stati recentemente confermati dallo studio longitudinale di Svare A. et al<sup>77</sup>. Gli elevati livelli di TSH nell'obesità potrebbero essere dovuti a una disfunzione neuroendocrina che determina un'anormale secrezione. In particolare la leptina, ormone prodotto dagli adipociti, è stata dimostrata alterare l'asse ipotalamo-ipofisario<sup>78</sup>. Nell'uomo, la leptina e il TSH hanno ritmi circadiani quasi identici, e la sua carenza è strettamente associata a modelli di deregolazione del ritmo pulsatile e circadiano della secrezione di TSH<sup>79</sup>, suggerendo un possibile ruolo della leptina nella regolazione della del TSH<sup>80</sup>, con resetting del tireostato centrale<sup>81</sup>. Tra l'altro, la produzione di TSH è regolata anche dai trasmettitori e dagli

ormoni che regolano il peso corporeo e la sazietà come il neuropeptide Y, l' $\alpha$ -MSH, e l'agouti-related-peptide che attivano i neuroni ipofisiotropi-TRH. Questi trasmettitori sono influenzati dalla leptina, che inoltre, a livello periferico, modula anche le monodeiodinasi in diversi tessuti, a seconda dello stato energetico. Tutti questi risultati suggeriscono che i livelli di TSH possono rappresentare un marcatore di alterato bilancio energetico nell'obesità. Inoltre, l'aumento dei livelli di TSH possono indicare la presenza di uno stato di ormonoresistenza: nonostante i livelli aumentati di TSH anche la  $T_3$  resta elevata, ciò sembra essere dovuto a una ridotta espressione dei recettori del TSH a livello periferico che porta a una "down-regulation" dei recettori degli ormoni tiroidei<sup>82</sup> e di conseguenza il consensuale aumento sia del TSH che della  $FT_3$ <sup>83</sup>. Come già detto, i livelli di  $T_4$  libera ( $FT_4$ ) e totale non si modificano nel soggetto obeso, mentre l'aumento moderato del TSH è associato ad un lieve aumento di  $T_3$  libero ( $FT_3$ ) e di  $T_3$  totale e ad un aumento del volume della tiroide<sup>84</sup>.

Il moderato aumento dei livelli di  $FT_3$  nei soggetti obesi potrebbe essere interpretato come meccanismo di compensazione dell'eccessivo accumulo di FM con un'aumentata attività della

desiodasi di tipo II che converte la  $T_4$  in  $T_3$ , allo scopo di incrementare la spesa energetica<sup>85</sup>.

Infatti, nei pazienti obesi è stata riscontrata un'associazione positiva tra il rapporto  $FT_3/FT_4$  (indice di deiodinazione), circonferenza vita e BMI<sup>86</sup>, suggerendo un'alta conversione di  $T_4$  in  $T_3$  (per aumento dell'attività desiodasica), come meccanismo compensatorio dell'aumento del tessuto adiposo; ciò porta a un aumento del metabolismo basale e, di conseguenza, un miglioramento del dispendio energetico.

In definitiva, nei pazienti obesi si riscontrano aumenti sia i livelli di TSH che di  $FT_3$ . Se l'inappropriato aumento di TSH è causato da un ridotto effetto inibitorio della leptina, l'aumento dell' $FT_3$  è considerato un meccanismo adattativo<sup>87</sup> a causa di cambiamenti nella monodeiodinazione, per ridurre la disponibilità di energia per la conversione in grasso. In linea con questa teoria, gli elevati livelli di TSH dell'obesità si normalizzano dopo una consistente perdita di peso. Inoltre, la terapia con tiroxina nei pazienti obesi con livelli moderatamente elevati di TSH non modifica il loro peso o il profilo lipidico. E' stato osservato come la terapia con  $T_3$  e  $T_4$ , anche a dosi fisiologiche, negli obesi in dietoterapia, determina

ipertiroidismo subclinico, pertanto questa terapia deve essere scoraggiata negli obesi, eutiroidei. Tutti questi risultati mettono in discussione la diagnosi d'ipotiroidismo subclinico nell'obesità, a supporto che un lieve aumento dei livelli di TSH sia una conseguenza piuttosto che una causa di obesità.

### ***Asse HPT e Nutrizione***

Sempre maggiori evidenze indicano la presenza di reciproche influenze tra alimentazione e sistema endocrino. Il cibo esercita, infatti, potenti effetti, sia immediati che nel lungo termine, sulla produzione e sulla concentrazione ematica degli ormoni e, contemporaneamente, molte azioni fisiologiche degli alimenti si esplicano attraverso l'intervento ormonale<sup>88</sup>. Anche la funzionalità tiroidea è sensibile alle alterazioni acute e croniche della qualità e quantità dei nutrienti ingeriti. Gli ormoni tiroidei svolgono importanti funzioni collegate al mantenimento dell'omeostasi energetica. La tiroide, infatti, occupa un ruolo centrale nella regolazione del metabolismo energetico, della termogenesi, nel metabolismo glucidico e lipidico ed è coinvolta anche nel controllo dell'assunzione di cibo<sup>89</sup>.

### *Ruolo dei carboidrati sulla funzione tiroidea*

L'azione degli ormoni tiroidei sul metabolismo glucidico coinvolge vari aspetti. La FT<sub>3</sub> aumenta la velocità di assorbimento gastrointestinale dei carboidrati, l'entità della glicolisi e della gluconeogenesi, nonché la secrezione di insulina. I carboidrati (CHO) svolgono un ruolo importante nel metabolismo degli ormoni tiroidei<sup>90</sup>. Infatti, la T<sub>4</sub>, sebbene sia il principale prodotto della secrezione della ghiandola tiroidea, è solo un "pre-ormone" che viene attivato a livello periferico a T<sub>3</sub> attraverso la reazione di desiodazione che coinvolge gli anelli esterni della molecola<sup>91</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato che i CHO sono in grado di modulare in maniera significativa le reazioni di desiodazione della T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>. Infatti, nell'uomo, i livelli sierici di T<sub>3</sub> sono direttamente associati all'apporto di CHO<sup>92</sup>, i quali comportano un significativo aumento delle attività della tiroxina 5'-monodesiodasi sia nel tessuto adiposo bruno che nel fegato, ma senza variazioni significative dei livelli sierici degli ormoni tiroidei<sup>93</sup>. Diversi studi hanno anche rivelato che nell'uomo la generazione di T<sub>3</sub> da T<sub>4</sub> è diminuita nel digiuno e restaurata nella rialimentazione<sup>94</sup>. In particolare la rialimentazione, soprattutto con CHO, è capace di invertire le variazioni dei livelli sierici di T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, rT<sub>3</sub><sup>95</sup>.

### *Ruolo dei Lipidi sulla funzione tiroidea*

Gli ormoni tiroidei hanno molteplici effetti sulla regolazione della sintesi, assorbimento e metabolismo dei lipidi<sup>96</sup>. Essi, infatti, agiscono sull'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi), l'enzima chiave della biosintesi del colesterolo<sup>96</sup>. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che i lipidi sierici sono associati con i livelli di TSH<sup>97,98</sup>.

L'aumento del consumo dei grassi nelle diete occidentali, uno dei principali fattori responsabili dell'aumento del peso corporeo, è stato messo in relazione con specifiche alterazioni dell'asse tiroideo<sup>99</sup>. Inoltre l'apporto nutrizionale di lipidi ossidati incrementa i livelli plasmatici di T<sub>4</sub> totale, in parte interferendo sul livello sierico del selenio, un costituente della desiodasi di tipo I il cui ruolo nel metabolismo degli ormoni tiroidei è ben noto<sup>100</sup>. Infine, è noto che i livelli di TSH sono correlati con i lipidi circolanti<sup>101</sup>.

Precedenti evidenze indicano che i grassi ossidati aumentano la T<sub>4</sub><sup>102</sup>, mediante un meccanismo di "disturbo" all'asse HPT. Come riportato da altri studi<sup>103</sup>, la sintesi degli ormoni tiroidei e di TSH può essere influenzata dal tessuto adiposo e dall'apporto calorico della dieta.

## **Valutazione della composizione corporea: bioimpedenziometria**

L'Analisi di Impedenza Bioelettrica (BIA) è una metodica non invasiva e di semplice esecuzione che sfrutta le proprietà bioelettriche dei tessuti, in particolare il principio secondo cui i tessuti magri, contenenti la gran parte di acqua ed elettroliti dell'organismo, sono buoni conduttori di corrente, mentre il grasso, anidro, conduce poco la corrente. L'analisi BIA consiste nell'iniezione di una corrente alternata di 800  $\mu\text{A}$  a una frequenza fissa di 50 kHz per via transcutanea<sup>104</sup>. La BIA permette di effettuare un'analisi di composizione corporea sulla base del modello tricompartimentale fornendo informazioni di tipo non solo quantitativo, ma anche di tipo qualitativo. Questo modello a 3 compartimenti, infatti, vede una suddivisione interna della FFM (Free Fat Mass) in massa cellulare (Body Cell Mass o BCM) e massa extracellulare (Extra Cellular Mass o ECM) consentendo una reale valutazione dello stato di idratazione e della massa proteica esistente<sup>105</sup>. L'esame si esegue su soggetti in posizione supina, sul lato destro del corpo, dopo averle fatte distendere per 10' su un lettino con una superficie non conduttiva, in una stanza a una temperatura di circa 22°C. Il soggetto si posiziona in modo da avere le braccia distanti dal

tronco di 30°C e le gambe distanti tra loro a formare un angolo di circa 45°C. Gli elettrodi sensori vengono inseriti in posizione mediana tra le eminenze distali del radio e dell'ulna al polso e fra i malleoli laterale e mediale della caviglia. Gli elettrodi iniettori vengono posizionati sulla superficie dorsale della mano e del piede, in corrispondenza rispettivamente della 2°-3° articolazione metacarpo-falangea e metatarso-falangea. Gli elettrodi prossimali e distali vengono posti ad una distanza di 5 cm.

L'esame bioimpedenziometrico viene effettuato secondo il protocollo standard:

- Su pazienti in posizione supina, sul lato destro del corpo,
- Stato post - assorbitivo (digiuno da almeno 4 ore),
- Posizione supina per almeno 20 min su un lettino con una superficie non conduttiva,
- In una stanza ad una temperatura di circa 22-24 °C,
- Assenza di attività fisica nelle 12 ore precedenti,
- Svuotamento della vescica massimo 30' prima dell'esame,
- Eventuale sospensione di diuretici nei 7 giorni precedenti,
- Nelle donne in fase follicolare (5°/10° giorno del ciclo mestruale).

L'idratazione dei tessuti dei soggetti è valutata con il vettore BIA utilizzano il software BIVA. L'obesità severa rappresenta un limite all'utilizzo della BIA convenzionale (BIA-CONV) in quanto le formule predittive sviluppate in soggetti normopeso comporterebbero una inaccuratezza nelle stime in condizione di alterazione della ripartizione dei liquidi intra-extracellulari<sup>106</sup>. Infatti, mentre il BIA-CONV si basa su modelli e assunzioni di equazioni predittive che includono le variabili antropometriche<sup>107</sup>, il BIVA, invece, effettua una misura diretta dell'impedenza (Z) con un'interpretazione grafica e una valutazione semiquantitativa dell'idratazione tissutale, in qualsiasi condizione clinica<sup>108</sup>.

La resistenza (R) e la reattanza (Xc) ottenute con la BIA vengono normalizzate per l'altezza (H) dei soggetti (R/H e Xc/H) e i vettori risultanti sono riportati su un grafico come punti sull'ellissi di tolleranza genere-specifiche al 50%, 75% e 95%, calcolata in riferimento ad una popolazione sana<sup>109</sup>.

Questo metodo confronta il vettore misurato del soggetto con l'intervallo di riferimento della popolazione normale, di forma ellissoidale, espresso in percentili della distribuzione normale (gaussiana) bivariata.

In accordo con il metodo Grafo RXc, i vettori che cadono all'interno dell'ellissi di tolleranza al 75% indicano una normale idratazione, i vettori corti, che cadono al di sotto del polo inferiore dell'ellissi di tolleranza al 75%, indicano un'iperidratazione, i vettori lunghi, che cadono oltre il polo superiore dell'ellissi di tolleranza al 75%, indicano scarsa idratazione<sup>110</sup>. - *Figura 8* -

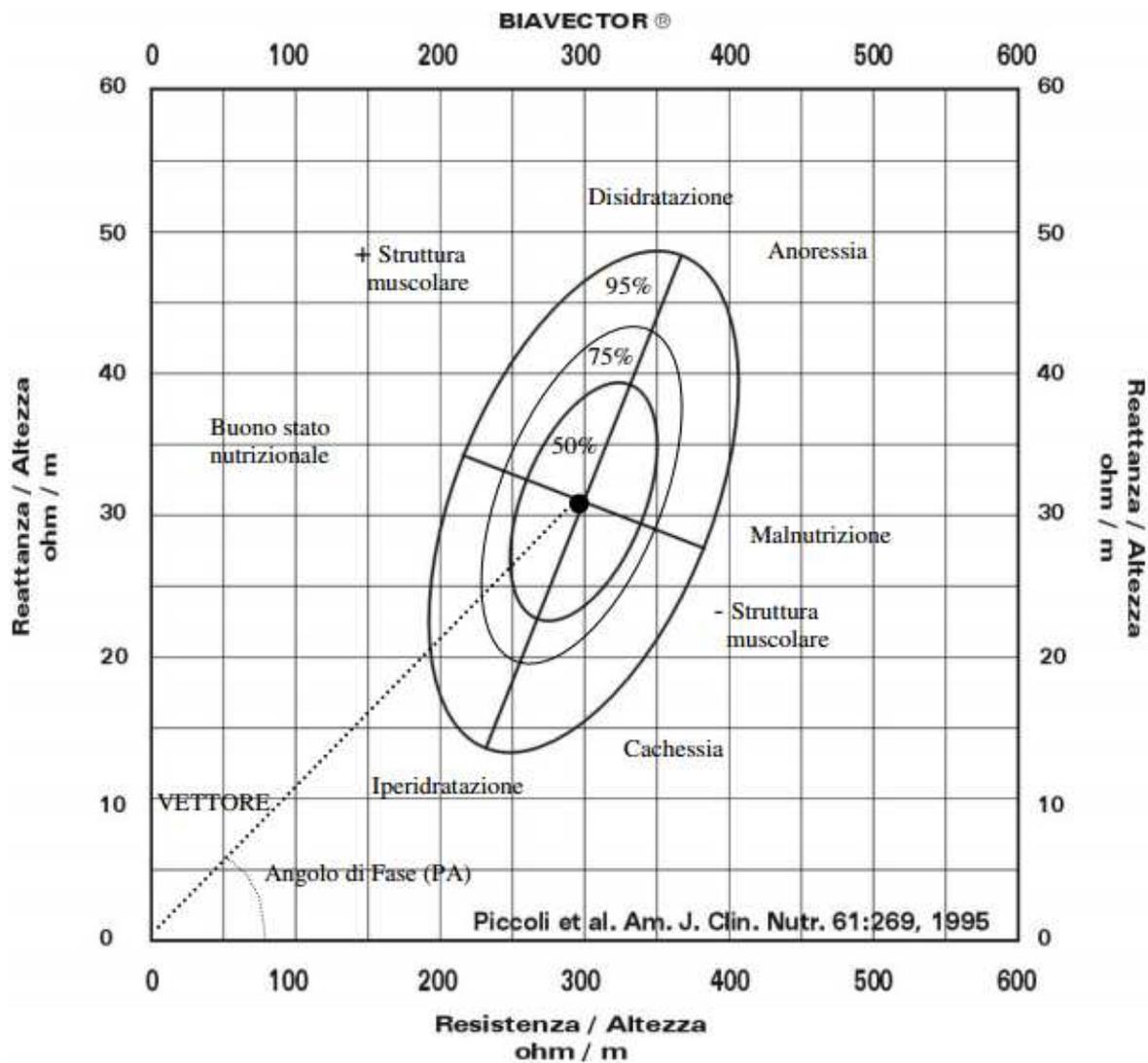
La posizione del vettore è stata anche paragonata con la soglia lineare che discrimina i vettori corti di soggetti obesi con edemi che cadono al di fuori del polo inferiore dell'ellissi di riferimento dai i vettori di soggetti obesi senza edemi che invece cadono oltre la soglia<sup>111</sup>.

La lunghezza del vettore è calcolata come:

$$|Z|=[(R/H)^2 + (Xc/H)^2]$$

e l'angolo di fase del vettore come l'arcotangente di Xc/R.

## Grafo Resistenza-Reattanza (Grafo RXc)



- Figura 8 -

## Indici endocrino – metabolici

### *Insulino-resistenza e Indice HoMA*

L'insulino-resistenza (IR) può essere definita come una condizione in cui le normali quantità d'insulina producono una risposta biologica sub-ottimale; essa può coinvolgere diversi organi e tessuti (fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo) oppure un unico tipo cellulare (ad esempio la cellula muscolare scheletrica)<sup>112</sup>.

L'eccesso ponderale con localizzazione adiposa prevalentemente centrale e, soprattutto viscerale, dieta iperlipidica, scarsa attività fisica, fumo di sigaretta, alcuni farmaci (glucocorticoidi, diuretici tiazidici, beta-bloccanti) sono tutte condizioni in grado di ridurre la sensibilità insulinica. Concorrono a determinare IR la presenza di elevati livelli di FFA (lipotossicità)<sup>113</sup> l'iperglicemia, attraverso la produzione di radicali liberi (glicotossicità)<sup>114</sup> nonché le citochine infiammatorie secrete dagli adipociti<sup>115</sup>.

Disponiamo di numerosi test per determinare il grado di IR. Il test gold standard è il clamp euglicemico iperinsulinemico<sup>116</sup>, il quale però è di difficile utilizzo nella pratica clinica. Matthews e coll.<sup>117</sup> ha presentato un modello matematico HOMA-IR (*Homeostasis Model*

*Assessment of insulin resistance*), che permette di quantificare l'entità della presenza di IR e di valutare, quindi, la funzionalità della  $\beta$ -cellula pancreatica. L'HoMA-IR può essere calcolato se si conoscono le concentrazioni simultanee di glicemia e insulinemia a digiuno; è un test semplice, risulta appropriato per grandi studi epidemiologici e fornisce una stima dell'IR basale, al contrario del clamp euglicemico che misura l'IR stimolata.

### ***Indice FLI (Fatty Liver Index)***

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) comprende uno spettro di condizioni patologiche che vanno dalla semplice steatosi non alcolica a steatoepatite e cirrosi<sup>118</sup>. La prevalenza di NAFLD è elevata in condizioni associate all'IR quali obesità, diabete di tipo 2, dislipidemia, e la sindrome metabolica (MetS)<sup>118</sup>. La letteratura corrente supporta il concetto che la NAFLD è una manifestazione epatica della MetS<sup>119</sup>.

Il gold standard attuale per valutare la steatosi è la biopsia epatica. Tuttavia, questa procedura è invasiva, con un potenziale errore di campionamento<sup>120</sup> e non può essere facilmente ripetuta nel follow-up. Alla luce di questi ostacoli, Bedogni et al.<sup>121</sup> utilizzando i

dati del Dionysos Nutrition & Liver Study, ha sviluppato un semplice algoritmo per la predizione della steatosi epatica nella popolazione generale: l'indice FLI. Esso è calcolato sull'algoritmo che prende in considerazione 4 variabili: BMI, CV, TG,  $\gamma$ GT che sono misurazioni di routine nella pratica clinica e hanno rappresentato i maggiori predittori della steatosi epatica<sup>121</sup>.

L'indice FLI può essere quindi definito come un correlato clinico e metabolico di NAFLD. Esso fornisce un quantitativo numerico di stima della steatosi epatica che va da 0 a 100. Secondo i cut-off proposti da Bedogni et al.<sup>121</sup>, la steatosi epatica può essere esclusa se l'indice FLI è < 30, mentre un indice FLI  $\geq$  60 predice la presenza di steatosi epatica con una sensibilità dell'87% e una specificità dell'86%, come mostrato in - *Tabella 1* -

FLI cut-point	%	SN	SP	LR+	LR-
$\geq 10$	90	98	17	1.2	0.1
$\geq 20$	74	94	44	1.7	0.1
<b><math>\geq 30</math></b>	<b>60</b>	<b>87</b>	<b>64</b>	<b>2.4</b>	<b>0.2</b>
$\geq 40$	53	82	72	2.9	0.3
$\geq 50$	43	70	80	3.5	0.4
<b><math>\geq 60</math></b>	<b>36</b>	<b>61</b>	<b>86</b>	<b>4.3</b>	<b>0.5</b>
$\geq 70$	28	49	91	5.2	0.6
$\geq 80$	18	35	96	9.3	0.7
$\geq 90$	9	18	99	15.6	0.8

Abbreviations: FLI = fatty liver index; % = number of patients with FLI  $\geq$  cut-point; SN = sensitivity; SP = specificity; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio.

- *Tabella 1* -

### ***Indice VAI (Visceral Adiposity Index)***

La circonferenza vita (CV) è uno dei principali parametri clinici usati per la valutazione indiretta del grasso viscerale<sup>122</sup>. Tuttavia, la sola misurazione della CV non aiuta a distinguere il grasso sottocutaneo dalla massa grassa viscerale (grasso omentale e mesenterico) e questo è un notevole svantaggio visto che proprio quest'ultimo svolge un ruolo determinante nella genesi delle sequele cardiovascolari<sup>123</sup>.

Il VAI<sup>124</sup> (Visceral Adiposity Index) è un indice sesso specifico che può essere utilizzato come marker surrogato di "tessuto adiposo disfunzionante". Rispetto ai classici fattori di rischio cardiovascolare (BMI e CV), il VAI comprende sia parametri fisici che metabolici i quali riflettono indirettamente altri fattori di rischio non classici quali l'aumentata produzione di adipocitochine a spiccata azione pro infiammatoria, aumento degli FFA e aumento della lipolisi, fattori questi che non sono identificabili dai parametri BMI, CV, TG e HDL presi separatamente.

In conclusione, la semplicità della sua misurazione fa dell'indice VAI un facile strumento utile nella pratica clinica quotidiana e in studi di popolazione per la valutazione della rischio

cardiometabolico (termine coniato *American Diabetes Association*<sup>125</sup> e dall'*American Heart Association*<sup>126</sup> per descrivere il rischio complessivo di sviluppare diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari), associato all'obesità viscerale.

Nella - *Tabella 2* - riportati i cut-off ottimali per il VAI, proposti da Amato et al.<sup>127</sup>

<b>Cut-off ottimali per il VAI</b>	
Primo quintile di età (<30 anni)	2,52
Secondo quintile di età (30 – 41 anni)	2,23
Terzo quintile di età (42 – 51 anni)	1,92
Quarto quintile di età (52 – 65 anni)	1,93
Quinto quintile di età >65 anni	2,00
<i>Amato et al. Lipids in Health and Disease 2011, 10:183</i>	

- *Tabella 2* -

## La Sindrome Metabolica

La sindrome metabolica o plurimetabolica (MetS) è costituita dall'associazione clinica di alcune alterazioni del metabolismo energetico (obesità, con distribuzione adiposa prevalentemente addomino-tronculare e viscerale), del metabolismo glucidico (IR con ridotta tolleranza glucidica o diabete non insulino dipendente), di quello lipidico (prevalentemente ipertrigliceridemia e riduzione del colesterolo HDL e ipercolesterolemia) e purinico (iperuricemia, talvolta con gotta conclamata), cui si accompagna spesso un aumento della pressione arteriosa, una più o meno marcata poliglobulia, microalbuminuria; tutte condizioni che predispongono ad uno stato proinfiammatorio e protrombotico<sup>128</sup>. In molti pazienti si riscontrata spesso una diatesi trombofilica con aumento di fibrinogenemia e di alcuni fattori della coagulazione e con riduzione dell'attività fibrinolitica. Il paziente affetto da MetS, presenta pertanto un insieme di importanti fattori di rischio per patologie cardiovascolari di tipo aterosclerotico. In base alla definizione dell'Adult Treatment Panel III (ATP III), per la diagnosi di MetS devono essere soddisfatti contemporaneamente almeno tre dei criteri diagnostici<sup>129</sup> riportati in - *Tabella 3* -. Inoltre, l'ATP III raccomanda alcune misure opzionali,

come la proteina C reattiva, come marker di stato pro-infiammatorio e il fibrinogeno, in qualità di marker di stato protrombotico.

L'ATP III definisce anche i valori della ipertrigliceridemia e della colesterolemia come mostrato in - *Tabella 4* - e - *Tabella 5* -, rispettivamente.

<b>SINDROME METABOLICA</b>	
<i>Definizione Adult Treatment Panel (ATP) III</i>	
Obesità addominale (circ. vita) M	> 102 cm
Obesità addominale (circ. vita) F	> 88 cm
Trigliceridi	≥ 150 mg/dl
Colesterolo HDL M	< 40 mg/dl
Colesterolo HDL F	< 50 mg/dl
Pressione arteriosa	
<i>PAS</i>	≥ 130 mmHg
<i>PAD</i>	≥ 85 mmHg
Glicemia a digiuno	≥ 110 mg/dl

- *Tabella 3* -

<b>Classificazione dell'ipertrigliceridemia secondo l'ATP III (mg/dL)</b>	
Trigliceridi Normali	< 150
Trigliceridi normali Elevati	150 – 199
Trigliceridi Elevati	200 – 499
Trigliceridi molto Elevati	≥ 500

**- Tabella 4 -**

<b>Classificazione della colesterolemia secondo l'ATP III (mg/dL)</b>		
Colesterolo LDL	Colesterolo Totale	Colesterolo HDL
< 100 Ottimale	200 Desiderabile	< 40 Basso
100 – 129 Pressoché ottimale	200 – 239 Borderline Alto	≥ 60 Elevato
130 – 159 Moderatamente alto	≥ 240 Elevato	
160 – 189 Elevato		
≥ Molto Alto		

**- Tabella 5 -**

## **Valutazione del rischio cardiovascolare nel soggetto obeso**

Il rischio cardiovascolare è un indicatore che permette di valutare la probabilità di andare incontro a un evento cardiovascolare maggiore conoscendo il livello di alcuni fattori di rischio<sup>130</sup>. Per questo, il rischio globale assoluto non è la semplice somma del rischio dovuto ai singoli fattori. Per valutare il rischio globale assoluto si utilizzano funzioni matematiche che elaborano dati derivanti da studi longitudinali, condotti su gruppi di popolazione seguiti nel tempo.

L'American Heart Association (AHA) e l'American Collage of Cardiology (ACC) hanno recentemente pubblicato tre documenti riguardanti le linee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (CVD)<sup>131</sup>:

1. Un documento sulla gestione dello stile di vita,
2. Un documento su sovrappeso e obesità,
3. Il trattamento del colesterolo plasmatico per ridurre il rischio Cardiovascolare aterosclerotico negli adulti.

### *Rischio Cardiovascolare a 10 anni (10 Year ASCVD Risk)*

Le linee guida ACC/AHA riportano anche un nuovo algoritmo per calcolare il rischio d'infarto e ictus. In particolare, la nuova equazione stima il rischio di andare incontro a un evento cardiovascolare di natura aterosclerotica nei 10 anni successivi (*10 Year ASCVD AtheroSclerotic CardioVascular Disease*)<sup>131</sup>, basata sulla combinazione dei risultati di cinque studi ampi studi di coorte su popolazioni di diversa razza e provenienza geografica, tra cui il Framingham Heart Study (FHS)<sup>132</sup>, l'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study<sup>133</sup>, il Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)<sup>134</sup> e il Cardiovascular Health Study (CHS)<sup>135</sup>. L'equazione tiene conto di diversi parametri, tra cui età, sesso, colesterolo totale e HDL, pressione arteriosa sistolica, trattamento antipertensivo, presenza di diabete e abitudine al fumo.

Diversamente da altre equazioni, questa proposta da calcola anche il rischio cardiovascolare a lungo termine (Lifetime ASCVD Risk)<sup>136</sup> nel caso dei pazienti più giovani (cioè quelli di età compresa tra 20 e 59 anni). Infatti, quest' algoritmo permette di calcolare anche il rischio cardiovascolare a lungo termine cioè nei 30 anni successivi.

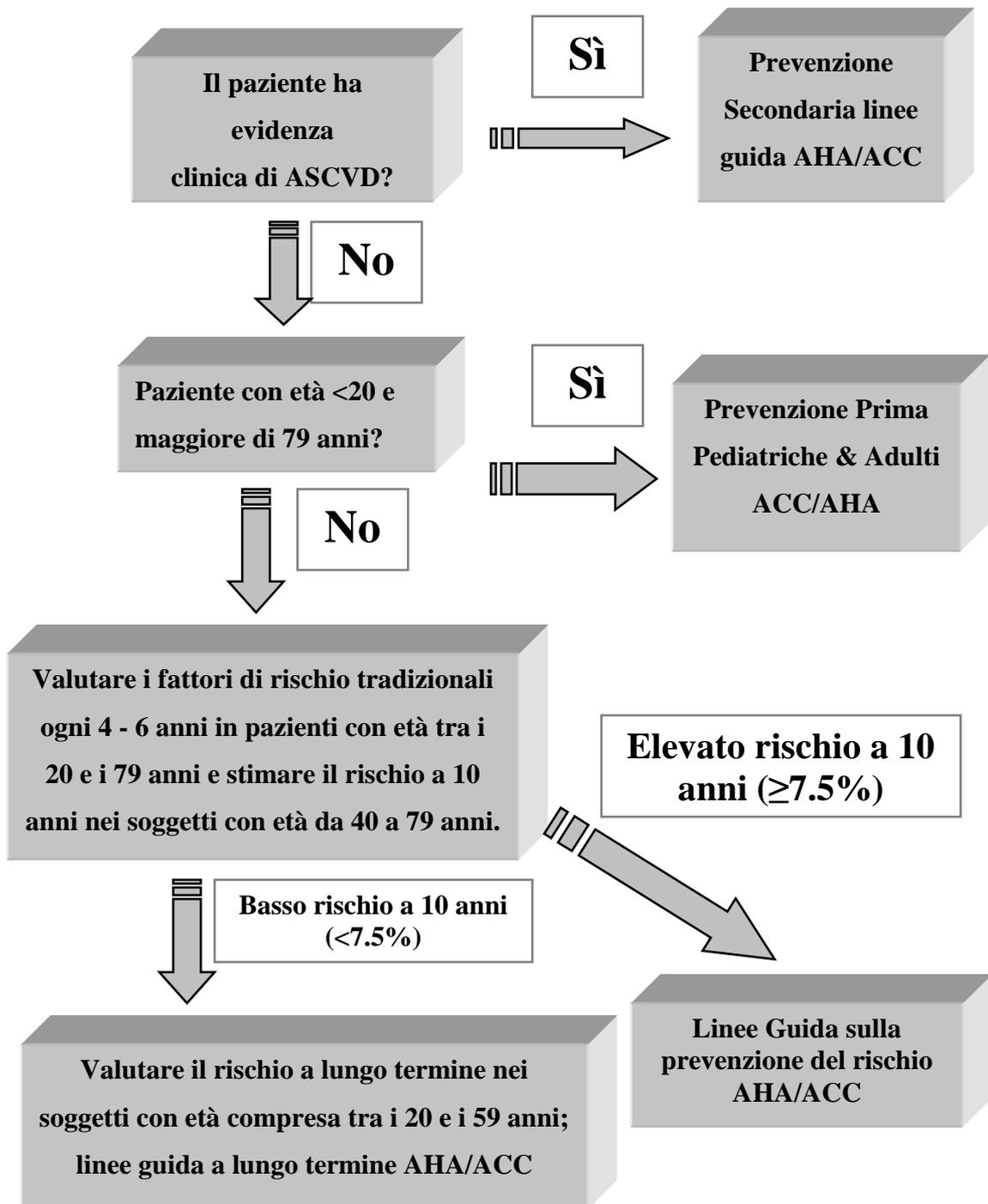
### *Rischio Cardiovascolare a lungo termine (Lifetime ASCVD Risk)*

Diversi studi rilevano come i soggetti giovani hanno un basso rischio (< 10%) di andare incontro a un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni, quindi in questa classe di soggetti assume poca rilevanza il calcolo del 10 Year ASCVD Risk<sup>137</sup>. Inoltre, studi epidemiologici indicano come lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi, la principale causa di ASCVD si verifica nel corso di decenni ed è relativo all'esposizione cumulativa di diversi fattori di rischio modificabili.

Il calcolo del Lifetime ASCVD Risk, in combinazione con il 10 Year ASCVD Risk, fornisce quindi informazioni aggiuntive per la valutazione del rischio cardiovascolare in quella classe di soggetti che sono a minor rischio a breve termine. Lifetime ASCVD Risk è raccomandato per tutte le persone che tra i 20-39 anni di età e per quelli tra i 40 a 59 anni di età che hanno un basso (< 7,5%) rischio 10 Year ASCVD Risk<sup>138</sup>.

Nella - *Figura 9* - è riportata una flow chart suggerita per incorporare queste raccomandazioni nella pratica clinica.

*Flow chart per la valutazione del rischio cardiovascolare*



**- Figura 9 -**

*ACC= American College of Cardiology  
AHA= American Heart Association  
ASCVD= AtheroSclerotic CardioVascular Diseases*

# Aderenza alla Dieta Mediterranea e Obesità

## *La Dieta Mediterranea*

Diversi studi in letteratura hanno dimostrato come l'adozione di un regime alimentare mediterraneo, rappresenti un fattore protettivo contro le più diffuse malattie croniche<sup>139</sup>. Negli studi condotti, il concetto di dieta mediterranea (DM) è stato tradotto concretamente in una dieta alimentare caratterizzata da: un elevato consumo di verdura, legumi, frutta e frutta a guscio, olio d'oliva e cereali (che nel passato erano prevalentemente integrali); da un moderato consumo di pesce e prodotti caseari (specialmente formaggio e yogurt) e vino rosso durante i pasti; da un basso consumo di carne rossa, carne bianca e acidi grassi saturi<sup>140</sup>.

Anche negli studi di Esposito K. et al<sup>141</sup> è emerso come l'incremento del livello di aderenza alla DM sia risultato significativo nella previsione dei casi di ipertensione, ipercolesterolemia, diabete e obesità negli adulti. In uno studio di meta-analisi di Sofi et al.<sup>142</sup> è emerso come la DM rappresenta un fattore protettivo contro tutte le cause di mortalità e, nello specifico, verso quelle legate a malattie cardiovascolari e tumorali, ma anche verso il morbo di Parkinson e

quello di Alzheimer. In un recente studio effettuato sulla realtà spagnola e italiana, Baldini<sup>143</sup> ha mostrato come le giovani generazioni sembrano abbandonare gradualmente, e in modo costante, la DM, a favore di nuove tendenze alimentari caratterizzate maggiormente da cibi a elevato contenuto di grassi.

### ***Dieta Mediterranea e Obesità***

Come ampiamente dimostrato da innumerevoli studi, la DM ha molti benefici per la salute<sup>144</sup>. L'aderenza al modello alimentare mediterraneo tradizionale è stata, infatti, associata a un aumento della longevità<sup>145</sup>, a una riduzione della mortalità totale, a un'incidenza inferiore di malattia coronarica, aterosclerosi, MetS e agli indicatori biochimici dell'IR, infiammazione o rischio di malattia cardiovascolare<sup>146</sup>.

Pochi studi prospettici hanno indagato l'associazione tra aderenza alla dieta mediterranea e rischio di obesità<sup>147,148</sup>.

Diverse spiegazioni fisiologiche che potrebbero spiegare perché le componenti chiave della DM proteggono dall'aumento ponderale e possono così prevenire l'obesità. La DM è ricca di alimenti a base di alimenti vegetali che fornire una grande quantità di fibre alimentari la

quale aumenta la sazietà e aumenta la secrezione di colecistochinina<sup>149</sup>.

Gli alimenti della DM hanno una bassa densità energetica, un basso indice glicemico e un elevato contenuto idrico, queste caratteristiche, portano ad un aumento della sazietà e un apporto calorico inferiore, aiutando così a prevenire l'aumento di peso.

La DM è ad alto contenuto di grassi monoinsaturi (circa il 67 % di energia grasso) e basso in grassi saturi e trans. Questo profilo degli acidi grassi ha una serie d'importanti benefici per la salute<sup>150</sup>.

Le diete ricche in grassi monoinsaturi, infatti, sembrano migliorare il metabolismo del glucosio, e aumentare l'ossidazione dei grassi postprandiali, a fronte di diete a elevato contenuto di grassi saturi. Questo può fornire una spiegazione fisiologica sul perché il consumo di olio d'oliva è meno incline a causare un aumento di peso<sup>151</sup>.

## Consumo di latte e obesità

Il latte, la cui storia è antica come quella dell'uomo, è stato per millenni uno degli alimenti base di tutte le civiltà. Diversi tipi di latte possono esser utilizzati nell'alimentazione umana, come quello di pecora, capra, asina oltre al latte materno nel primo periodo di vita, ma in genere quando si parla di latte si fa riferimento al latte vaccino.

Il latte è composto per l'87% di acqua in cui sono dispersi proteine (3,3%) di alto valore biologico, grassi (3,6%) in prevalenza saturi a catena corta e facilmente digeribili, zuccheri (4,9%) rappresentati soprattutto dal lattosio, costituito da galattosio e glucosio. Le vitamine presenti nel latte in quantità consistenti sono vit. A e caroteni tra le liposolubili e la B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, la vit. B<sub>12</sub> e l'acido pantotenico, tra le idrosolubili. Tra i minerali particolare importanza assume il calcio, di cui il latte è la fonte principale (120 mg/100g) per la nutrizione umana, in quanto presente in una forma che è facilmente assorbita dall'organismo<sup>152</sup>.

La ricerca scientifica ha fornito negli ultimi anni una serie di convincenti evidenze sperimentali le quali suggeriscono che l'aumentato apporto di calcio con la dieta è associato a un effetto preventivo su alcuni fattori del rischio cardiovascolare quali:

ipertensione arteriosa<sup>153</sup>, sovrappeso e obesità<sup>154</sup>, e sindrome metabolica<sup>155</sup>.

Nei primi anni 1980 McCarron et al.<sup>156</sup> nello studio NHANES condotto su 10.000 soggetti di età compresa tra 18-74 anni, avevano osservato che elevate assunzioni di calcio nella dieta erano negativamente associate con il peso corporeo. Successivamente, questi dati sono stati confermati dagli studi di Zemel et al.<sup>157</sup> nello studio NHANES III. Questi due studi hanno posto le basi per esaminare la connessione tra assunzione di calcio (e di latte) e composizione corporea nell'uomo.

Ad oggi, numerosi studi osservazionali (principalmente studi di coorte trasversali e retrospettivi) hanno esaminato la relazione tra assunzione di latte e peso corporeo<sup>158,159</sup>. Nella grande maggioranza di questi studi è stata riportata un'associazione inversa statisticamente significativa, suggerendo che bassi livelli di assunzione di latte è associato con una maggiore massa grassa e un maggior rischio di sviluppare sovrappeso e obesità nel tempo. Questi risultati sono confermati sia nei bambini che negli adulti, mentre pochi studi clinici controllati randomizzati hanno esaminato l'effetto di un maggior intake di latte sul peso corporeo.

Studi hanno mostrato un'associazione inversa tra i livelli di Ca dietetico, in particolare da fonti caseari, e peso corporeo nei bambini e negli adulti. Barba G et al.<sup>160</sup> nel 2005 ha dimostrato come il consumo di latte era inversamente associato in modo significativo con il BMI (Z-score). Questo è stato il primo studio a dimostrare una significativa associazione inversa tra frequenza di consumo di latte e BMI nei bambini.

Nel 2006 Marques-Vidal et al.<sup>161</sup> con uno studio cross-sectional, ha valutato le relazioni tra consumo di latte e indice di massa corporea in una popolazione adulta portoghese e ha dimostrato che un maggior consumo di latte è correlato negativamente e significativamente con il BMI. Infine Gilbert JA et al.<sup>162</sup> ha svolto un trial clinico randomizzato controllato per verificare l'influenza della supplementazione di latte sui marcatori dell'appetito in donne obese in corso di perdita di peso. Lo studio ha concluso che la supplementazione di latte attenua l'effetto oressigeno, portando a un maggior calo ponderale.

Diversi sono i meccanismi fisiologici proposti per spiegare l'effetto antiobesità del latte:

## 1. Paradosso del Calcio

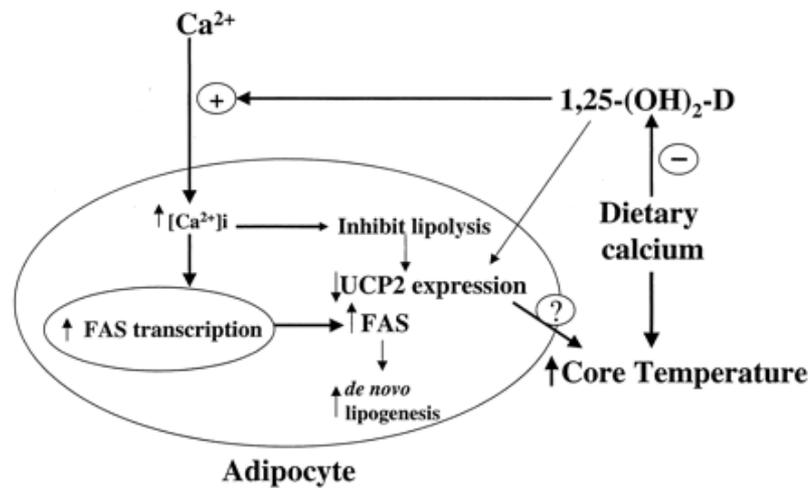
E' stato dimostrato che il calcio intracellulare ( $[Ca^{2+}]_i$ ) riduce la lipogenesi nell'adipocita<sup>163</sup>.

L'assunzione di calcio alimentare è inversamente associato con i livelli di ( $[Ca^{2+}]_i$ ), un fenomeno noto come il “paradosso del calcio” dimostrato da Zemel et al.<sup>163</sup> *in vitro* (su colture di adipociti) e *in vivo* (in topi).

Gli studi mostrano che l'intake di  $Ca^{2+}$  con la dieta è inversamente associato ai livelli di  $[Ca^{2+}]_i$ , quindi, un aumentato intake di calcio porta a una riduzione del  $[Ca^{2+}]_i$  con aumento della lipolisi e riduzione del peso corporeo. Questo paradosso trova spiegazione nell'equilibrio che s'instaura tra il calcio assunto con la dieta e gli ormoni regolatori calcio-dipendenti sul  $[Ca^{2+}]_i$ <sup>164</sup>,

- Figura 10 -

Studi sull'uomo hanno confermato che la supplementazione di calcio con la dieta provoca una soppressione significativa del paratormone intatto (PTH<sub>i</sub>) e calcitriolo e questo porta a una riduzione del  $[Ca^{2+}]_i$  con conseguente aumento della lipolisi e riduzione ponderale<sup>165</sup>.



- Figura 10 -

Gli ormoni “calcitrofici”, 1 $\alpha$ ,25-diidrossivitamina D3 e l’ormone paratiroideo (PTH), possono aumentare il [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in maniera significativa, con conseguente inibizione della lipolisi.

## 2. Escrezione fecale

Oltre al “paradosso del calcio”, l’effetto antiobesità del latte è stato spiegato con l’aumento dell’escrezione fecale dei grassi provocata dal calcio<sup>166</sup>. Il meccanismo d’azione con cui il calcio aumenta l’escrezione di grasso è probabilmente un’interazione tra calcio e acidi grassi saturi, che causa la formazione di saponi di acidi grassi e calcio insolubili che porta quindi a un minore assorbimento di grassi<sup>166</sup>. L’effetto del calcio sull’escrezione fecale di grassi è stata dimostrata anche su studi nell’uomo. In una serie di studi d’intervento, infatti, è stato dimostrato che un aumentato apporto di calcio nella dieta produce steatorrea<sup>167,168</sup>.

Altri meccanismi sono stati proposti per spiegare l'effetto antiobesità del latte, tra i quali:

- Il calcio può comportare a una ridotta produzione di cortisolo, inibendo negli adipociti l'espressione della 11  $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi (11 $\beta$ -HSD), l'enzima che converte cortisone a cortisolo, portando così a un minore accumulo di grasso viscerale<sup>169</sup>.
- Aumento dell'espressione dell'UCP2 nel tessuto adiposo bianco e di conseguenza della termogenesi<sup>170</sup>.
- La nicotinamide riboside è un precursore della vitamina B3, presente nel latte, sembra giocare un importante ruolo nella prevenzione dell'obesità. Essa agisce come antiossidante migliorando l'attività dei mitocondri e aumentando il metabolismo ossidativo dei grassi<sup>171</sup>.
- È stato dimostrato che le proteine del latte possono sopprimere l'assunzione di cibo a breve termine, agendo sui meccanismi di regolazione della fame-sazietà<sup>172</sup>.

# **SCOPO DEL LAVORO DEL DOTTORATO DI RICERCA**

Lo scopo del presente Dottorato di Ricerca in Scienze dell'Alimentazione e Nutrizione è stato di valutare l'influenza della nutrizione sugli assi endocrini e sulla composizione corporea nei soggetti con obesità moderata–severa. Considerando la relativa omogeneità dell'età, gravità dell'obesità e presenza di complicanze metaboliche e cardiovascolari e disfunzioni ormonali, sono stati inclusi nello studio solo quella classe di soggetti obesi candidati alla chirurgia bariatrica.

Lo studio del presente Dottorato, consta di due principali linee di ricerca: la prima basata sulla valutazione della composizione corporea in relazione alla disregolazione funzionale dell'asse somatotropo, mentre la seconda linea di ricerca, è stata focalizzata sull'influenza della nutrizione sugli assi endocrini e l'aderenza alla dieta mediterranea.

# PAZIENTI E METODI

## *Pazienti*

Sono stati reclutati consecutivamente 190 pazienti di origine caucasica, con obesità II e III grado afferenti per la valutazione pre-chirurgia bariatrica presso il Dipartimento Assistenziale di Endocrinologia, Gastroenterologia e Chirurgia dell'AOU di Napoli "Federico II", nel triennio 2011 – 2013.

Per ogni paziente è stata raccolta l'anamnesi completa, con particolare attenzione all'anamnesi ponderale, esaminando la storia di eventuali pregresse terapie per l'obesità, con le relative informazioni sulla perdita di peso e sul weight-cycling. Inoltre è stata effettuata una dettagliata anamnesi nutrizionale.

Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato prima di entrare nello studio, che è stato approvato dal Comitato Etico per le attività Biomediche "Carlo Magno" dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", in accordo con la Dichiarazione di Helsinki sulla sperimentazione umana.

## ***Metodi***

### *Biochimica e Ormonale*

I campioni di sangue sono stati ottenuti tra le h. 08.00 e le h 09.00 dopo un digiuno di 12 ore, con il paziente in posizione supina. I campioni sono stati sierati e congelati a -80° fino all'analisi. Nelle donne in età fertile le indagini ormonali sono state eseguite durante la fase follicolare precoce (3° - 5° giorno del ciclo). Le concentrazioni di colesterolo totale e trigliceridi sono state determinate con metodi enzimatico-colorimetrico (ABX Diagnostics, Montpellier, Francia, Roche Diagnostics, Milano, Italia) su Cobas Mira autoanalizzatore (ABX Diagnostics, Montpellier, Francia). La frazione del colesterolo LDL a digiuno è stata calcolata utilizzando la formula di Friedewald [Colesterolo-LDL= (Colesterolo totale - HDL) - Trigliceridi/5]. La concentrazione plasmatica di glucosio è stata dosata usando il metodo del glucosio ossidasi. La valutazione biochimica delle transaminasi,  $\gamma$ GT e uricemia sono state eseguite con "Roche Modular Analytic System" nel laboratorio centrale di biochimica del nostro Istituto. I livelli d'insulina plasmatica (DIA source Immunoassays SA, Nivelles, Belgio) sono stati determinati con il kit ELISA su Triturus Analyzer (Diagnostica Grifols, SA, Barcelona, Spagna). L'indice HOMA-IR è stato calcolato in base alla formula [glucosio (mmol/L)  $\times$  insulina

( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) / 22,5]<sup>117</sup>. Il Diabete Mellito di tipo 2 (DM2) è stato definito in base a livelli di glicemia a digiuno  $>126$  mg/dL in almeno due misurazioni. La MetS è stata diagnosticata secondo i criteri proposti nel 2001 nel “Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults” (NCEP-ATP III)<sup>129</sup>. I livelli sierici di GH sono stati misurati mediante test immunoradiometrico (HGH - CTK - IRMA, Sorin, Saluggia, Italia). La sensibilità del test era di  $0.02$   $\mu\text{g}/\text{L}$ . I coefficienti di variazioni intra ed interdosaggio (CVs) erano  $4.5$  % e il  $7.9$  %, rispettivamente. I livelli sierici di IGF-1 sono stati dosati con il metodo IRMA dopo l'estrazione di etanolo (DSL Inc, Webster, TX); la sensibilità del test era di  $0.8$   $\mu\text{g}/\text{L}$ . E' stato calcolato il range normale di IGF-1 negli adulti di età compresa tra 20-40 anni, 41-60 anni e oltre i 60 anni ed era tra  $110-494$ ,  $100-300$  e  $78-260$   $\mu\text{g}/\text{L}$ , rispettivamente. I CVs intra-assay dell'IGF-1 sono stati  $3.4\%$ ,  $3.0\%$  e  $1.5\%$  rispettivamente per i punti inferiori, medi e alti della curva di taratura. I CVs inter-assay erano  $8.2\%$ ,  $1.5\%$  e  $3.7\%$  rispettivamente per i punti inferiori, medi e alti della curva di taratura. I livelli di IGF-1 sono stati classificati, in accordo con Colao et al.<sup>173</sup>, come carenti (IGFD) quando il punteggio di deviazione standard score (SDS) dalla

media per età e sesso specifico, era  $< -2$  deviazioni standard, e sufficiente (IGFS) quando il punteggio SDS variava da  $> -2$  a 2.24 deviazioni standard.

L'asse GH-IGF-1 è stato valutato misurando il picco di GH mediante test di stimolo con GHRH + arginina (GHRH+Arg) Ghigo et al.<sup>42</sup> In breve il test da stimolo per GH con GHRH+Arg è stato eseguito mediante somministrazione di arginina idrocloridrato (arginina cloridrato, Salf, Bergamo, Italia) alla dose di 0.5 g/kg fino a un massimo di 30 g, in infusione lenta dal tempo 0 al tempo 30', mentre il GHRH (1-29, Geref, Serono, Roma, Italia) è stato somministrato alla dose di 1 µg/Kg in bolo e.v. al tempo 0. Campioni ematici sono stati prelevati ogni 15' a partire da -15' fino a 90'. In accordo con i limiti di cut-off proposti da Corneli et al.<sup>43</sup>, i soggetti obesi sono stati classificati come GHD severi quando il picco di GH è risultato  $\leq 4.2$  µg/L, e GHS quando il picco di GH era  $> 4.2$  µg/L.

I valori sierici di TSH (n.v. 0.3-4.2µU/mL), FT<sub>3</sub> (v.n. 2.0-4.4 pg/mL) e FT<sub>4</sub> (v.n. 0.9-1.7 µg/dL) sono stati dosati mediante metodo di elettrochemiluminescenza (Cobas Systems; Roche Diagnostics GmbH). I coefficienti di variazione erano: 6.1 % per il TSH; 4.2% per FT<sub>3</sub>; 3.9 per % FT<sub>4</sub>.

L'indice FLI<sup>121</sup> (Fatty Liver Index) e l'indice VAI<sup>127</sup> (Visceral Adiposity Index), sono stati calcolati secondo la formule riportate in - Figura 11 - e - Figura 12 -, rispettivamente:

**Formula dell'Indice FLI (Fatty Liver Index)**

$$\text{FLI} = \frac{e^{(0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\text{ggt}) + 0.053 \times \text{waistcircumference} - 15.745)}}{1 + e^{(0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\text{ggt}) + 0.053 \times \text{waistcircumference} - 15.745)}} \times 100$$

- Figura 11 -

**Formula indice VAI (Visceral Adiposity Index)**

$$\text{VAI} \begin{cases} \text{Males} = \left( \frac{\text{WC}}{39.68 + (1.88 \times \text{BMI})} \right) \times \left( \frac{\text{TGs}}{1.03} \right) \times \left( \frac{1.31}{\text{HDL} - \text{C}} \right) \\ \text{Females} = \left( \frac{\text{WC}}{36.58 + (1.89 \times \text{BMI})} \right) \times \left( \frac{\text{TGs}}{0.81} \right) \times \left( \frac{1.52}{\text{HDL} - \text{C}} \right) \end{cases}$$

- Figura 12 -

## ***Antropometria***

### *Peso*

Il peso corporeo è stato misurato utilizzando una bilancia a bascula. L'operatore si pone di fronte al soggetto da misurare, questi sale sulla bilancia indossando solo la biancheria intima, sistema i piedi al centro della piattaforma di misurazione e distribuisce il peso uniformemente su di essi. Il peso è stato approssimato a 0.1kg<sup>174,175</sup>.

Il peso corporeo ideale (PCI) è stato calcolato con la formula di Lorenz, come

**PCI (kg) = Altezza - 100 - [(altezza - 150) / 2]** per i soggetti di sesso femminile e

**PCI (kg) = Altezza - 100 - [(altezza - 150) / 4]** per i soggetti di sesso maschile.

Il peso corporeo in eccesso (EBW) è stato calcolato come:

**EBW (kg) = peso attuale (kg) - PCI.**

### *Altezza*

La statura è stata misurata con uno stadiometro costituito da una barra verticale incorporante un metro e da una barra orizzontale da portare a contatto con il punto più alto del capo<sup>174,175</sup>.

## *BMI*

Il BMI (Body Mass Index), è stato ottenuto dal rapporto del peso espresso in kg e l'altezza espressa in m<sup>2</sup>. I soggetti sono stati classificati in base ai criteri proposti dal WHO nel 2004<sup>176</sup>.

- *Tabella 6* -

### ***Classificazione del BMI (Body Mass Index)***

---

<b>CLASSIFICAZIONE</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
	<i>Range dei Valori</i>
<b>Sottopeso</b>	< 18,50
Magrezza Severa	< 16,00
Magrezza Moderata	16,00 - 16,99
Magrezza Leggera	17,00 - 18,49
<b>Normopeso</b>	18,50 - 24,99
<b>Sovrappeso</b>	≥ 25,00
<b>Pre-Obesità</b>	25,00 - 29,99
<b>Obesità</b>	≥ 30,00
Obesità Classe I (Moderata)	30,00 - 34,99
Obesità Classe II (Severa)	35,00 - 39,99
Obesità Classe III (Morbida o Patologica)	40,00- 49,99
Super-Obesità	≥ 50,00

- *Tabella 6* -

*Fonte: Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004.*

### *Circonferenza Vita*

La circonferenza vita è stata misurata secondo il protocollo delle NHANES III, con l'impiego di un metro flessibile e anelastico, largo 0.7 cm, con la scala di lettura a 15-20 cm circa dall'estremità, per favorire la corretta lettura del punto. E' stato tracciato un segno orizzontale sulla porzione prossimale del femore, appena al di sopra della porzione superiore del bordo laterale della cresta iliaca destra, incrociato poi con un tratto verticale corrispondente alla linea ascellare media. Il nastro per la misurazione è stato posizionato in corrispondenza di un piano orizzontale intorno all'addome al livello del punto individuato e segnato sulla parte destra del tronco, senza comprimere l'addome. La misurazione è stata effettuata ad una respirazione minima normale<sup>174,175</sup>.

### *Composizione Corporea*

La composizione corporea è stata valutata mediante analisi bioimpedenziometrica (BIA) utilizzando il bioimpedenziometro a singola frequenza 50KhZ (BIA 101 RJL Akern Bio Reserch, Firenze, Italy). Le misurazioni sono state effettuate sul lato non dominante del corpo, a temperatura ambiente tra 22° e 24°, dopo minzione e dopo

aver mantenuto una posizione supina per 20'. E' stata usata una tecnica tetra polare standard, ponendo gli elettrodi sensori sulla superficie anteriore del polso e sulla caviglia e gli elettrodi iniettori sulla superficie dorsale della mano e del piede<sup>104,108</sup>.

## ***La rilevazione dei consumi alimentari***

### *Atlante Fotografico Alimentare*

Per l'indagine è stato utilizzato un apposito atlante fotografico<sup>177</sup> (Atlante fotografico alimentare EMSI), costituito da 434 fotografie di alimenti e bevande. L'atlante fotografico alimentare utilizzato per lo studio raffigurava sia esempi di porzioni di piatti (primi, secondi, contorni, dolci, snack, pizza), e di misure casalinghe (tazze, bicchieri, boccali, cucchiaini, fette di pane), sia esempi di unità e confezioni (gelati, biscotti, fette biscottate, bustine di zucchero, merendine, frutta). Le porzioni erano contrassegnate da tre simboli: porzione "grande", porzione "media", porzione "piccola" disposte in maniera casuale nella fotografia. L'uso dell'atlante fotografico alimentare ha aiutato il soggetto a valutare e scegliere la misura più vicina al proprio consumo effettivo. È stato, inoltre, realizzato un atlante fotografico alimentare in versione ridotta (2 pagine), da

lasciare al soggetto per tutta la durata dell'indagine (7 giorni), come strumento esemplificativo per la quantificazione delle porzioni/unità consumate. La versione integrale è stata invece utilizzata dal rilevatore al momento della spiegazione e del controllo della compilazione del diario alimentare.

### *L'indagine alimentare*

I consumi alimentari sono stati auto-registrati dai soggetti per 7 giorni consecutivi su diari alimentari appositamente creati e suddivisi per pasti. Tutti gli alimenti, le bevande, i supplementi e i farmaci assunti durante i 7 giorni di indagine sono stati registrati. Il diario alimentare costituito da schede in formato tascabile, era strutturato in modo tale da facilitare la compilazione ed evitare le dimenticanze<sup>178</sup>.

Il diario alimentare presentava le seguenti caratteristiche:

- La prima pagina riportava in sintesi le istruzioni per la compilazione affinché il soggetto le poteva sempre consultare in caso di dubbio,
- Ogni pagina del diario rappresentava un pasto: colazione, spuntino mattutino, pranzo, spuntino pomeridiano, cena, spuntino serale;
- La scheda di ciascun pasto era suddivisa in due sezioni

- *Tabella 7* -: la prima riguardava la registrazione degli alimenti consumati, ed includeva orario e luogo di consumo, descrizione alimenti/ricette, tipo di preparazione dell'alimento/ricetta, marca per gli alimenti confezionati, quantità in cifre dell'alimento e unità di misura dell'alimento. La seconda sezione era relativa alla registrazione di eventuali condimenti aggiunti al piatto personalmente, ed includeva descrizione del condimento, marca, quantità in cifre e unità di misura.

- Una scheda era dedicata alla registrazione del consumo giornaliero di farmaci, integratori e supplementi vitaminici e minerali.

Infine erano incluse due schede che riportavano la codifica per la definizione della porzione/unità da utilizzare per la compilazione della colonna "unità di misura" e la codifica con esempi esplicativi per compilare la colonna "tipo di preparazione" dell'alimento/pietanza.

- *Tabella 8* -

Gli alimenti consumati erano quantificati mediante l'applicazione di misure casalinghe standard (bicchieri, tazze, cucchiari), modelli (lattine, confezioni individuali) precedentemente mostrati con il supporto dell'atlante fotografico degli alimenti e

facilmente consultabile a casa grazie al supporto tascabile in versione ridotta consegnato direttamente al soggetto per tutta la durata dell'inchiesta (7giorni).

#### *Il software per l'inserimento e controllo dei dati*

L'inserimento delle informazioni registrate sui diari alimentari e la codifica degli alimenti, è stato effettuato mediante il software del programma WinFood PRO<sup>179</sup> che ha permesso l'inserimento dei dati di consumo e la codifica automatica degli stessi utilizzando alcune banche dati di denominazione di alimenti, di ricette, di quantità delle porzioni ed unità di misura.

Il programma una volta acquisiti i dati di consumo inseriti, ha calcolato e ripartito i vari alimenti consumati in grammi, energia, micro e macro nutrienti.

*Esempio della scheda del diario alimentare relativa al pranzo*

	Orario & Luogo		Alimenti	MARCA (Alimento)	QUANTITA' (In cifre)	UNITA' DI MISURA	CONDIMENTO
<b>PRANZO</b>	1	14.00 A casa	Risotto ai funghi porcini		1	PM	-
	2	“	Hamburger di pollo ai ferri (senza olio)		1	PM	1 CP Olio
	3	“	Insalata verde con carote e mais		1	PG	1 CP Olio 1 SP Sale
	4	“	Mela	Golden	1	UN	
	5	“	Caffè	Illy	1	TP	

**- Tabella 7 -**

*Riassunto dei codici delle misure casalinghe*

<b>UNITA' DI MISURA CASALINGHE</b>		
<b><i>CODICE</i></b>	<b><i>DESCRIZIONE</i></b>	<b><i>ESEMPIO</i></b>
UN	Unità	Una unità di albicocca, uovo, etc.
GR	Grammi	Da usare solo se copiato dalla confezione
LT	Litri	Da usare solo se copiato dalla confezione
PP	Porzione Piccola	Pasta, formaggio, carne, etc.
PM	Porzione Media	Pasta, formaggio, carne, etc.
PG	Porzione Grande	Pasta, formaggio, carne, etc.
CP	Cucchiaino Piccolo	Cucchiaino di zucchero
CG	Cucchiaino Grande	Cucchiaino di marmellata
BL	Bicchiere da liquore	Bicchiere di amaro
BP	Bicchiere piccolo	Bicchiere di vino
BG	Bicchiere Grande	Bicchiere di acqua
BOP	Boccale Piccolo	Boccale di birra
BOM	Boccale Medio	Boccale di birra
BOG	Boccale Grande	Boccale di birra
TP	Tazza Piccola	Tazzina di caffè
TM	Tazza Media	Tazza di cappuccino
TG	Tazza Grande	Tazza di latte
LAP	Lattina Piccola	Lattina da distributore (250 cc)
LAM	Lattina Media	Lattina formato medio (330 cc)
LAG	Lattina Grande	Lattina grande (500 cc)
CO	Confezione Individuale	Confezione di patatine
BU	Bustina	Bustina di ketchup
ZO	Zolletta	Zolletta di zucchero
SP	Spruzzata	Spruzzata di limone
GC	Goccia	Una goccia di dolcificante
FP	Fetta Piccola	Fetta di crostata, prosciutto, etc.
FM	Fetta Media	Fetta di crostata, prosciutto, etc.
FG	Fetta Grande	Fetta di crostata, prosciutto, etc.

**- Tabella 8 -**

## ***Aderenza alla Dieta Mediterranea***

Nel presente studio abbiamo valutato l'aderenza alla DM mediante il questionario PREDIMED<sup>180</sup>, costituito da 14 domande.

- *Figura 13* -

In base al punteggio totalizzato, i soggetti sono stati divisi in tre livelli di aderenza alla DM secondo i cut-off dello studio di *Martínez-González et al.*<sup>180</sup>:  $\leq 5$  punti (scarsa aderenza), 6 – 9 punti (media aderenza),  $\geq 10$  punti (buona aderenza).

### **Questionario di aderenza alla Dieta Mediterranea PREDIMED**

Questions	Criteria for 1 point
1. Do you use olive oil as main culinary fat?	Yes
2. How much olive oil do you consume in a given day (including oil used for frying, salads, out-of-house meals, etc.)?	$\geq 4$ tbsp
3. How many vegetable servings do you consume per day? (1 serving : 200 g [consider side dishes as half a serving])	$\geq 2$ ( $\geq 1$ portion raw or as a salad)
4. How many fruit units (including natural fruit juices) do you consume per day?	$\geq 3$
5. How many servings of red meat, hamburger, or meat products (ham, sausage, etc.) do you consume per day? (1 serving: 100–150 g)	$< 1$
6. How many servings of butter, margarine, or cream do you consume per day? (1 serving: 12 g)	$< 1$
7. How many sweet or carbonated beverages do you drink per day?	$< 1$
8. How much wine do you drink per week?	$\geq 7$ glasses
9. How many servings of legumes do you consume per week? (1 serving : 150 g)	$\geq 3$
10. How many servings of fish or shellfish do you consume per week? (1 serving 100–150 g of fish or 4–5 units or 200 g of shellfish)	$\geq 3$
11. How many times per week do you consume commercial sweets or pastries (not homemade), such as cakes, cookies, biscuits, or custard?	$< 3$
12. How many servings of nuts (including peanuts) do you consume per week? (1 serving 30 g)	$\geq 3$
13. Do you preferentially consume chicken, turkey, or rabbit meat instead of veal, pork, hamburger, or sausage?	Yes
14. How many times per week do you consume vegetables, pasta, rice, or other dishes seasoned with sofrito (sauce made with tomato and onion, leek, or garlic and simmered with olive oil)?	$\geq 2$

Fonte: A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial.

- *Figura 13* -

## *Consumo di latte*

Il consumo di latte è stato valutato mediante un questionario che consisteva di 3 domande:

1. Il tipo di latte consumato (intero, parzialmente scremato o scremato),
2. La quantità di latte consumata alla settimana (Mai, tutti i giorni, <3 volte alla settimana o almeno 3 volte alla settimana),
3. La porzione di latte consumata (Grande, Media o piccola).

Per le indicazioni sulle quantità di latte consigliate giornalmente, è stato fatto riferimento al criterio della quantità benessere QB (porzioni di alimenti in grammi), in base alla Piramide Alimentare Italiana (<http://www.piramidealimentare.it>)<sup>181</sup>.

Il formato di riferimento per la porzione di latte è di 125 ml, pari a un bicchiere di latte.

Si raccomandano 2QB al giorno (250mL)<sup>182</sup>.

### ***Indici per il Rischio Cardiovascolare***

E' stato calcolato il rischio cardiovascolare utilizzando l'algoritmo del ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk 2013<sup>131</sup>. Mediate tale algoritmo è possibile calcolare il rischio cardiovascolare a 10 e a 50 anni avendo a disposizione le seguenti variabili: *Sesso, età, razza, colesterolo totale, colesterolo HDL, pressione arteriosa sistolica, trattamento farmacologico della pressione, abitudine al fumo di sigaretta e la presenza di diabete mellito*. Il calcolo del punteggio individuale è utilizzabile su donne e uomini di età compresa fra 20 e 79 anni per il calcolo del rischio a 50 anni, mentre è utilizzabile su donne e uomini di età compresa tra i 40 e i 79 per il calcolo del rischio a 10 anni.

# ANALISI STATISTICA

Le variabili normalmente distribuite sono espresse come media  $\pm$  DS, mentre le variabili che non sono normalmente distribuite sono espresse come mediana (intervallo minimo – massimo). Le differenze tra gruppi sono state analizzate utilizzando il test *t-student* con una percentuale di intervallo di confidenza al 95% e l'analisi *ANOVA univariata*. E' stato utilizzato il test di verifica d'ipotesi o test del chi-quadro (*test  $\chi^2$* ) per valutare le differenze statisticamente significative nelle frequenze di patologie nei diversi gruppi. Per analizzare le correlazioni tra le variabili sono stati utilizzate le correlazioni bivariate con coefficienti di correlazioni di *Pearson* ed il test *rho di Spearman*. Sono state utilizzate correlazioni parziali per eliminare l'eventuale effetto confondente di alcune variabili. La presenza di associazioni significative ed indipendenti è stata analizzata con una regressione lineare. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0,05$ . I dati sono stati memorizzati e analizzati utilizzando IBM SPSS Statistics 18.0 (SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) e MedCalc.

## RISULTATI

Nel gruppo dei 190 soggetti studiati, 55 (28.8%) erano di sesso maschile e 135 (70.7%) di sesso femminile. L'età media era di  $33.8 \pm 11.1$  anni mentre la mediana del BMI era di 42.5 (35.2 – 66.9) Kg/m<sup>2</sup>. I parametri antropometrici, la pressione arteriosa, gli esami ormonali ed ematochimici, le componenti della composizione corporea e il rischio cardiovascolare a 10 anni (10Y-ASCVD R%) e a lungo termine (Lt-ASCVD R%), sono riportati in - *Tabella 9* -.

Nel gruppo di studio in esame, 93 soggetti (48.9%) presentavano ipertensione arteriosa, 51 soggetti (26.7%) diabete mellito di tipo 2 (DM2) e 133 (69.6%) ipertrigliceridemia; nel 66.3% è stata diagnosticata la MetS. Erano fumatori 80 soggetti (42.1%).

***Tabella 9: Parametri generali della popolazione di studio***

<b>Parametri</b>	<b>Media</b>	<b>±DS</b>
	<b>Mediana</b>	<b>(Minimo – Massimo)</b>
<b>Età (anni)</b>	33.8	11.1
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	42.5	(35.2 – 66.9)
<b>EBW (kg)</b>	58.0	(31.0 – 111.5)
<b>CV (cm)</b>	119.5	(99.0 – 176.0)
<b>PAS (mmHg)</b>	135.0	(95.0 – 180.0)
<b>PAD (mmHg)</b>	80.0	(60.0 – 110.0)
<b>Picco di GH (µg/L)</b>	6.8	(0.00 – 31.0)
<b>IGF-1 (SDS)</b>	-2.4	1.5
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	93.5	(59.0 – 269.0)
<b>Insulina (µU/mL)</b>	20.2	11.5
<b>HoMA-IR</b>	4.3	(0.53 – 38.7)
<b>C-Tot (mg/dL)</b>	200.0	(131.0 – 359.0)
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	118.8	(32.8 – 272.6)
<b>C-HDL (mg/dL)</b>	43.0	(26.0 – 98.0)
<b>TG (mg/dL)</b>	184.5	77.8
<b>VAI</b>	7.0	(0.84 – 42.1)
<b>FM (kg)</b>	63.7	15.5
<b>FM (%)</b>	49.9	8.5
<b>FFM (kg)</b>	56.7	(8.2 – 111.4)
<b>FFM (%)</b>	51.4	9.5
<b>10Y-ASCVD R (%)</b>	4.4	(0.20 – 29.2)
<b>Lt – ASCVD R (%)</b>	50.0	(5.0 – 69.0)

*BMI (Body Mass Index); EBW (Excess Body Weight); CV (Circonferenza Vita); PAS (Pressione Arteriosa Sistolica); PAD (Pressione Arteriosa Diastolica); Picco di GH (Picco di GH dopo test con GHRH+Arg per GH); IGF-1 SDS (Standard Deviation Score); HoMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance); C-Tot (Colesterolo Totale); C-LDL (Colesterolo Low Density Lipoprotein); C-HDL (Colesterolo High Density Lipoprotein); TG (Trigliceridi); VAI (Visceral Adiposity Index); FM (Fat Mass); FFM (Free Fat Mass); 10Y-ASCVD R % (10 Year AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk); Lt – ASCVD R % (Lifetime AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk).*

## **Linea di Ricerca 1**

*Valutazione dell'asse somatotropo e della composizione corporea in una coorte di soggetti moderatamente e severamente obesi candidati a chirurgia bariatrica*

La popolazione di studio è stata divisa in due gruppi (GH Deficit “GHD” e GH Sufficienti “GHS”) in base alla risposta del GH dopo test da stimolo con GHRH+Arg per GH. Nel 44.2% della popolazione è stato riscontrato un deficit funzionale di GH.

Nella - *Tabella 10* - sono riportate le diverse prevalenze delle patologie nei due gruppi e i livelli di significatività. Tra essi si osservano differenze statisticamente significative per l'ipercolesterolemia, in particolare per i valori desiderabili (V.D.) ( $\chi^2=12.4$ ,  $p=0.004$ ) e per i valori moderatamente alti (M.A.) ( $\chi^2=15.53$ ,  $p=0.001$ ); anche per il DM2 si osserva una differenza statisticamente significativa ( $\chi^2=10.76$ ,  $p<0.001$ ).

Successivamente, i soggetti sono stati divisi in base ai livelli di IGF-1 (IGF-1 Deficit “IGF-1D” e IGF-1 Sufficienti “IGF-1S”). Nel 54.7% della popolazione è stato riscontrato un deficit di IGF-1.

Le prevalenze delle patologie e i livelli di significatività nei due gruppi, sono riportate in - *Tabella 11* - In particolare, si osservano differenze statisticamente significative solo per l'ipercolesterolemia, per i V.D. ( $\chi^2=10.20$ ,  $p=0.001$ ) e per i valori M.A. ( $\chi^2=19.96$ ,  $p<0.001$ ).

Nelle - *Tabella 12* - e - *Tabella 13* - sono riportate le differenze e i livelli di significatività dei parametri antropometrici, ematochimici e ormonali, della pressione arteriosa, delle componenti della composizione corporea, degli gli indici endocrino–metabolici e del 10Y-ASCVD R% e a Lt-ASCVD R%, nei due gruppi (GHD – GHS e IGF-1D – IGF-1S, rispettivamente).

Le correlazioni tra l'asse GH/IGF-1 e i parametri antropometrici ematochimici e ormonali, la pressione arteriosa, le componenti della composizione corporea, gli indici endocrino–metabolici e il 10Y-ASCVD R%, Lt-ASCVD R% e la MetS sono riportate in - *Tabella 14* -

Infine la popolazione di studio è stata suddivisa in quattro percentili in base al genere. - *Tabella 15* - e - *Tabella 16* -

Come mostrato in - *Tabella 17 (A e B)* -, i soggetti con minore picco di GH, sia nei maschi che nelle femmine, si collocano nei percentili più alti di BMI ( $p<0.001$ ), CV ( $p<0.001$ ) e FM ( $p=0.001$  e  $p=0.010$  nei maschi e nelle femmine, rispettivamente); non si

evidenziano differenze statisticamente significative per FFM. Per l'età invece, le femmine con il picco di GH più basso sono quelle collocate nel percentile più alto dell'età ( $p=0.019$ ).

Per concludere, all'analisi di regressione lineare, tra tutti i parametri antropometrici, la CV è il maggiore predittore della secrezione di GH, sia nei maschi che nelle femmine ( $\beta=-0.594$ ,  $t=-10.1$ ,  $p<0.001$ ;  $\beta=-0.626$ ,  $t=-11.4$ ,  $p<0.001$ ; rispettivamente).

- *Tabella 18 (A e B)* -

***Tabella 10: Prevalenza delle patologie nei soggetti GHD e GHS***

Parametri	GHD		GHS		p
	n. 84	44.2%	n. 106	55.8%	
	n	%	n	%	
<b>Maschi</b>	24	28.6	31	29.2	0.95
<b>Femmine</b>	60	71.4	75	70.8	0.95
<b>Iperensione</b>	46	54.8	47	44.3	0.2
<b>Ipercolesterolemia</b>					
<b>V.D.</b>	29	34.5	65	61.3	<b>0.004</b>
<b>M.A.</b>	35	41.7	16	15.1	<b>0.001</b>
<b>V.A.</b>	20	23.8	25	23.6	0.30
<b>Ipertrigliceridemia</b>	57	67.9	76	71.7	0.68
<b>DM2</b>	33	39.3	18	17	<b>&lt;0.001</b>
<b>MetS</b>	62	73.8	64	60.4	0.073

**GHD** (Deficit di secrezione di GH in base alla risposta del GH dopo test GHRH+ARG, il GHD è stato diagnosticato per valori di picco di  $GH \leq 4.2 \mu\text{g/L}$ );

**GHS** (Sufficienti valori di GH in base alla risposta del GH dopo test GHRH+ARG, si definisce GHS quando il picco di  $GH > 4.2 \mu\text{g/L}$ );

**V.D.** (Valore Desiderabile); **M.A.** (Moderatamente Alto); **V.A.** (Valore Alto);

**DM2** (Diabete Mellito di tipo 2);

**MetS** (Sindrome Metabolica).

**p** (significatività statistica)

***Tabella 11: Prevalenza delle patologie nel gruppo IGF-1 D e IGF-1 S***

Parametri	IGF-1 D n. 104 54.7%		IGF-1 S n. 86 44.2%		P
	n	%	n	%	
<b>Maschi</b>	26	25.0	29	33.7	0.25
<b>Femmine</b>	78	75.0	57	66.3	0.25
<b>Iperensione</b>	54	51.9	39	45.3	0.45
<b>Ipercolesterolemia</b>					
<b>V.D.</b>	40	38.5	54	62.8	<b>0.001</b>
<b>M.A.</b>	42	40.4	9	10.5	<b>&lt;0.001</b>
<b>V.A.</b>	22	21.2	23	26.7	0.47
<b>Ipertrigliceridemia</b>	76	73.1	57	66.3	0.39
<b>DM2</b>	33	31.7	18	20.9	0.13
<b>MetS</b>	75	72.1	51	59.3	0.63

*IGF-1 D* (Deficit di IGF-1 quando il punteggio di deviazione standard score (SDS) era <-2);

*IGF-1 S* (Sufficienti valori di IGF-1 quando il punteggio SDS variava da > -2 a 2.24);

*V.D.* (Valore Desiderabile); *M.A.* (Moderatamente Alto); *V.A.* (Valore Alto);

*DM2* (Diabete Mellito di tipo 2);

*MetS* (Sindrome Metabolica);

*p* (Significatività statistica).

**Tabella 12: Differenze fra il gruppo GHD e GHS nei parametri antropometrici e metabolici**

Parametri	GHD <i>picco di GH</i> ≤ 4.2 μg/L		GHS <i>picco di GH</i> > 4.2 μg/L		p
	Media	±DS	Media	±DS	
<b>Età (anni)</b>	37.8	11.4	30.7	9.8	<b>&lt;0.001</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	46.1	5.8	42.3	5.2	<b>&lt;0.001</b>
<b>EBW (kg)</b>	68.2	16.1	55.2	12.1	<b>&lt;0.001</b>
<b>EBW (%)</b>	117.1	41.8	95.2	24.2	<b>&lt;0.001</b>
<b>CV (cm)</b>	133.2	14.6	114.8	7.2	<b>&lt;0.001</b>
<b>PAS (mmHg)</b>	135.8	13.5	132.8	16.0	0.169
<b>PAD (mmHg)</b>	85.8	9.8	83.0	12.2	0.093
<b>FC (bpm)</b>	81.2	7.9	77.5	7.0	0.237
<b>Picco di GH (μg/L)</b>	1.8	1.5	13.0	5.2	<b>&lt;0.001</b>
<b>IGF-1 (SDS)</b>	-3.3	1.1	-1.7	1.4	<b>&lt;0.001</b>
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	108.6	39.0	92.2	15.9	<b>&lt;0.001</b>
<b>Insulina (μU/mL)</b>	29.3	9.9	13.0	6.5	<b>&lt;0.001</b>
<b>HoMA-IR</b>	8.2	5.8	3.0	1.6	<b>&lt;0.001</b>
<b>C-Tot (mg/dL)</b>	219.5	40.6	203.3	43.7	<b>0.010</b>
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	136.5	37.9	119.2	42.1	<b>0.004</b>
<b>C-HDL (mg/dL)</b>	44.6	11.9	48.8	10.5	<b>0.019</b>
<b>TG (mg/dL)</b>	192.0	96.4	178.5	58.9	0.236
<b>VAI</b>	8.7	6.1	6.6	3.3	<b>0.004</b>
<b>FM (kg)</b>	72.5	17.1	56.6	9.5	<b>&lt;0.001</b>
<b>FM (%)</b>	51.9	9.3	48.3	7.5	<b>0.004</b>
<b>FFM (kg)</b>	58.7	18.0	59.9	10.1	0.581
<b>FFM (%)</b>	49.2	8.8	53.2	9.8	<b>&lt;0.001</b>
<b>10Y-ASCVD R %</b>	7.9	7.5	5.7	5.6	0.207
<b>Lt – ASCVD R %</b>	48.2	10.2	43.3	14.3	<b>0.009</b>

**BMI** (Body Mass Index); **EBW** (Excess Body Weight); **CV** (Circonferenza Vita); **PAS** (Pressione Arteriosa Sistolica); **PAD** (Pressione Arteriosa Diastolica); **FC** (Frequenza Cardiaca); **Picco di GH** (picco di GH dopo test del GHRH+ARG per GH); **IGF-1 SDS** (Standard Deviation Score); **HoMA-IR** (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance); **C-Tot** (Colesterolo Totale); **C-LDL** (Colesterolo Low Density Lipoprotein); **C-HDL** (Colesterolo High Density Lipoprotein); **TG** (Trigliceridi); **VAI** (Visceral Adiposity Index); **FM** (Fat Mass); **FFM** (Free Fat Mass); **10Y-ASCVD R** (10 Year AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk); **Lt – ASCVD R** (Lifetime AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk); **p** (Significatività).

**Tabella 13: Differenze tra il gruppo IGF-1D e IGF-1S**

Parametri	IGF-1 Deficit (IGF-1 < -2 SDS)		IGF-1 Sufficienti (IGF-1 > -2 SDS)		p
	Media	± DS	Media	± DS	
Età (anni)	35.1	12.6	32.3	8.8	0.080
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	45.1	5.4	42.6	5.9	<b>0.002</b>
EBW (kg)	64.7	56.4	56.4	15.0	<b>&lt;0.001</b>
EBW (%)	112.1	96.2	96.2	26.9	<b>0.002</b>
CV (cm)	127.8	14.5	117.1	11.9	<b>&lt;0.001</b>
PAS (mmHg)	135.4	13.8	132.5	16.2	0.196
PAD (mmHg)	85.4	10.8	82.9	11.6	0.127
FC (bpm)	79.3	7.6	83.6	7.7	0.081
Picco di GH (µg/L)	4.4	4.7	12.4	6.6	<b>&lt;0.001</b>
IGF-1 (SDS)	-3.5	0.8	-1.0	0.9	<b>&lt;0.001</b>
Glicemia (mg/dL)	104.7	35.7	93.0	18.2	<b>0.006</b>
Insulina (µU/mL)	24.8	10.5	14.7	10.2	<b>&lt;0.001</b>
HoMA-IR	6.8	5.5	3.5	3.0	<b>&lt;0.001</b>
C-Tot (mg/dL)	216.9	39.2	202.7	46.2	<b>0.024</b>
C-LDL (mg/dL)	134.4	37.6	117.6	43.5	<b>0.005</b>
C-HDL (mg/dL)	44.8	10.4	49.2	11.8	<b>0.007</b>
TG (mg/dL)	188.5	68.7	179.6	87.7	0.434
VAI	8.3	4.4	6.7	5.1	<b>0.020</b>
FM (kg)	68.8	15.6	57.4	13.0	<b>&lt;0.001</b>
FM (%)	50.9	8.9	48.7	7.8	0.078
FFM (kg)	57.3	14.8	61.9	12.9	<b>0.026</b>
FFM (%)	50.0	8.6	53.1	10.4	<b>0.023</b>
10Y-ASCVD R %	8.1	7.3	5.0	5.5	0.072
Lt – ASCVD R %	46.3	10.2	44.5	15.5	0.348

*BMI* (Body Mass Index); *EBW* (Excess Body Weight); *CV* (Circonferenza Vita); *PAS* (Pressione Arteriosa Sistolica); *PAD* (Pressione Arteriosa Diastolica); *FC* (Frequenza Cardiaca); *Picco di GH* (picco di GH dopo test del GHRH+ARG per GH); *IGF-1 SDS* (Standard Deviation Score); *HoMA-IR* (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance); *C-Tot* (Colesterolo Totale); *C-LDL* (Colesterolo Low Density Lipoprotein); *C-HDL* (Colesterolo High Density Lipoprotein); *TG* (Trigliceridi); *VAI* (Visceral Adiposity Index); *FM* (Fat Mass); *FFM* (Free Fat Mass); *10Y-ASCVD R* (10 Year AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk); *Lt – ASCVD R* (Lifetime AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk).

***Tabella 14: Analisi di Correlazioni picco di GH e IGF-1 SDS***

Parametri	Picco di GH ( $\mu\text{g/L}$ )		IGF-1 SDS	
	r	p	r	p
<b>Età (anni)</b>	-0.217	<b>0.003</b>	-0.111	0.128
<b>Peso (kg)</b>	-0.402	<b>&lt;0.001</b>	-0.244	<b>0.001</b>
<b>BMI (<math>\text{kg/m}^2</math>)</b>	-0.326	<b>&lt;0.001</b>	-0.215	<b>0.003</b>
<b>EBW (kg)</b>	-0.419	<b>&lt;0.001</b>	-0.266	<b>&lt;0.001</b>
<b>EBW (%)</b>	-0.312	<b>&lt;0.001</b>	-0.224	<b>0.002</b>
<b>CV (cm)</b>	-0.639	<b>&lt;0.001</b>	-0.353	<b>&lt;0.001</b>
<b>FM (kg)</b>	-0.509	<b>&lt;0.001</b>	-0.457	<b>&lt;0.001</b>
<b>FM (%)</b>	-0.209	<b>0.004</b>	-0.242	<b>0.001</b>
<b>FFM (kg)</b>	0.040	0.081	0.288	<b>&lt;0.001</b>
<b>FFM (%)</b>	0.209	<b>0.004</b>	0.195	<b>0.007</b>
<b>10Y-ASCVD R %</b>	-0.157	0.207	-0.239	0.053
<b>Lt – ASCVD R %</b>	-0.189	<b>0.009</b>	-0.240	<b>0.024</b>
<b>MetS</b>	-0.141	0.052	-0.193	<b>0.008</b>
<b>IGF-1 SDS</b>	0.594	<b>&lt;0.001</b>	-	-

*BMI (Body Mass Index); EBW (Excess Body Weight); CV (Circonferenza Vita) FM (Fat Mass); FFM (Free Fat Mass); 10Y-ASCVD R % (10 Year AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk); Lt – ASCVD R % (Lifetime AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk); MetS (Sindrome Metabolica); IGF-1 SDS (Standard Deviation Score).*

**Tabella 15: Percentili della variabili nei maschi**

<b>MASCHI</b>	<b>Età</b>	<b>BMI</b>	<b>CV</b>	<b>FM %</b>	<b>FFM %</b>
<b>Percentile</b>					
<b>25°</b>	<26	<39.8	<112	<42.9	<43.9
<b>50°</b>	26 - 30	39.8 – 40.7	112 – 118	42.9 – 48.5	43.9 – 48.5
<b>75°</b>	31 – 35	40.8 – 45.1	119 – 139	48.6 – 56.4	48.6 – 56.4
<b>90°</b>	>35	>45.1	>139	>56.4	>56.4

*BMI (Body Mass Index); CV (Circonferenza Vita); FM (Fat Mass); FFM (Free Fat Mass).*

**Tabella 16: Percentili della variabili nelle femmine**

<b>FEMMINE</b>	<b>Età</b>	<b>BMI</b>	<b>CV</b>	<b>FM %</b>	<b>FFM %</b>
<b>Percentile</b>					
<b>25°</b>	<24	<40.8	<115	<44.2	<43.9
<b>50°</b>	24 – 34.0	40.8 – 42.8	115 – 121	44.2 – 51.0	43.9 – 48.5
<b>75°</b>	34.1 – 43	42.9 – 47.5	122 – 128	51.1 – 55.7	48.6 – 56.4
<b>90°</b>	>43	>47.5	>128	>55.7	>56.4

*BMI (Body Mass Index); CV (Circonferenza Vita); FM (Fat Mass); FFM (Free Fat Mass).*

***17 A: Variazione della risposta del picco di GH rispetto ai percentili dei parametri***

**MASCHI**

Età	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	54	9.4	6.5
	50°	36	8.4	6.2
	75°	25	8.9	8.6
	90°	75	6.6	6.7

*p=0.107*

**FEMMINE**

Età	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	46	9.8	6.7
	50°	63	9.1	6.9
	75°	42	6.5	6.1
	90°	39	6.0	6.0

*p=0.019*

BMI	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	29	12.0	5.9
	50°	30	9.5	6.3
	75°	71	7.7	6.6
	90°	60	5.8	7.1

*p<0.001*

BMI	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	63	10.6	6.2
	50°	37	8.6	6.2
	75°	49	5.9	6.6
	90°	41	6.1	7.7

*p=0.001*

CV	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	44	13.2	5.8
	50°	43	10.9	6.3
	75°	78	5.8	5.7
	90°	25	0.8	1.2

*p<0.001*

CV	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	59	12.8	6.0
	50°	46	10.2	6.5
	75°	42	5.3	4.9
	90°	43	1.8	3.2

*p<0.001*

***17 B: Variazione della risposta del picco di GH rispetto ai percentili dei parametri***

**MASCHI**

FM	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	40	10.1	9.6
	50°	36	10.2	5.9
	75°	78	7.5	5.3
	90°	36	4.7	5.8

*p=0.001*

**FEMMINE**

FM	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	51	10.1	8.9
	50°	52	8.6	5.9
	75°	42	7.5	5.3
	90°	45	5.5	6.0

*p=0.010*

FFM	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	42	7.5	6.9
	50°	70	6.9	6.2
	75°	46	8.9	6.8
	90°	32	9.9	8.1

*p=0.147*

FFM	N.	Media	DS	
<b>PERCENTILE</b>	25°	49	7.7	6.8
	50°	43	7.0	5.5
	75°	46	7.9	6.7
	90°	52	9.4	8.0

*p=0.368*

*BMI (Body Mass Index), CV (Circonferenza Vita), FM (Fat Mass); FFM (Free Fat Mass); DS (Deviazione Standard), p (significatività), N (Numero), DS (deviazione Standard).*

**Tabella 18 A e B: Regressione lineare nei maschi e nelle femmine**

<b>MASCHI</b>	<b>Picco di GH (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>		
	<b><math>\beta</math></b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Età (anni)</b>	-0.040	-0.660	0.510
<b>BMI (<math>\text{kg/m}^2</math>)</b>	-0.058	-0.889	0.375
<b>CV (cm)</b>	-0.594	-10.1	<b>&lt;0.001</b>
<b>FM (kg)</b>	-0.225	-4.0	<b>&lt;0.001</b>
<b>FFM (kg)</b>	0.112	1.9	0.056

**Maggiore determinante è la CV**

**- Tabella A -**

<b>FEMMINE</b>	<b>Picco di GH (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>		
	<b><math>\beta</math></b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Età (anni)</b>	-0.028	-10.9	0.640
<b>BMI (<math>\text{kg/m}^2</math>)</b>	0.016	0.243	0.808
<b>CV (cm)</b>	-0.626	-11.4	<b>&lt;0.001</b>
<b>FM (kg)</b>	-0.232	-4.3	<b>&lt;0.001</b>
<b>FFM (kg)</b>	0.132	2.3	<b>0.020</b>

**Maggiore determinante è la CV**

**- Tabella B -**

**Picco di GH** (picco di GH dopo test del GHRH+ARG per GH), **BMI** (Body Mass Index), **CV** (Circonferenza Vita), **FM** (Fat Mass), **FFM** (Free Fat Mass), **p** (Significatività statistica).

## **Linea di Ricerca 2**

*Aderenza alla dieta mediterranea ed influenza della nutrizione sugli assi endocrini in soggetti con obesità moderata e severa candidati a chirurgia bariatrica*

In un sottogruppo di 50 soggetti è stata valutata la funzionalità di alcuni assi endocrini in relazione all'intake nutrizionale e all'aderenza alla dieta mediterranea (DM). Nella - *Tabella 19* - sono riportati i parametri antropometrici, la pressione arteriosa, le componenti della composizione corporea, gli indici endocrino-metabolici e il 10Y-ASCVD R% e il Lt-ASCVD R%, mentre nella - *Tabella 20* - sono riportate le caratteristiche ormonali e i parametri ematochimici. Il numero e la percentuale di soggetti, il sesso, la prevalenza di ipertensione, ipercolesterolemia, DM2, MetS e lo score dell'aderenza alla DM, sono riportate nella - *Tabella 21* -

Il contenuto calorico giornaliero espresso in kcal e la ripartizione dei nutrienti (carboidrati, lipidi e proteine) espressi in %, valutati dall'elaborazione dei diari alimentari dei 7 giorni, è riportato in - *Tabella 22* - Successivamente ad ogni soggetto è stato somministrato il questionario PREDIMED, i cui risultati, espressi

come percentuale alle risposte (sì/no), sono riportate in - *Tabella 23* – e nel - *Grafico 1* –

Calcolando lo score totale del questionario PREDIMED per ogni soggetto, il 46% aveva una scarsa aderenza alla DM (score  $\leq 5$ ), mentre solo l'8% aveva una buona aderenza (score  $\geq 10$ ); il restante 46% aveva una media aderenza ( $6 \leq \text{score} \leq 9$ ).

Suddiviso la popolazione di studio per genere, sono stati calcolati i percentili (25°, 50°, 75°, 90°) per il BMI, CV ed età - *Tabella 24* - e - *Tabella 25* - (maschi e femmine, rispettivamente). Inserendo lo score totale di aderenza alla DM come variabile dipendente all'analisi di ANOVA univariata, sono state calcolate le medie dei percentili e le significatività.

Come riportato in - *Tabella 26* -, i soggetti con una migliore aderenza alla DM erano nel percentile più basso di BMI ( $p=0.003$ ) e CV ( $p<0.001$ ) nei maschi, allo stesso modo è possibile osservare per le femmine BMI ( $p=0.004$ ) e CV ( $<0.001$ ); in entrambi nessuna differenza statisticamente significativa si evidenziava per l'età. Alla regressione lineare, tra il BMI e la CV, quest'ultima risulta essere il maggiore predittore per l'aderenza alla DM ( $\beta=-0.660$ ;  $t=-6.1$ ,  $p<0.001$ ).

Successivamente, è stata eseguita un'analisi di correlazione semplice e una correlazione parziale rimuovendo l'effetto del BMI.

Com'è possibile osservare nelle - *Tabella 27* - e - *Tabella 28* -, rimuovendo l'effetto del BMI, alcune correlazioni venivano perse: l'indice FLI è tra le variabili che conservavano una correlazione inversa statisticamente significativa. E' stata così eseguita una più approfondita analisi di correlazione tra il FLI, le domande del questionario PREDIMED riguardanti gli alimenti della DM, le kcal e la ripartizione di nutrienti ricavata dall'analisi ed elaborazione dei diari alimentari. - *Tabella 29* -

L'utilizzo dell'olio extravergine di oliva come grasso da condimento, il consumo quotidiano di verdura, mangiare una porzione di pesce, legumi e noci almeno 3 volte alla settimana e preferire le carni bianche a quelle rosse, correlavano con l'indice FLI. Per quanto riguarda i diari alimentari, l'indice FLI correlava positivamente con il contenuto calorico totale della dieta ( $r=0.349$ ,  $p=0.015$ ), mentre nessuna correlazione si osservava con la ripartizione dei nutrienti (CHO, lipidi e proteine). Tuttavia, alla regressione lineare il consumo di noci risultava essere il maggiore predittore dell'indice FLI ( $\beta=-0.637$ ,  $t=-5.6$ ,  $p<0.001$ ). - *Tabella 30* -

Passando allo studio dell'asse ipotalamo – ipofisi – tiroide (HPT), il TSH correlava positivamente con: BMI ( $r=0.602$ ,  $p<0.001$ ); CV ( $r=0.750$ ,  $p<0.001$ ), con la pressione arteriosa sistolica e diastolica ( $r=0.459$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.431$ ,  $p=0.002$ ; rispettivamente), TBWLt ( $r=0.472$ ,  $p=0.001$ ); FM Kg ( $r=0.596$ ,  $p<0.001$ ) e negativamente con la massa muscolare % ( $r=-0.385$ ,  $p=0.006$ ); con i parametri ematochimici: glicemia ( $r=0.371$ ,  $p=0.008$ ) e ormonali: insulina ( $r=0.640$ ,  $p<0.001$ ) e HoMA-IR ( $r=0.504$ ,  $p<0.001$ ).

Infine per valutare l'influenza della nutrizione (in termini di kcal e ripartizione di nutrienti) sull'asse HPT, è stato utilizzato l'indice di desiodazione ( $FT_3/FT_4$  ratio). Il  $FT_3/FT_4$  ratio correlava positivamente con la percentuale dei CHO ( $r=0.355$ ,  $p=0.011$ ) e negativamente con la percentuale dei lipidi ( $r=-0.315$ ,  $p=0.026$ ); non si evidenziavano correlazioni con le kcal e la percentuale delle proteine assunte con la dieta. - *Tabella 31* -

Tuttavia, alla regressione lineare il contenuto in CHO è risultato essere il maggiore predittore del rapporto  $FT_3/FT_4$  ratio ( $\beta=0.434$ ,  $t=3.4$ ,  $p=0.001$ ). - *Tabella 32* -

A conclusione della seconda linea di ricerca dello studio, è stata effettuata un'indagine approfondita sul consumo di latte.

Considerando il consumo settimanale di latte, 12 soggetti (24%)

non consumava latte, 10 soggetti (20%) bevevano latte tutti i giorni, 7 soggetti (14%) consumavano latte <3/w (settimana), mentre 21 soggetti (42%) utilizzava latte 3/w. - *Grafico 2* -

Escludendo quindi i 12 soggetti che non consumavano latte, dei restanti 38, 5 soggetti (13.2%) consumavano latte intero, 26 soggetti (68.4%) latte P.S. e 7 soggetti (18.4%) latte scremato. - *Grafico 3* -

Indagando invece sulla porzione di latte consumato, 28 soggetti (73.7%) bevevano una porzione media di latte e 10 soggetti (26.3%) una porzione piccola. Nessun soggetto ha dichiarato di consumare una porzione grande di latte. - *Grafico 4* -

Infine abbiamo calcolato la quantità settimanale di latte consumato, moltiplicando la frequenza settimanale per la quantità, la cui media era di  $575.0 \pm 542.8$  mL. - *Grafico 5* -

Conoscendo la quantità di latte consumata settimanalmente, è stata divisa la popolazione di studio in base alla mediana di consumo, in due gruppi: sotto la mediana (<600 mL) n=12 e sopra la mediana ( $\geq 600$  mL) n=25.

Nella - *Tabella 33* - sono riportate le differenze e le significatività dei due gruppi.

In - *Tabella 34* - sono riportate le correlazioni tra il consumo settimanale con i parametri antropometrici, la FM, la pressione

arteriosa, i parametri ematochimici e ormonali, e lo score di aderenza alla DM; mentre nella - *Tabella 35* - è riportata la regressione lineare la quale mostra come il maggiore predittore sulla secrezione di GH è la CV ( $\beta=0.512$ ,  $t=-4.1$ ,  $p<0.001$ ).

***Tabella 19: caratteristiche generali della popolazione (linea ricerca 2)***

<b>Parametri</b>	<b>Media o Mediana</b>	<b>±DS (Min - Max)</b>
<b>Età (anni)</b>	36.4	9.4
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	46.4	6.1
<b>EBW (kg)</b>	70.3	19.8
<b>EBW (%)</b>	120.6	50.8
<b>CV (cm)</b>	138.0	17.4
<b>PAS (mmHg)</b>	131.7	14.8
<b>PAD (mmHg)</b>	83.5	10.1
<b>Fc (bpm)</b>	80.5	7.8
<b>FM (kg)</b>	60.4	16.8
<b>FM (%)</b>	45.5	7.8
<b>FFM (kg)</b>	69.6	16.5
<b>FFM (%)</b>	54.5	7.6
<b>Massa Muscolare (kg)</b>	41.2	9.2
<b>Massa Muscolare (%)</b>	31.8	7.3
<b>VAI</b>	99.0	(80.0 – 100.0)
<b>FLI</b>	7.9	(2.88 – 38.7)
<b>HoMA-IR</b>	3.3	(0.6 – 25.2)
<b>10Y-ASCVD R %</b>	8	(5.0 – 8.0)
<b>Lt – ASCVD R %</b>	44.8	15.0

*BMI (Body Mass Index); EBW (Excess Body Weight); CV (Circonferenza Vita); PAS (Pressione Arteriosa Sistolica); PAD (Pressione Arteriosa Diastolica); Fc (Frequenza Cardiaca); FM (Fat Mass); FFM (Free Fat Mass); VAI (Visceral Adiposity Index), FLI (Fatty Liver Index), HoMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance); 10Y-ASCVD R % (10 Year AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk); Lt – ASCVD R % (Lifetime AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk);*

***Tabella 20: caratteristiche ormonali ed ematochimiche (linea di ricerca 2)***

<b>Parametri</b>	<b>Media o Mediana</b>	<b>±DS (Min - Max)</b>
<b>TSH (μU/mL)</b>	3.1	(1.5 – 8.5)
<b>FT<sub>3</sub> (pg/mL)</b>	3.4	0.6
<b>FT<sub>4</sub> (ng/mL)</b>	1.2	0.2
<b>FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> ratio</b>	2.8	0.6
<b>Picco di GH (μg/L)</b>	0.2	(0.0 – 10)
<b>IGF-1 (SDS)</b>	-2.6	1.5
<b>PTH (pg/mL)</b>	54.9	28.0
<b>Insulina (μU/mL)</b>	31.6	10.2
<b>ACTH ore 8 (pg/mL)</b>	24.0	(8.0 – 66.0)
<b>Cortisolo ore 8 (ng/mL)</b>	137.9	51.2
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	102.0	(68.0 – 269.0)
<b>C-Tot (mg/dL)</b>	194.6	36.6
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	116.4	31.2
<b>C-HDL (mg/dL)</b>	46.0	11.2
<b>TG (mg/dL)</b>	122.0	(44.0 – 583.0)
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.8	0.2
<b>Acido Urico (mg/dL)</b>	6.0	1.7
<b>Proteine Totali (g/dL)</b>	7.0	(0.84 – 42.1)
<b>ALT (U/L)</b>	35.0	(9.0 – 202.0)
<b>AST (U/L)</b>	23.0	(10.0 – 109.0)
<b>γGT (U/L)</b>	29.5	(11.0 – 242.0)
<b>HB (g/dL)</b>	13.7	1.6
<b>HCT (%)</b>	41.2	4.6
<b>MCV (fl)</b>	84.0	6.9

*TSH (Thyroid – stimulating Hormone); FT<sub>3</sub> (Triiodotironina); FT<sub>4</sub> (Tetraiodotironina); Picco di GH (Picco di GH dopo GHRH+ARG per GH); IGF-1 SDS (Standard Deviation Score); PTH (Paratormone); ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone); C-Tot (Colesterolo Totale); C-LDL (Colesterolo Low Density Lipoprotein); C-HDL (Colesterolo High Density Lipoprotein); TG (Trigliceridi); ALT (Aspartato – amino transferasi); AST (Alanina – amino transferasi); γGT (gamma glutamil transferasi); HB (emoglobina); HCT (Ematocrito); MCV (Volume Corpuscolare Medio).*

**Tabella 21: prevalenza di patologie nel gruppo di soggetti della linea di ricerca 2.**

<b>Parametri</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Maschi</b>	19	38.0
<b>Femmine</b>	31	62.0
<b>Iperensione</b>	19	38.0
<b>Ipercolesterolemia</b>		
<b>V.D.</b>	31	62.0
<b>M.A.</b>	14	28.0
<b>V.A.</b>	5	10.0
<b>Ipertrigliceridemia</b>	20	40.0
<b>DM2</b>	20	40.0
<b>MetS</b>	27	54.0
<b>DM score</b>		
<b>scarsa aderenza</b>	23	46.0
<b>media aderenza</b>	23	46.0
<b>buona aderenza</b>	4	8.0

*V.D. (Valore Desiderabile); M.A.(Moderatamente Alto); V.A. (Valore Alto); DM2 (Diabete Mellito di tipo 2); MetS (Sindrome Metabolica); DM score (Punteggio di aderenza alla Dieta Mediterranea).*

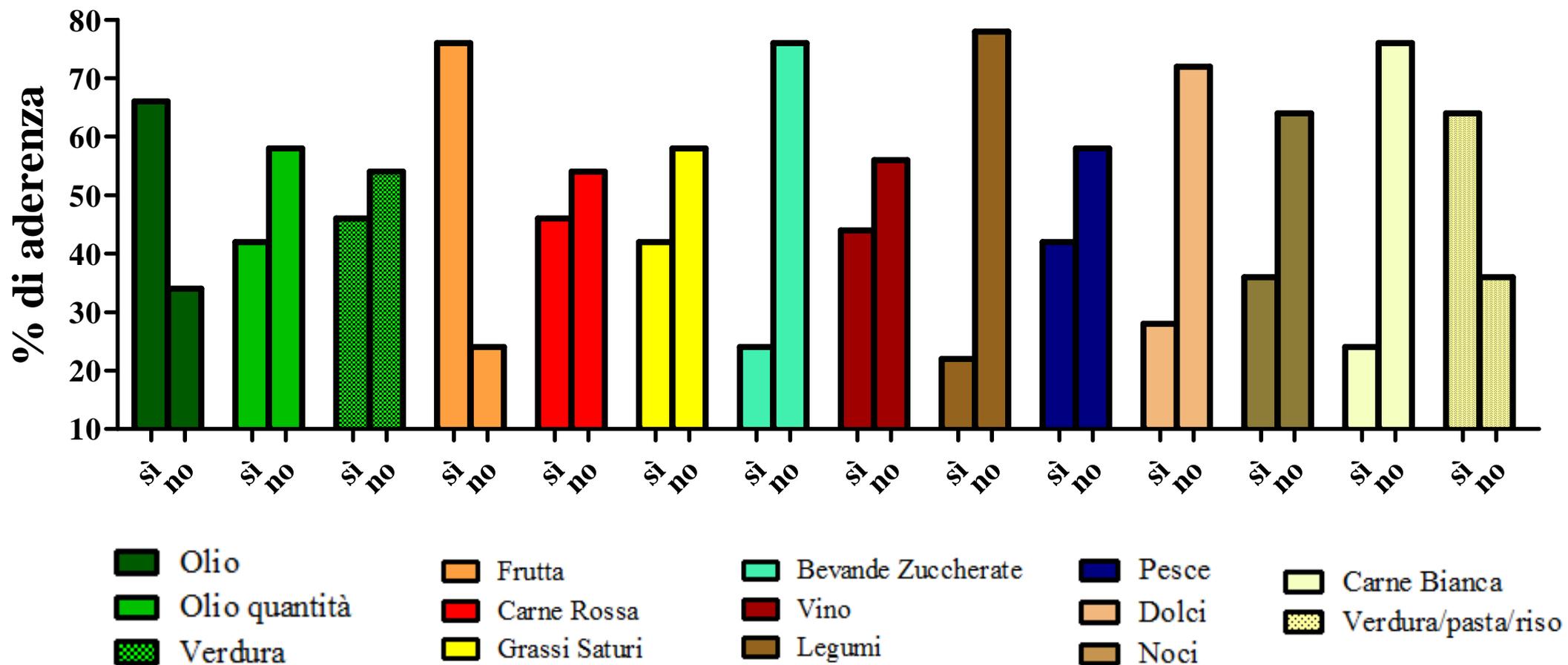
**Tabella 22: contenuto in Kcal della dieta e ripartizione dei nutrienti**

<b>Parametri</b>	<b>Media</b>	<b>±DS</b>
<b>Kcal/die</b>	2958.6	443.4
<b>Carboidrati (%)</b>	57.9	2.8
<b>Lipidi (%)</b>	28.0	1.4
<b>Proteine (%)</b>	14.1	3.3

**Tabella 23: risposte alle domande del questionario PREDIMED**

<b>Domande del questionario di aderenza alla Dieta Mediterranea PREDIMED</b>	<b>% Sì</b>	<b>% No</b>
1. Utilizza olio extravergine di oliva come principale condimento in cucina? (sì - no)	66	34
2. Quanto olio utilizza (compreso l'olio usato per friggere , insalate, etc) ( $\geq 4$ cucchiaini=sì)	42	58
3. Quante porzioni di verdura consuma al giorno? (1 porzione : 200 g) ( $\geq 2$ porzioni=sì)	46	54
4. Quanti frutti (compresi i succhi di frutta naturali) consuma al giorno? ( $\geq 3$ porzioni=sì)	76	24
5. Quante porzioni di carne rossa, hamburger, o di prodotti a base di carne (prosciutto, salsicce, ecc), consuma al giorno? (1 porzione: 100-150 g) (<1 porzioni=sì)	46	54
6. Quante porzioni di burro, margarina o grassi animali consuma al giorno? (1 porzione: 12 g) (<1 porzioni=sì)	42	58
7. Quante bevande zuccherate o gassate bevi al giorno? (<1 porzioni=sì)	24	76
8. Quanto vino bevi alla settimana? ( $\geq 7$ bicchieri=sì)	44	56
9. Quante porzioni di legumi consuma a settimana? (1 porzione: 150 g) ( $\geq 3$ porzioni=sì)	22	78
10. Quante porzioni di pesce o frutti di mare consuma a settimana? (1 porzione 100-150 g di pesce o 4-5 unità o 200 g di frutti di mare) ( $\geq 3$ porzioni=sì)	42	58
11. Quante volte alla settimana consuma dolci o pasticcini commerciali (non fatti in casa), come torte, biscotti , biscotti, o crema pasticcera? (<3 porzioni=sì)	28	72
12. Quante porzioni di frutta secca (noci, arachidi), consuma a settimana? (1 porzione 30 g) ( $\geq 3$ porzioni=sì)	36	64
13. Preferenzialmente consuma carni bianchi quali pollo, tacchino o coniglio al posto delle carni rosse quali vitello, maiale , hamburger o salsicce? (sì - no)	24	76
14. Quante volte alla settimana consuma verdure, pasta, riso o altri piatti conditi con salsa fatta con pomodoro e cipolla, porro, o aglio e cotto con olio d'oliva? ( $\geq 2$ porzioni=sì)	64	36

## Aderenza alla DM: risposte al questionario PREDIMED



- Grafico 1 -

***Tabella 24: Percentili della variabili nei maschi***

MASCHI		Età	BMI	CV
<b>PERCENTILE</b>	25°	≤31	≤41.5	≤136
	50°	32 – 35	41.6 – 45.7	136.1 – 145
	75°	36 – 43	45.8 – 51.9	145.1 – 149
	90°	≥44	≥60	≥149.1

*BMI (Body Mass Index); CV (Circonferenza Vita); FM (Fat Mass); FFM (Free Fat Mass).*

***Tabella 25: Percentili della variabili nelle femmine***

FEMMINE		Età	BMI	CV
<b>PERCENTILE</b>	25°	≤28	≤41.4	≤118
	50°	29 – 35	41.5 – 44.9	118.1 – 135
	75°	36 – 43	45.0 – 50.5	135.1 – 147
	90°	≥44	≥50.6	≥147.1

*BMI (Body Mass Index); CV (Circonferenza Vita); FM (Fat Mass); FFM (Free Fat Mass).*

**Tabella 26: Variazione dell'aderenza alla DM rispetto ai percentili dei parametri analizzati**

**MASCHI**

	BMI	N.	Media	DS
<b>PERCENTILE</b>	25°	12	2.0	0.7
	50°	14	1.8	0.6
	75°	14	1.5	0.5
	90°	10	1.1	0.3

*p=0.003*

	CV	N.	Media	DS
<b>PERCENTILE</b>	25°	22	2.1	0.6
	50°	12	1.5	0.5
	75°	6	1.2	0.4
	90°	10	1.1	0.3

*p<0.001*

	ETA'	N.	Media	DS
<b>PERCENTILE</b>	25°	18	1.8	0.7
	50°	9	1.4	0.7
	75°	12	1.5	0.5
	90°	11	1.6	0.5

*p=356*

**FEMMINE**

	BMI	N.	Media	DS
<b>PERCENTILE</b>	25°	11	2.0	0.8
	50°	11	1.8	0.6
	75°	15	1.6	0.6
	90°	13	1.2	0.4

*p=0.004*

	CV	N.	Media	DS
<b>PERCENTILE</b>	25°	10	2.1	0.9
	50°	10	2.0	0.0
	75°	17	1.5	0.5
	90°	13	1.0	0.3

*p<0.001*

	ETA'	N.	Media	DS
<b>PERCENTILE</b>	25°	10	1.9	0.7
	50°	17	1.6	0.7
	75°	12	1.5	0.5
	90°	11	1.6	0.5

*p=475*

**Tabella 27: analisi di correlazioni con il punteggio del questionario PREDIMED**

Parametri	Aderenza alla Dieta Mediterranea (PREDIMED score)			
	Correlazione semplice		Correlazione parziale rimuovendo BMI	
	r	p	r	p
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0.541	<0.001	-	-
<b>EBW (kg)</b>	-0.662	<0.001	-0.512	<b>0.042</b>
<b>EBW (%)</b>	-0.446	<b>0.001</b>	-0.134	0.621
<b>CV (cm)</b>	-0.660	<0.001	-0.644	0.007
<b>PAS (mmHg)</b>	-0.530	<0.001	-0.062	0.219
<b>PAD (mmHg)</b>	-0.510	<0.001	-0.256	0.338
<b>FC (bpm)</b>	-0.063	0.665	-0.024	0.930
<b>FM (kg)</b>	-0.460	<b>0.001</b>	-0.538	<b>0.031</b>
<b>FFM (kg)</b>	-0.241	0.092	-0.103	0.703
<b>10Y-ASCVD R %</b>	-0.377	0.123	-0.248	0.354
<b>Lt – ASCVD R %</b>	-0.605	<0.001	-0.044	0.873
<b>MetS</b>	-0.424	<b>0.002</b>	-0.119	0.661

*BMI (Body Mass Index); EBW (Excess Body Weight); CV (Circonferenza Vita); PAS (Pressione arteriosa Sistolica); PAD (Pressione Arteriosa Diastolica); Fc (Frequenza Cardiaca); FM (Fat Mass); FFM (Free Fat Mass); 10Y-ASCVD R % (10 Year AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk); Lt – ASCVD R % (Lifetime AtheroSclerotic CardioVascular Disease Risk); MetS (Sindrome Metabolica)*

**Tabella 28: Correlazioni con il punteggio del questionario PREDIMED**

Parametri	Aderenza alla Dieta Mediterranea (PREDIMED score)		Correlazione parziale rimuovendo BMI	
	Correlazione semplice			
	r	p	r	p
TSH ( $\mu$ U/mL)	-0.465	<b>0.001</b>	-0.427	0.099
FT <sub>3</sub> (pg/mL)	-0.132	0.359	-0.239	0.372
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	-0.021	0.886	-0.047	0.464
FT <sub>3</sub> /FT <sub>4</sub> ratio	-0.126	0.383	-0.197	0.464
Picco di GH (ng/mL)	0.554	<b>&lt;0.001</b>	0.119	0.662
IGF-1 (SDS)	0.364	<b>0.009</b>	0.091	0.737
Glicemia (mg/dL)	-0.216	0.131	-0.310	0.242
Insulina ( $\mu$ U/mL)	-0.531	<b>&lt;0.001</b>	-0.395	0.242
HoMA-IR	-0.346	<b>0.014</b>	-0.395	0.130
Acido Urico (mg/dL)	-0.394	<b>0.005</b>	-0.402	0.123
C-Tot (mg/dL)	-0.631	<b>&lt;0.001</b>	-0.330	<b>0.042</b>
C-LDL (mg/dL)	-0.511	<b>&lt;0.001</b>	-0.332	0.208
C-HDL (mg/dL)	0.181	0.208	0.154	0.569
TG (mg/dL)	-0.386	<b>0.006</b>	-0.215	0.423
VAI	-0.323	<b>0.022</b>	-0.103	0.703
ALT (U/L)	-0.036	0.806	-0.050	0.855
AST (U/L)	0.009	0.949	0.097	0.721
$\gamma$ GT (U/L)	0.122	0.409	0.101	0.709
FLI	-0.617	<b>&lt;0.001</b>	-0.492	<b>0.005</b>

*TSH* (Thyroid – stimulating Hormone); *FT<sub>3</sub>* (Triiodotironina); *FT<sub>4</sub>* (Tetraiodotironina); *Picco di GH* (Picco di GH dopo GHRH+ARG); *IGF-1 SDS* (Standard Deviation Standard); *HoMA* (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance); *(C-Tot* (Colesterolo Totale); *C-LDL* (Colesterolo Low Density Lipoprotein); *C-HDL* (Colesterolo High Density Lipoprotein); *TG* (Trigliceridi); *VAI* (Visceral Adiposity Index); *ALT* (Aspartato – amino transferasi); *AST* (Alanina – amino transferasi);  *$\gamma$ GT* (gamma glutamil transferasi); *FLI* (Fatty Liver Index).

**Tabella 29: correlazioni tra indice FLI, il contenuto calorico e la ripartizione dei nutrienti**

	<b>Indice FLI</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Olio Extravergine</b>	-0.394	<b>0.006</b>
<b>Verdure</b>	-0.350	<b>0.015</b>
<b>Frutta</b>	-0.179	0.222
<b>Carne Rossa</b>	0.164	0.265
<b>Bevande zuccherate</b>	0.043	0.771
<b>Vino</b>	-0.112	0.448
<b>Legumi</b>	-0.366	<b>0.010</b>
<b>Pesce</b>	-0.429	<b>0.002</b>
<b>Dolci</b>	0.221	0.131
<b>Noci</b>	-0.637	<b>&lt;0.001</b>
<b>Burro</b>	0.266	0.067
<b>Carne Bianca</b>	0.298	<b>0.040</b>
<b>Verdura/pasta/riso</b>	-0.259	0.075
<b>Kcal/die</b>	0.349	<b>0.015</b>
<b>CHO %</b>	-0.249	0.087
<b>Lipidi %</b>	-0.016	0.916
<b>Proteine %</b>	0.214	0.144
<b>Consumo settimanale di latte</b>	-0.270	0.063

***Tabella 30: Regressione Lineare tra l'indice FLI e gli alimenti della DM***

		<b>Indice FLI</b>		
		<b><math>\beta</math></b>	<b>t</b>	<b>p</b>
	<b>Noci</b>	-0.637	-5.6	<b>&lt;0.001</b>
	<b>Legumi</b>	-0.336	-3.2	<b>0.002</b>
<b>ESCLUSE</b>	<b>Olio E.V.</b>	-0.063	-0.460	0.648
	<b>Verdure</b>	-0.167	-1.4	0.166
	<b>Pesce</b>	-0.336	-0.993	0.326
	<b>Carne Bianca</b>	0.049	0.388	0.700
	<b>Kcal</b>	0.087	0.683	0.498

***Tabella 31: correlazioni tra FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> ratio, il contenuto calorico e la ripartizione dei nutrienti della dieta***

	<b>FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> ratio</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Kcal/die</b>	0.070	0.627
<b>CHO %</b>	0.355	<b>0.011</b>
<b>Lipidi %</b>	-0.315	<b>0.026</b>
<b>Proteine %</b>	-0.166	0.248

*Tabella 32: regressione lineare tra il FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> ratio e la percentuale in carboidrati (CHO) e lipidi.*

---

	<b>FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> ratio</b>		
	<b><math>\beta</math></b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>CHO %</b>	0.434	3.4	<b>0.001</b>
<b>Lipidi %</b>	0.400	-3.1	<b>0.003</b>

---

***Tabella 33: differenze fra gruppi in base alla mediana di consumo di latte***

Mediana del consumo di latte settimanale	Sotto la mediana <600 mL		Sopra la mediana ≥600 mL		p
	n. 12		n. 25		
	Media	±DS	Media	±DS	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	48.7	5.3	46.6	5.3	<b>0.001</b>
<b>EBW (kg)</b>	78.5	20.0	60.6	15.6	<b>0.005</b>
<b>FM (kg)</b>	67.5	18.4	55.4	15.2	<b>0.040</b>
<b>CV (cm)</b>	147.4	18.1	130.8	14.6	<b>0.005</b>
<b>Insulina (μU/ml)</b>	36.6	11.5	27.9	7.9	<b>0.011</b>
<b>HoMA-IR</b>	11.9	9.7	6.9	2.4	<b>0.021</b>
<b>C-Tot (mg/dL)</b>	219.4	38.5	175.6	24.6	<b>&lt;0.001</b>
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	127.9	24.4	102.3	19.5	<b>0.002</b>
<b>TG (mg/dL)</b>	248.6	165.6	125.3	90.4	<b>0.006</b>
<b>VAI</b>	12.1	10.4	5.4	5.5	<b>0.014</b>

*BMI (Body Mass Index); EBW (Excess Body Weight); FM (Fat Mass); CV (Circonferenza Vita); HoMA (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance); C-Tot (Colesterolo Totale); C-LDL (Colesterolo Low Density Lipoprotein); TG (Trigliceridi); VAI (Visceral Adiposity Index);*

***Tabella 34: correlazioni del consumo settimanale di latte***

Parametri	Consumo settimanale di latte	
	r	p
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.536	<0.001
CV (cm)	-0.437	0.002
EBW (kg)	-0.534	<0.001
FM (kg)	-0.310	0.028
PAS (mmHg)	-0.423	0.002
PAD (mmHg)	-0.271	0.057
C-tot (mg/dL)	-0.432	0.002
C-HDL (mg/dL)	0.100	0.488
C-LDL (mg/dL)	-0.407	0.003
TG (mg/dL)	-0.179	0.214
Glicemia (mg/dL)	-0.178	0.215
Insulina (μU/L)	-0.375	0.007
HoMA-IR	-0.291	0.040
PTH (pg/mL)	-0.268	0.138
Picco GH (μg/mL)	0.401	0.004
IGF-1 (SDS)	0.257	0.071
DM score	0.339	0.016
VAI	-0.026	0.855

*BMI (Body Mass Index); CV (Circonferenza Vita); EBW (Excess Body Weight); FM (Fat Mass); FM (Fat Mass); PAS (Pressione Arteriosa Sistolica); PAD (Pressione Arteriosa Diastolica); C-Tot (Colesterolo Totale); C-LDL (Colesterolo Low Density Lipoprotein); C-HDL (Colesterolo High Density Lipoprotein); TG (Trigliceridi); HoMA (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance); PTH (Paratormone); Picco di GH (Picco di GH dopo GHRH+ARG per GH); IGF-1 SDS (Standard Deviation Standard); DM score (Punteggio Dieta Mediterranea), VAI (Visceral Adiposity Index).*

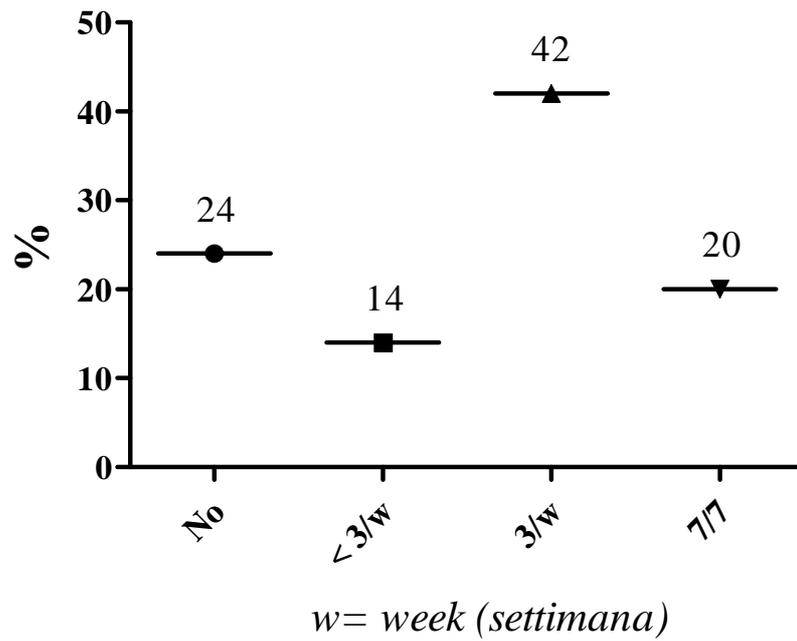
**Tabella 35: Regressione lineare tra picco di GH, indici cardio-metabolici e consumo di latte**

	<b>Picco di GH (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>		
	<b><math>\beta</math></b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>BMI (<math>\text{kg/m}^2</math>)</b>	-0.067	-0.4	0.502
<b>CV (cm)</b>	-0.512	-4.1	<b>&lt;0.001</b>
<b>VAI</b>	-0.078	-0.6	0.538
<b>Consumo settimanale di latte</b>	0.239	1.8	0.074

***Maggiore determinante è la CV***

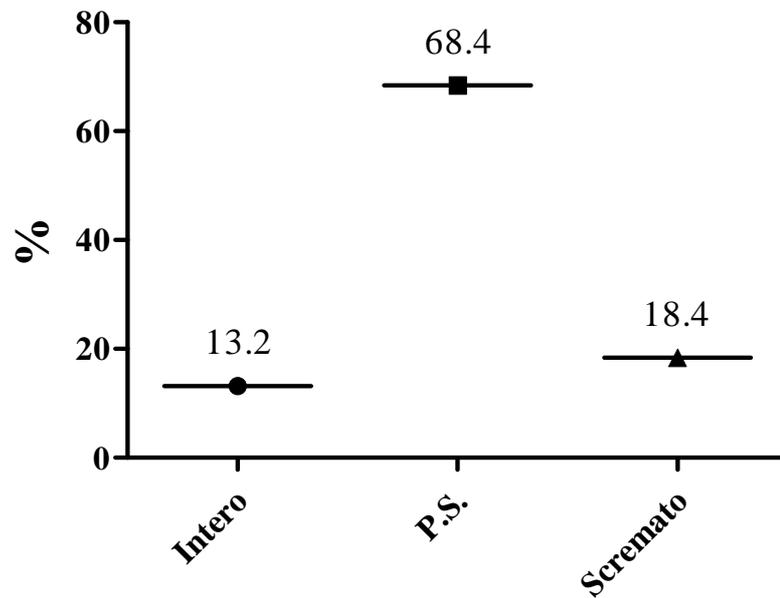
*Picco di GH* (picco di GH dopo test del GHRH+Arg per GH), **BMI** (Body Mass Index), **CV** (Circonferenza Vita), **VAI** (Visceral Adiposity Index).

## Consumo di latte settimanale



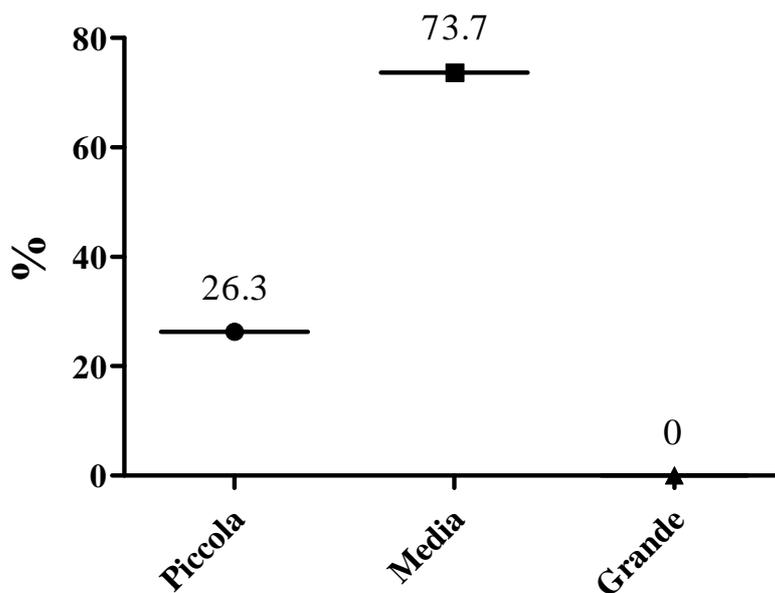
- Grafico 2 -

## Tipo di latte consumato



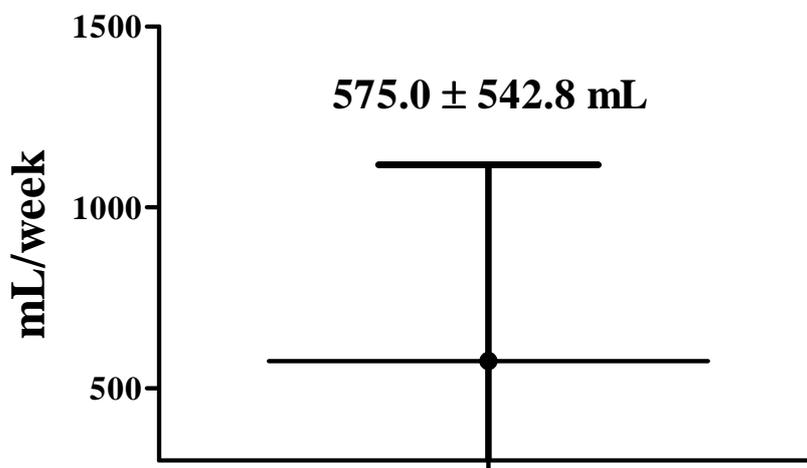
- Grafico 2 -

### Porzione di latte consumata



- Grafico 4 -

### Consumo settimanale di latte



- Grafico 5 -

# DISCUSSIONI

**Linea di Ricerca 1:** *Valutazione dell'asse somatotropo e della composizione corporea in una coorte di soggetti moderatamente e severamente obesi candidati a chirurgia bariatrica*

Relativamente alla prima linea di studio del Dottorato di Ricerca, sono state valutate le modifiche endocrine associate all'obesità e alla sua variabilità fenotipica in un coorte di individui con obesità moderata–severa candidati alla chirurgia bariatrica.

Nella nostra popolazione di studio il deficit di GH è stato riscontrato in quasi la metà dei soggetti, in accordo con studi precedenti<sup>183</sup>. Come atteso, i soggetti GHD avevano una maggiore prevalenza di ipercolesterolemia e DM2, inoltre presentavano differenze statisticamente significative nei parametri antropometrici e metabolici. In particolare, i soggetti GHD hanno una maggiore FM e una minore FFM rispetto ai soggetti GHS.

Osservando invece il mediatore periferico degli effetti del GH, più della metà dei soggetti presentava livelli deficitari di IGF-1, associati ad una maggiore prevalenza di ipercolesterolemia e di MetS. In particolare, i soggetti con deficit di IGF-1 non hanno evidenziato

differenze statisticamente significative dei parametri antropometrici, metabolici e ormonali rispetto al gruppo con livelli sufficienti di IGF-1, mentre presentavano una maggiore FM e minore FFM.

L'associazione tra bassi livelli di IGF-1 e MetS è stata confermata anche da recenti studi<sup>184-186</sup>.

Valutando i principali parametri antropometrici, divisi in quattro percentili ed in base al genere, abbiamo evidenziato come nei percentili più alti di tali parametri si collocano i soggetti con minore picco di GH, sia nei maschi che nelle femmine.

Alla regressione lineare, tra tutti i parametri antropometrici, la CV, come indice surrogato di adiposità centrale, è risultata il maggiore predittore della secrezione del GH, indipendentemente dal BMI. Tale effetto, in accordo con precedenti studi<sup>183</sup>, sottolinea il ruolo del grasso viscerale nell'influenzare la ridotta secrezione di GH. In particolare è stato dimostrato che un aumento di 1 cm di CV è associato ad una diminuzione del picco di GH di circa 1  $\mu\text{g/L}$ <sup>187</sup>.

Nel nostro gruppo di studio non abbiamo valutato il Waist to Hip Ratio (WHR) dato che diversi lavori dimostrano come non può essere considerato un indice affidabile di diversa distribuzione del grasso viscerale in individui obesi, in particolare nel sesso femminile<sup>21</sup>,

188

Sebbene i dati della letteratura sono sostanzialmente concordi sulla riduzione della secrezione di GH nel soggetto obeso<sup>189,187</sup>, non sono così inequivocabili gli effetti dell'obesità sulla secrezione dell'IGF-1. Infatti, mentre alcuni studi hanno dimostrato una riduzione totale dell'IGF-1<sup>190,191</sup>, altri lavori hanno dimostrato livelli normali di IGF-1<sup>192</sup>. Questa discrepanza dei livelli di IGF-1 nel soggetto obeso può essere dovuta sia ai cambiamenti delle proteine leganti l'IGF-1 che all'iperinsulinemia associata all'obesità.

Nel nostro gruppo di studio l'utilizzazione di un test sesso ed età indipendente, quale il test GHRH+Arg<sup>193</sup> e la determinazione dei livelli di IGF-1 corretti per età e sesso<sup>173</sup>, ci hanno permesso di escludere l'influenza di tali parametri sulle modifiche dell'asse GH/IGF-1 osservate.

I dati del nostro studio, relativamente alla prima linea di ricerca, hanno mostrato quindi, in accordo con studi precedenti, che l'aumentata adiposità viscerale contribuisce alla riduzione della secrezione di GH. Il deficit secretorio dell'asse GH/IGF-1 che si genera in maniera funzionale per effetto dell'aumento del grasso viscerale, può contribuire a sua volta a determinare un ulteriore accumulo di grasso viscerale, in una sorta di circuito maladattativo, con peggioramento del rischio di malattie cardiovascolari e

metabolico.

A conferma dell'importanza dello stato funzionale dell'asse GH/IGF-1 sulla variabilità della presentazione fenotipica dell'obesità, nel nostro studio i soggetti GHD, la cui età era compresa nella fascia dei giovani adulti, hanno presentato un rischio cardiovascolare a lungo termine maggiore rispetto ai soggetti GHS, mentre non è risultato significativamente aumentato il rischio cardiovascolare a 10 anni. Dati recenti infatti, hanno dimostrato che nei giovani adulti l'uso delle formule per valutare il rischio cardiovascolare a breve termine potrebbe risultare fuorviante. In particolare, i soggetti adulti con età  $\geq 50$  anni con un rischio cardiovascolare a 10 anni  $< 10\%$  valutato in età giovanile, hanno poi sviluppato eventi cardiovascolari nella misura del  $39\% - 70\%$ <sup>194</sup>. I nostri dati suggeriscono pertanto l'utilità dell'aggiunta della valutazione del rischio cardiovascolare a lungo termine nei soggetti giovani con obesità moderata-severa come supplemento alla stima del rischio a breve termine, in considerazione dell'impatto delle alterazioni metaboliche ed ormonali sul rischio cardiovascolare globale e sull'aspettativa di vita in tali pazienti<sup>195</sup>.

## ***CONCLUSIONI RELATIVAMENTE ALLA PRIMA LINEA DI RICERCA***

In conclusione, il nostro studio, relativamente alla prima linea di ricerca, conferma una significativa relazione inversa tra CV, BMI e picco di GH. Inoltre, i nostri dati dimostrano che la più forte relazione è tra la CV, come misura di adiposità centrale, e picco di GH, corretto per BMI. Quindi, è utile valutare la stima del rischio cardiovascolare a lungo termine come supplemento alla stima del rischio cardiovascolare a breve termine, nei soggetti giovani con obesità moderata–severa.

Dai nostri dati emerge inoltre che, la valutazione della composizione corporea negli obesi, in termini di antropometria e di bioimpedenziometria, potrebbe essere un primo screening utile per identificare i soggetti a maggiore rischio di deficit secretorio di GH e per i quali il test del GHRH+Arg potrebbe, con maggiore probabilità, avere un risultato positivo.

**Linea di Ricerca 2:** *Aderenza alla dieta mediterranea ed influenza della nutrizione sugli assi endocrini in soggetti con obesità moderata e severa candidati a chirurgia bariatrica*

***Aderenza alla Dieta Mediterranea***

La somministrazione del questionario PREDIMED nel sottogruppo di 50 pazienti con obesità moderata-severa sottoposti a ricovero, ha fatto evidenziare che solo l'8% ha una buona aderenza alla DM.

Suddividendo la popolazione in maschi e femmine, sono stati calcolati i percentili per BMI, CV ed età, dai quali è stato osservato che i soggetti con una maggiore aderenza alla DM sono quelli che si trovano nel percentile più basso di BMI e CV, sia per i maschi che per le femmine, con la CV quale maggiore predittore dell'aderenza alla DM alla regressione lineare.

Nessuna correlazione statisticamente significativa è stata osservata per l'età nei due gruppi, verosimilmente per la relativa omogeneità del campione in relazione all'età.

All'analisi di correlazione, il punteggio della DM correlava negativamente con misure antropometriche, composizione corporea, parametri ematochimici e ormonali, pressione arteriosa, indici

cardiometabolici, rischio cardiovascolare a lungo termine e MetS. Tuttavia, dopo correzione per BMI, solo indice FLI, quale indice della NAFLD, colesterolo totale, FM, CV e EBW mantengono la loro correlazione inversa con l'aderenza alla DM. In particolare, l'indice FLI ha mostrato correlazioni positive con gli alimenti tipici della DM (olio extravergine di oliva, verdure, legumi, pesce, carne bianca e noci) e con il contenuto calorico totale, mentre nessuna correlazione è stata osservata con la ripartizione dei nutrienti.

La DM è un modello alimentare con effetti anti- infiammatori e anti-ossidanti<sup>140</sup> e questi effetti potrebbero spiegare la correlazione con l'indice FLI dimostrata nel nostro studio.

Pochi sono gli studi epidemiologici che hanno indagato sul potenziale impatto di un intero modello alimentare (cioè la dieta e non i singoli alimenti), sulle caratteristiche della NAFLD e sulla sua gravità. Recentemente Ryan et al.<sup>196</sup> in uno studio clinico di intervento, ha dimostrato che la DM, a fronte di un basso contenuto di grassi e alto contenuto di carboidrati, migliora la sensibilità insulinica e la NAFLD. Anche se una maggiore aderenza alla DM non è stata associata con una minore probabilità di avere sviluppare la NAFLD, i soggetti più aderenti a questo modello sembrano avere un effetto benefico sulla gravità della malattia valutata con l'indice FLI. Questi

risultati suggeriscono che la dieta, soprattutto il modello mediterraneo, è un fattore importante nella patogenesi e sviluppo di NAFLD. Infatti, secondo il modello "due hit" proposto per la patogenesi della NAFLD, il "primo hit" è rappresentato da un eccessivo accumulo di trigliceridi negli epatociti i quali sviluppano la condizione di steatosi, con conseguente IR. Successivamente, nell'epatocita disfunzionale si sviluppa una condizione di aumento dello stress ossidativo NF- $\kappa$ B dipendente, che aumenta l'espressione di citochine (TNF- $\alpha$ , IL-6) e adipocitochine pro-infiammatorie, le quali rappresentano il "secondo hit".

Sulla base dei nostri risultati, si potrebbe ipotizzare che, anche se la predisposizione genetica e il bilancio energetico positivo è cruciale per il "primo hit", portando allo sviluppo della NAFLD, la composizione della dieta influenza la gravità e la progressione della malattia per aumento dell'infiammazione e dello stress ossidativo.

Nel nostro gruppo di studio, il consumo di noci risulta essere il maggiore predittore dell'indice FLI. Mentre diversi studi hanno correlato il consumo di noci con le patologie cardiovascolari, pochi hanno indagato le correlazioni tra consumo di noci e NAFLD<sup>197</sup>.

In termini di energia e nutrienti, 30 g di noci secche forniscono 206.6 Kcal, ripartiti in 4.3 g di proteine, 20.4 g di lipidi, 1.5 g di CHO,

e 1.9 g di fibra<sup>198</sup>.

Le noci sono considerate un'importante fonte di antiossidanti grazie al loro contenuto di  $\alpha$ -tocoferolo e selenio, nonché vitamine del gruppo B, quali B<sub>1</sub> e B<sub>6</sub> oltre che a minerali quali rame, zinco, fosforo e magnesio<sup>199</sup>.

Le proprietà anti-ossidanti espletate dalle noci, sembrerebbero correlate inoltre dalla particolare composizione in acidi grassi polinsaturi, quali linoleico (30.02%),  $\alpha$ -linolenico (6.64%) e monoinsaturi, quali l'oleico (9.38%), nonché dal contenuto in steroli vegetali, polifenoli, minerali (specialmente magnesio e potassio)<sup>200-202</sup>. Inoltre Tapsell LC. et al.<sup>203</sup> ha dimostrato che il consumo 30 g di noci al giorno (circa 5-6 noci) porta a un miglioramento del profilo lipidico.

## ***CONCLUSIONI DIETA MEDITERRANEA***

In conclusione, i risultati della sezione DM, relativi alla seconda linea di ricerca del Dottorato, evidenziano che in una popolazione di giovani adulti con obesità moderata-severa l'aderenza alla DM è bassa. Inoltre i dati ottenuti mostrano, per la prima volta, come l'indice FLI, un correlato clinico e metabolico di NAFLD, si associa negativamente con il modello alimentare basato sulla DM, e positivamente con il consumo di noci.

### *Asse HPT e Nutrizione*

La valutazione nel sottogruppo di 50 pazienti con obesità moderata-severa sottoposti a ricovero della funzionalità tiroidea, ha evidenziato che nei soggetti obesi i livelli di TSH sono correlati positivamente con BMI e CV. Inoltre questi dati sono confermati anche dai risultati dell'analisi bioimpedenziometrica, che mostrano una correlazione positiva tra TSH e FM. Infine è stata osservata una correlazione positiva tra TSH, glicemia, insulina ed indice HoMA-IR.

Sotto il piano strettamente dietetico-nutrizionale, i risultati dello studio hanno anche evidenziano che l'indice di desiodazione, espresso dal rapporto  $FT_3/FT_4$ , correla positivamente con la percentuale di CHO e negativamente con la percentuale di lipidi nella dieta ma non il contenuto calorico totale. Il contenuto in CHO è risultato essere il maggiore predittore del rapporto  $FT_3/FT_4$  alla regressione lineare.

L'associazione positiva tra TSH, BMI e CV è frequentemente riportata tra gli individui obesi<sup>74,75</sup>.

La correlazione tra TSH e BMI potrebbe essere mediata dalla leptina, un importante regolatore neuroendocrino dell'asse HPT<sup>80</sup>. Questo potrebbe essere spiegato come l'effetto dell'influenza positiva del TSH sull'adipogenesi, con conseguente aumento del rilascio di

insulina per compensare l'IR<sup>80</sup>. Altri studi<sup>83</sup> hanno analizzato la resistenza ai recettori insulinici che si accompagna anche a una resistenza dei recettori tiroidei. Tuttavia non è chiaro se la correlazione positiva tra IR e livelli di TSH sia da interpretare come una conseguenza metabolica della resistenza dei recettori per gli ormoni tiroidei o come l'effetto dell'influenza positiva del TSH sull'adipogenesi, come conseguente aumento del rilascio dell'insulina per compensare l'IR.

Sebbene sia noto che la desiodazione è fortemente influenzata da fattori metabolici e nutrizionali<sup>204-206</sup>, poche evidenze cliniche e sperimentali, nessuna ottenuta in studi sull'uomo, hanno documentato l'influenza delle differenze qualitative e quantitative dall'assunzione di nutrienti sui rapporti tra funzionalità tiroidea e obesità.

Numerosi studi hanno<sup>91,92</sup> dimostrato che i CHO sono in grado di modulare il metabolismo periferico degli ormoni tiroidei mediante la desiodazione della T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub> ad opera dell'enzima epatico 5' desiodasi tipo 1. Infatti, nell'uomo, i livelli sierici di T<sub>3</sub> sono direttamente associati all'apporto di CHO<sup>207</sup>. In particolare, negli stati di restrizione calorica, soprattutto di CHO, la riduzione della produzione periferica di T<sub>3</sub> induce la riduzione dei livelli ematici di FT<sub>3</sub><sup>208</sup>. Diversi studi hanno anche rivelato che nell'uomo la

generazione di  $T_3$  da  $T_4$  è diminuita nel digiuno e restaurata nella rialimentazione<sup>92,94</sup>. In particolare la rialimentazione, soprattutto con CHO, è capace di invertire le variazioni dei livelli sierici di  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $rT_3$  e TSH causate dal digiuno<sup>95</sup>. Invece, pasti ricchi di CHO comportano un significativo aumento delle attività della 5'-mono desiodasi sia nel tessuto adiposo bruno, che nel fegato, senza variazioni significative dei livelli sierici degli ormoni tiroidei<sup>207</sup>. Invece, in caso di regime alimentare ipercalorico, soprattutto se iperglicidico, i livelli di  $T_3$  aumentano e quelli della  $rT_3$  diminuiscono, mentre i livelli della  $T_4$  restano invariati<sup>209</sup>.

Per quanto riguarda i lipidi, studi precedenti hanno evidenziato i loro effetti sulla funzionalità tiroidea<sup>100</sup>. In particolare, in esperimenti in animali l'aumento del contenuto di lipidi ossidati ha determinato un incremento dei livelli circolanti della  $T_4$ , verosimilmente a causa della riduzione dei livelli di selenio e conseguente riduzione dell'attività della 5' desiodasi tipo 1<sup>102</sup>.

## ***CONCLUSIONI NUTRIZIONE E ASSE HPT***

La desiodazione periferica degli ormoni tiroidei, valutata attraverso il rapporto  $FT_3/FT_4$ , è influenzata positivamente dal contenuto in CHO e negativamente dal contenuto di lipidi della dieta, ma non dal contenuto calorico totale.

Gli effetti dei nutrienti sul metabolismo degli ormoni tiroidei suggerisce che, nei meccanismi che agiscono sulla correlazione positiva tra eccesso di peso e funzione tiroidea, è necessario tenere conto anche dell'assetto nutrizionale dei pazienti.

Pertanto, l'analisi nutrizionale associata alla funzionalità tiroidea può essere un importante aiuto nell'individualizzare i regimi dietetici più opportuni e migliorare l'efficacia terapeutica, soprattutto in quella classe di soggetti con obesità moderata–severa nei quali possono intervenire più frequentemente i meccanismi adattativi della funzione tiroidea associati alla dieta e alla riduzione ponderale.

### *Consumo di latte e asse somatotropo*

La valutazione del consumo di latte nel sottogruppo di 50 pazienti con obesità moderata-severa sottoposti a ricovero ha evidenziato inoltre, per la prima volta, un'associazione negativa tra l'assunzione di latte e la secrezione di GH, oltre a confermare la correlazione positiva tra peso corporeo e assunzione di latte. In particolare, dividendo la popolazione in base alla mediana di consumo di latte, i soggetti al di sotto della mediana presentavano una minore secrezione di GH, in associazione con i peggiori dati antropometrici e metabolici. Inoltre, un basso consumo di latte si associava a valori maggiori di VAI, indice surrogato di disfunzione adipocitaria.

Pochi studi hanno evidenziato la correlazione negativa tra l'asse somatotropo e il consumo di latte. Tra le varie ipotesi formulate per spiegare la correlazione negativa tra il consumo di latte e la composizione corporea, il fenomeno noto come il “paradosso del calcio”<sup>164</sup> sembra essere il più accreditato. In particolare è stato dimostrato in culture di adipociti umani che un basso livello di Ca intracellulare (associato a un'elevata assunzione di Ca) promuove la lipolisi, mentre un elevato livello di Ca intracellulare (associato con un basso apporto di Ca) stimola la lipogenesi e accumulo di tessuto adiposo. E' verosimile ipotizzare quindi che la correlazione negativa

tra consumo di latte e secrezione di GH possa essere l'epifenomeno degli effetti negativi del basso consumo di latte sull'accumulo di tessuto adiposo. Infatti, nel nostro gruppo di studio, tra i vari indici antropometrici e metabolici e il consumo di latte, la CV rimane il maggiore determinante della secrezione di GH. In tale contesto, l'associazione tra basso consumo di latte ed alti valori di VAI potrebbe essere proprio una ulteriore espressione della disfunzione adipocitaria che tuttavia non ha ancora manifestato i suoi effetti negativi sulla secrezione del GH in relazione all'età dei soggetti esaminati ed alla durata dell'obesità.

Tuttavia, la natura osservazionale del nostro studio non consente di trarre conclusioni sull'eventuale rapporto di causalità tra l'assunzione di latte e la secrezione di GH e il ruolo della disfunzione adipocitaria, ma suggerisce, in accordo con le linee guida un consumo quotidiano di adeguate quantità di latte, nell'ambito di una dieta sana ed equilibrata.

Sebbene lo studio nutrizionale sul consumo di latte risulta ben strutturato in termini di valutazione dell'intake energetico, ripartizione di nutrienti e indagine sulla frequenza del consumo di latte, i dati sono ancora preliminari. Una limitazione al nostro studio è la mancanza di un gruppo di soggetti obesi di controllo.

## CONCLUSIONI FINALI

Poco note sono le complicanze a carico degli assi neuroendocrini che insorgono nei pazienti obesi come conseguenza dell'obesità. Data la loro natura secondaria, tali alterazioni risultano generalmente reversibili con la perdita di peso. Il sistema endocrino ha però importanti ricadute sul metabolismo, sull'equilibrio idro-elettrolitico, sul circuito fame-sazietà e sulla composizione corporea. Pertanto, le disregolazioni del sistema endocrino, anche se secondarie, agiscono comunque da amplificatori delle alterazioni metaboliche e delle composizione corporea, contribuiscono alla variabilità della espressione fenotipica dei soggetti obesi ed aggravano il rischio cardio-metabolico in tali soggetti.

Sempre maggiori evidenze indicano la presenza di reciproche influenze tra alimentazione e sistema endocrino. Il cibo, esercita infatti potenti effetti, sia immediati che nel lungo termine, sulla produzione e sulla concentrazione ematica degli ormoni e, contemporaneamente, molte azioni fisiologiche degli alimenti si esplicano attraverso l'intervento ormonale.

Pertanto, i nostri risultati evidenziano l'importanza della corretta valutazione della composizione corporea e del profilo

nutrizionale, non solo in termini di apporto calorico, ma soprattutto in termini di ripartizione dei nutrienti, come requisito essenziale nella valutazione degli assi endocrini nei soggetti obesi.

# BIBLIOGRAFIA

1. Bastien M. et al. *Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease*. Prog Cardiovasc Dis. 2014 Jan-Feb;56(4):369-81. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016. Epub 2013 Oct 24. Review.
2. Panagiotis Kokkoris. et al. *Obesity and endocrine disease*. Endocrinol Metab Clin N Am 32 (2003) 895–914.
3. Pedersen SD. *Metabolic complications of obesity*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Apr;27(2):179-93. Review.
4. Wildman RP, et al. *The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004)*. Arch Intern Med 2008, 168: 1617
5. Pasquali R. et al. *Hormones and pathophysiology of obesity*. Eat Weight Disord 2001, 6 (3 Suppl): 9-20.
6. Savastano S. et al. *GH insufficiency in obese patients*. J Endocrinol Invest 2006, 29: 42-53.
7. Maccario M. et al. *The GH/IGF-I axis in obesity: influences of neuroendocrine and metabolic factors*. Int J Obes Relat Disord 2000, 24: S96-9.
8. Møller N. et al. *Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans*. Growth Horm IGF Res 2003, 13: S18-21.
9. Scacchi M. et al. *Growth hormone in obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord 1999, 23: 260-71.
10. Godenberg. et al. *Factor's regulating growth hormone secretion in humans*. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 36, 37–55. 2007.
11. Broglio F. et al. *Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GH-releasing activity of ghrelin in humans*. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Aug;57(2):265-71

12. Mazziotti G. et al. *Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion*. Nat Rev Endocrinol. 2013 May;9(5):265-76. Review.
13. Laron Z. *Interactions between the thyroid hormones and the hormones of the growth hormone axis*. Pediatr Endocrinol Rev. 2003 Dec;1 Suppl 2:244-9-discussion 250. Review.
14. Paulo RC. et al. *Gonadal status and body mass index jointly determine growth hormone (GH)-releasing hormone/GH-releasing peptide synergy in healthy men*. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):944-50.
15. Pombo M., et al. *Control and function of the GH-IGF-1 axis in obesity*. Eat Weight Disord 2001; 22-7.
16. Oscarsson J. et al. *Effects of growth hormone on lipoprotein lipase and hepatic lipase*. J Endocrinol Invest. 1999;22(5 Suppl):2-9.
17. Oscarsson J. et Al. *Two Weeks of Daily Injections and Continuous Infusion of Recombinant Human Growth Hormone (Gh) in Gh-Deficient Adults. Ii. Effects on Serum Lipoproteins and Lipoprotein and Hepatic Lipase Activity*. Metabolism 1996;45:370-7.
18. Jørgensen JO. et al. *Effects of GH in human muscle and fat*. Pediatr Nephrol. 2010 Apr;25(4):705-9. Review.
19. Phillips LS. et al. *Somatomedin activity in disorders of nutrition and metabolism*. Clin Endocrinol Metab 13:145. 1984.
20. Niels Moller\*. et al. *Growth hormone and protein metabolism Review*. Clinical Nutrition 28 (2009) 597-603.
21. Beauregard C. et al. *Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study*. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 2063-71.
22. Richelsen B. *Effect of growth hormone on adipose tissue and skeletal muscle lipoprotein lipase activity in humans*. J Endocrinol Invest 1999; 10-15

23. Archana Vijayakumar. et al. *Biological Effects of Growth Hormone on Carbohydrate and Lipid Metabolism*. Growth Horm IGF Res. 2010 February ; 20(1): 1.
24. Mauras N. et al. *Insulin-Like Growth Factor I and Growth Hormone (Gh) Treatment in Gh-Deficient Humans: Differential Effects on Protein, Glucose, Lipid, and Calcium Metabolism*. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1686–94. [PubMed: 10770216].
25. Norrelund H, Riis AL, Moller N. *Effects of GH on Protein Metabolism During Dietary Restriction in Man*. Growth Horm IGF Res 2002;12:198–207.
26. Goldenberg N, Barkan A. *Factors regulating growth hormone secretion in humans*. Endocrinol Metab Clin North Am.2007;36:37–55.
27. van Vught AJ. et al. *Effects of oral ingestion of amino acids and proteins on the somatotrophic axis*. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:584–90.
28. Thissen JP. et al. *Nutritional regulation of insulin-like growth factors*. Endocr Rev 15, 80-101, 1994
29. Yamamoto M. et al. *SIRT1 regulates adaptive response of the growth hormone--insulin-like growth factor-I axis underfasting conditions in liver*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Sep 10;110(37):14948-53.
30. Livingstone C. *Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition*. Clin Sci (Lond). 2013 Sep;125(6):265-80. doi: 10.1042/CS20120663.
31. Michaelsen KF. *Effect of protein intake from 6 to 24 months on insulin-like growth factor I (IGF-1) levels, body composition, linear growth velocity, and linear growth acceleration: what are the implications for stunting and wasting?* Food Nutr Bull. 2013 Jun;34(2):268-71.
32. Larnkjær A. et al. *Effect of milk proteins on linear growth and IGF variables in overweight adolescents*. Growth Horm IGF Res. 2013 Dec 31. pii: S1096-6374(13)00112-3.
33. Norat T, et al. *Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women*. Eur J Clin Nutr. 2007 Jan;61(1):91-8. Epub 2006 Aug 9.

34. Kaklamani VG1, et al. *Dietary fat and carbohydrates are independently associated with circulating insulin like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 concentrations in healthy adults.* J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3291-8.
35. De Boer H. et al. *Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults.* Endocr Rev. 1995; (16): 63-86.
36. Newmann CB, Kleinberg DL. *Adult growth hormone deficiency.* The Endocrinologist 1998; (8): 178-86.
37. Vance ML, Mauras N. *Growth hormone therapy in adults and children.* N Engl J Med 1999; (16): 1206-16.
38. Carrol PV, Christ ER. *Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review.* J Clin Endocrinol Metab 1998; (83): 382-95.
39. Mark E. Molitch. et al. *Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, June 2011, 96(6):1587–1609.
40. Hartman ML. et al. *HypoCCS Study Group Which patient do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency?* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:477-485
41. Aimaretti G. et al. *Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults.* J Clin Endocrinol Metab. 1998 May; 83(5):1615-8.
42. Ghigo E. *Diagnosis of adult GH deficiency.* Growth Horm IGF Res 2008; 18:1-16
43. Corneli G. et al. *The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index.* Eur J Endocrinol 2005, 153: 257-64.

44. Ghigo E. et al. *Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults.* Endocrine 2001; 15:pp 29-38).
45. Cordido F. et al. *Comparison between insulin tolerance test, growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), GHRH plus acipimox and GHRH plus GH-releasing peptide-6 for the diagnosis of adult GH deficiency in normal subjects, obese and hypopituitary patients.* Eur J Endocrinol. 2003 Aug;149(2):117-22.
46. Di Somma C. et al. *Appropriate use of stimulation tests and insulin-like growth factor-I in obesity.* J Endocrinol Invest. 2008 Sep; 31(9 Suppl):21-6. Review.
47. Growth Hormone Research Society (GRS). *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with Growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency.* JCEM 1998; (83): 379-81.
48. Johannsson AG. et al. *Differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency.* J Clin Endocrinol Metab 1999; (84): 2002.
49. Nilsson AG, Svensson J, Johannsson G, *Management of growth hormone deficiency in adults.* Growth Horm IGF Res 2007; 17:441-462.
50. Attanasio AF. et al. *Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment.* Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jan;82(1):82-8.
51. Colao A. et al. *The growth hormone (GH) response to the arginine plus GH-releasing hormone test is correlated to the severity of lipid profile abnormalities in adult patients with GH deficiency.* J Clin Endocrinol Metab. 1999 Apr;84(4):1277-82.
52. Bengtsson BA. et al. *Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH.* JCEM 1993; 76:309–317.

53. Hoffman AR. et al. *Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2048–2056
54. Chrisoulidou A. et al. *Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults.* JEM 2000; 85:3762–3769
55. Johannsson G. et al. *Two years of growth hormone (GH) treatment increase isometric and isokinetic muscle strength in GH-deficient adults.* J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2877–2884
56. Götherström G. et al. *Ten years of growth hormone replacement normalizes muscle strength in GH-deficient adults.* JCEM 2009 Mar;94(3):809-16
57. Yang S. et al. *A systematic review of growth hormone for hip fractures.* Growth Horm IGF Res. 2012 Jun-Aug;22(3-4):97-101.Review.
58. Colao A. et al. *Bone loss is correlated to the severity of growth hormone (GH) deficiency in adult patients with hypopituitarism.* JCEM 1999.
59. Saggese G. et al. *The effect of long term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass.* J Clin Endocrinol Metab 1996; (81): 3077-83
60. Colao A. et al. *The cardiovascular risk of adult GH deficiency (GHD) improved after GH replacement and worsened in untreated GHD: a 12-month prospective study.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1088–1093
61. Colao A. et al. *Common carotid intima-media thickness in growth hormone (GH)-deficient adolescents: a prospective study after GH withdrawal and restarting GH replacement.* J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2659-65. Epub 2005 Feb 15
62. Gazzaruso C. et al. *Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH--an update.* J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jan;99(1):18-29. Review.

63. Colao A. et al. *Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency.* J Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep;93(9):3416-24. Epub 2008 Jul 1.
64. Costa-e-Sousa RH, Hollenberg AN. *Minireview: The neural regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis.* Endocrinology. 2012 Sep;153(9):4128-35. doi: 10.1210/en.2012-1467. Epub 2012 Jul 3. Review.
65. Chiamolera MI, Wondisford FE. *Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism.* Endocrinology. 2009 Mar;150(3):1091-6. Review.
66. Scanlan TS et al. *3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone.* Nat Med. 2004 Jun;10(6):638-42.
67. Nishikawa et al. *Thyroid hormone metabolism.* Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1993 Jan 20;69(1):9-15. Review. Japanese
68. Chidakel A, Mentuccia D & Celi FS. *Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis,* Thyroid 8, 899–903,2005.
69. Debaveye et al. *Regulation of tissue iodothyronine deiodinase activity in a model of prolonged critical illness,* Thyroid. 2008 May;18(5):551-60
70. Pujanek M. et al. *Pathomechanisms of the development of obesity in some endocrinopathies - an overview.* Endokrynol Pol. 2013;64(2):150-5. Review.
71. Ghamari-Langroudi M. et al. *Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity.* Mol Endocrinol. 2010 Dec;24(12):2366-81.
72. Rotondi M. et al. *Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism?* Eur. J. Endocrinol. 160, 403-408. 2009.
73. Kok P. et al. *High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction.* J Clin Endocrinol Metab. 2005 Aug;90(8):4659-63. Epub 2005 May 24.

74. Reinehr T. et al. 2008. *Thyroid hormones and their relationship to weight status*. Horm. Res. 70, 51-57.
75. Mehran L, Amouzegar A, Delshad H, Azizi F. *Association between serum TSH concentration and body mass index in euthyroid subjects: the role of smoking*. Arch Iran Med. 2012 Jul;15(7):400-3. doi: 012157/AIM.005.
76. Knudsen N. et al. *Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 4019-4024. 2005
77. Svare AI. et al. *Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway*. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Jun;74(6):769-75. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04009.x.
78. Reinehr T. *Obesity and thyroid function*. Mol Cell Endocrinol. 2010 Mar 25;316(2):165-71. Review.
79. Michalaki M. et al. *Dissociation of thyrotropin and leptin secretion in acute surgical stress in severely obese patients*. Obes Surg. 2009 Oct;19(10):1424-9. doi: 10.1007/s11695-009-9852-4. Epub 2009 May 20.
80. Mantzoros C.S. et al. *Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 3284-3291. 2001
81. Gertig AM. et al. *Thyroid axis alterations in childhood obesity*. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2012;18(3):116-9. Review.
82. Ren R. et al. *Association between thyroid hormones and body fat in euthyroid subjects*. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Apr;80(4):585-90.
83. Ambrosi B. et al. *Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects*. J Endocrinol Invest. 2010 Oct;33(9):640-3.
84. Kok P. et al. 2005. *High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 4659-4663.

85. Croxson MS. et al. *Decreased serum thyrotropin induced by fasting*. J Clin Endocrinol Metab. 1977 Sep;45(3):560-8.
86. Lips MA. et al. *Roux-en-Y gastric bypass and calorie restriction induce comparable time dependent effects on thyroid hormone function tests in obese female subjects*. Eur J Endocrinol. 2013 Aug 28;169(3):339-47.
87. Khan SM. et al. *Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans*. Yonsei Med J. 2012 Jul 1;53(4):671-9. Review.
88. Biondi B. *Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship*. J. of Endocrinology and Metabolism. (2010) 95: 3414-3617
89. Tóth G, Noszál B. *[Thyroid hormones and their precursors I. Biochemical properties]*. Acta Pharm Hung. 2013;83(2):35-45. Review. Hungarian.
90. J. H. Oppenheimer, M.D. *Thyroid today Editor: Volume 3, Number 7 November, 1980*
91. Leonard, J. L. & Visser, T. J. (1986) *Biochemistry of Deiodination*. In : *Thyroid Hormone Metabolism* (Hennemann, G., ed), pp 189-229. Marcel Dekker, New York; NY.
92. Spauling, S.W. et al. *Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T3 and rT3 in man*, J Clin Endocrinol Metab 42:197, 1976
93. Glick, Z. et al. *Meal-induced brown fat thermogenesis and thyroid hormone metabolism in rats*. Am. f. Physiol. 249: E519-E524). (1985)
94. Vagenakis, A. G. et al. *Effect of starvation on the production and metabolism of thyroxine and triiodothyronine in euthyroid obese patients*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 1305-1309(1977)
95. Harris AR. et al. *Effect of starvation on hypothalamic-pituitary-thyroid function in the rat*. Metabolism 27, 935-942(1978)
96. Choi, J.W. & Choi, H.S. *The regulatory effects of thyroid hormone on the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase*. Endocrine Research, 26, 1–21. (2000)

97. Asvold, B.O. et al. *The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study.* European Journal of Endocrinology, 156, 181–186. (2007)
98. Wang, F. et al. *Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones.* JCEM 97, 2724– 2731. (2012)
99. Asvold BO1, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjøro T. *The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study.* Eur J Endocrinol. 2007 Feb;156(2):181-6.
100. Klaus Eder. et al. *Dietary Fats Increase Plasma Thyroxine Concentrations in Rats Irrespective of the Vitamin E and Selenium Supply ;* The Journal of Nutrition March 2002.
101. Burki TK. *TSH, blood pressure, and lipid levels.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Aug;1 Suppl 1:s12. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70033-0. Epub 2013 May 23.
102. Araujo RL1. et al. *High-fat diet increases thyrotropin and oxygen consumption without altering circulating 3,5,3'-triiodothyronine (T3) and thyroxine in rats: the role of iodothyronine deiodinases, reverse T3 production, and whole-body fat oxidation.* Endocrinology. 2010 Jul;151(7):3460-9. doi: 10.1210/en.2010-0026. Epub 2010 Apr 21.
103. Sari R. et al. *The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women.* Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Aug;59(2):258-62.
104. Ida M, Hirata M, Hosoda K, Nakao K. *[Abdomen specific bioelectrical impedance analysis (BIA) methods for evaluation of abdominal fat distribution].* Nihon Rinsho. 2013 Feb;71(2):262-5. Review. Japanese.
105. Kotler DP, Burastero S, Wang J, et al. *Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effect of race, sex, and disease.* Am J Clin Nutr 1996; 64: 489S-497S.
106. Deurenberg P. *Limitation of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity.* AJCN1996 Sep 64 3 sup:449S-452S.

107. Deurenberg P. *Sex and age specific prediction formulas for estimating body composition from bioelectrical impedance: a cross-validation study.* Int. J. Obes. 1991 ; 15 : 17-25
108. Piccoli A. et al. *Relationship between central venous pressure and bioimpedance vector analysis in critically patients.* CCM, 2000; 28: 132- 137.
109. Piccoli A. et al. *Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly population.* Am J Clin Nutr 1995; 61: 269-270.
110. Guida B. et al. *Comparison of vector and conventional bioelectrical impedance analysis in the optimal dry weight prescription in hemodialysis.* Am J Nephrol 2000; 20: 311-318.
111. Piccoli A. et al. *Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis.* Int J Obes 1998; 22: 97-104.
112. Andrew J Krentz. et al. *The Expanding Pathogenic Role of Insulin Resistance in Human Disease.* Diabet Med. 2014 Jan 7.
113. Wyne KL. *Free fatty acids and type 2 diabetes mellitus.* Am J Med 2003;115(Suppl 8A):29S-36S.
114. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. *Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site.* J Clin Invest 2001;108:1341–8.
115. Berg AH, Scherer PE. *Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease.* Circ Res 2005;96:939–49.
116. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. O. *Determinacion del indice de resistencia insulinica mediante HOMA en una poblacion de la Region metropolitana de Chile.* REV MED CHILE 2002;130(11):1227-1231.
117. Matthews DR, Hosker JP. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia 1985;28:412-9.
118. Patell R. et al. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Obesity.* J Clin Diagn Res. 2014 Jan;8(1):62-6.

119. Tarantino G, Finelli C. *What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome?* World J Gastroenterol. 2013 Jun 14;19(22):3375-84. doi: 10.3748/wjg.v19.i22.3375. Review.
120. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. *Nonalcoholic fatty liver disease.* CMAJ 2005; 172: 899-905 [PMID: 15795412]
121. Bedogni G. et al. *The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population.* BMC Gastroenterol. 2006 Nov 2;6:33.
122. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Despre's JP. *Visceral obesity and the heart.* Int J Biochem Cell Biol 2008;40:821–836
123. Taksali SE. et al. *High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype.* Diabetes 2008;57:367–371
124. Amato MC. et al. *Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk.* Diabetes Care. 2010 Apr;33(4):920-2.
125. Beckley ET: *New ADA initiative moves beyond 'metabolic syndrome'. 'Cardiometabolic risk' proposed as umbrella term for diabetes risk factors.* DOC News 2006, 3:1-3.
126. Eckel RH. et al. *Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association.* Circulation 2006, 113:2943-2946.
127. Marco C Amato, Carla Giordano, Maria Pitrone and Aldo Galluzzo\* *Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population.* Amato et al. Lipids in Health and Disease 2011, 10:183
128. Yadav D. et al. *Prasad GB. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus using NCEP-ATPIII, IDF and WHO definition and its agreement in Gwalior Chambal region of Central India.* Glob J Health Sci. 2013 Sep 17;5(6):142-55

129. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA. 2001 May 16;285(19):2486-97.
130. Leiter LA. et al. *Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group*. Can J Cardiol 2011;27(2):e1-33.
131. David C. Goff. et al. *ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk*. *Journal of the American College of Cardiology*. 10.1016/j.jacc.2013.11.005. 2013
132. Kannel WB. et al. *An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study*. Am J Epidemiol 1979;110:281-290.
133. Investigators TA. *The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: design and objectives*. Am J Epidemiol 1989;129:687-702.
134. Friedman GD. et al. *CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects*. J Clin Epidemiol 1988;41:1105-1116.
135. Fried LP, Borhani NO, Enright P et al. *The Cardiovascular Health Study: design and rationale*. Annals of epidemiology 1991;1:263-76.
136. Lloyd-Jones DM. et al. *Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age*. Circulation 2006;113:791-8.
137. Piché MÈ. et al. *Changes in predicted cardiovascular disease risk after biliopancreatic diversion surgery in several obese patients*. Metabolism. 2014 Jan;63(1):79-86.
138. Lloyd-Jones DM. et al. *Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease*. The American journal of cardiology 2004;94:20-4.
139. Hoffman R, Gerber M. *Evaluating and adapting the Mediterranean diet for non-Mediterranean populations: a critical appraisal*. Nutr Rev. 2013 Sep;71(9):573-84. Review

140. Castro-Quezada I. et al. *The Mediterranean diet and nutritional adequacy: a review*. *Nutrients*. 2014 Jan 3;6(1):231-48.
141. Esposito K. et al. *Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review*. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013 Sep;14(3):255-63.
142. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. *Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis*. *BMJ*. 2008;337:a1344.
143. Baldini M. et al. *Is the Mediterranean lifestyle still a reality? Evaluation of food consumption and energy expenditure in Italian and Spanish university students*. *Public Health Nutr*. 2009 Feb;12(2):148-55.
144. Sáez-Almendros S. et al. *Environmental footprints of Mediterranean versus Western dietary patterns: beyond the health benefits of the Mediterranean diet*. *Environ Health*. 2013 Dec 30;12:118.
145. Vasto S. et al. *Mediterranean Diet And Longevity: An Example Of Nutraceuticals?* *Curr Vasc Pharmacol*. 2013 Dec 18.
146. Sofi F. et al. *Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score*. *Public Health Nutr*. 2013 Nov 29:1-14. [Epub ahead of print]
147. Funtikova AN. et al. *Mediterranean diet impact on changes in abdominal fat and 10-year incidence of abdominal obesity in a Spanish population*. *Br J Nutr*. 2014 Apr;111(8):1481-7.
148. Bonaccio M. et al. *Nutrition knowledge is associated with higher adherence to Mediterranean diet and lower prevalence of obesity. Results from the Moli-sani study*. *Appetite*. 2013 Sep;68:139-46.
149. Schröder H. *Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes*. *J Nutr Biochem*. 2007 Mar;18(3):149-60.
150. Natchochiy SM, Redman EK. *Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols*. *Nutrition*. 2011 Jul-Aug;27(7-8):733-44.
151. Schröder H. et al. *Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population*.

- J Nutr. 2004 Dec;134(12):3355-61.
152. Chilliard, Y. et Al. *A review of nutritional and physiological factors affecting goat milk lipid synthesis and lipolysis.* JDS 86, 1751-1770. (2003)
  153. Boelsma E, Kloek J. *IPP-rich milk protein hydrolysate lowers blood pressure in subjects with stage I hypertension, a randomized controlled trial.* Nutr J. 2010 Nov 8;9:52.
  154. Satija A. et al. *Association between milk and milk product consumption and anthropometric measures in adult men and women in India: a cross-sectional study.* PLoS One. 2013 Apr 8;8(4):e60739.
  155. Kwon HT. et al. *Milk intake and its association with metabolic syndrome in Korean: analysis of the third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III).* J Korean Med Sci. 2010 Oct;25(10):1473-9.
  156. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. *Blood pressure and nutrient intake in the United States.* Science 1984;224:1392-8.
  157. Zemel MB, Shi H, Greer B, DiRienzo D, Zemel PC. *Regulation of adiposity by dietary calcium.* FASEB J 2000;14:1132-8.
  158. Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker KL. *Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults.* Am J Clin Nutr 2003;77:1417.
  159. Rosell M, Håkansson NN, Wolk A. *Association between dairy food consumption and weight change over 9 y in 19,352 perimenopausal women.* Am J Clin Nutr 2006;84:1481-8.
  160. Barba G. et al. *Inverse association between body mass and frequency of milk consumption in children.* Br J Nutr. 2005 Jan;93(1):15-9.
  161. Marques-Vidal P1, Gonçalves A, Dias CM. *Milk intake is inversely related to obesity in men and in young women: data from the Portuguese Health Interview Survey 1998-1999.* Int J Obes (Lond). 2006 Jan;30(1):88-93.

162. Gilbert JA. et al. *Milk supplementation facilitates appetite control in obese women during weight loss: a randomised, single-blind, placebo-controlled trial.* Br J Nutr. 2011 Jan;105(1):133-43.
163. Zemel MB. *Proposed role of calcium and dairy food components in weight management and metabolic health.* Phys Sportsmed. 2009 Jun;37(2):29-39.
164. Zemel MB. *Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications.* JCN. 2002 Apr;21(2):146S-151S. Review.
165. Zemel MB, Miller SL. *Dietary calcium and dairy modulation of adiposity and obesity risk.* Nutr Rev. 2004 Apr;62(4):125-31.
166. Diersen-Schade D. et al. *Effects of dietary calcium and fat on cholesterol in tissues and feces of young goats.* J Nutr. 1984 Dec;114(12):2292-300.
167. Jacobsen R, Lorenzen JK, Toubro S, Krog-Mikkelsen I, Astrup A. *Effect of shortterm high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion.* Int J Obes 2005;29:292–301.
168. Bendtsen NT. et al. *Effect of dairy calcium on fecal fat excretion: a randomized crossover trial.* Int J Obes (Lond) 2008;32:1816–24.
169. Nikki C. et al. *Dietary Calcium Intake Is Associated With Less Gain in Intra Abdominal Adipose Tissue Over 1 Year.* Obesity (2010) 18, 2101–2104.
170. Shi H, et al.. *Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy-restricted ap2-agouti transgenic mice.* FASEB J 2000; 8:291–330.
171. Cantó C. et al. *The NAD(+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity.* Cell Metab. 2012 Jun 6;15(6):838-47.
172. Major GC. et al. *Recent developments in calcium-related obesity research.* Obes Rev 2008;9:428–45.

173. Colao A. et al. *Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects.* European Journal of Endocrinology (2008) 159 389–397.
174. Batsis JA, Singh S, Lopez-Jimenez F. *Anthropometric measurements and survival in older americans: results from the third national health and nutrition examination survey.* J Nutr Health Aging. 2014;18(2):123-30.
175. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, (Eds.). *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign: Human Kinetics; 1988.vi p.
176. [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
177. Lazarte CE. et al. *Validation of digital photographs, as a tool in 24-h recall, for the improvement of dietary assessment among rural populations in developing countries.* Nutr J. 2012 Aug 29;11:61.
178. Jones CD. et al. *Self-reported recall and daily diary-recorded measures of weight monitoring adherence: associations with heart failure-related hospitalization.* BMC Cardiovasc Disord. 2014 Jan 31;14:12.
179. <http://www.winfood.it/documenti/brochure/Scheda-configurazione-Winfood-Pro.pdf>
180. Martínez-González MA, et al. *A 14item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial.* PLoS One. 2012;7(8):e43134. Epub 2012 Aug 14
181. <http://www.piramidealimentare.it>
182. <http://www.piramidealimentare.it/pg-af/scheda3-latteyogurtformaggi.php>
183. Savastano S. et al. *Growth hormone status in morbidly obese subjects and correlation with body composition.* JEI. 2006 Jun;29(6):536-43.
184. Akanji AO, Smith RJ (2012) *The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk.* Metab Syndr Relat Disord 10: 3-13.

185. Friedrich N. et al. (2013) *Cross-sectional and longitudinal associations between insulin-like growth factor I and metabolic syndrome: a general population study in German adults*. *Diabetes Metab Res Rev* 29: 452-462.
186. Lohr J. et al. (2014) *Relation of insulin-like growth factor-I and IGF binding protein 3 with markers of inflammation: results of a population-based study*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 80: 148-154.
187. Makimura H. *The effects of central adiposity on growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone-arginine stimulation testing in men*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4254-60.
188. Di Somma C. et al. *Prevalence of the metabolic syndrome in moderately-severely obese subjects with and without growth hormone deficiency*. *J Endocrinol Invest*. 2010 Mar;33(3):171-7. 30.
189. H. Pijl. et al. *Altered neuroregulation of GH secretion in viscerally obese premenopausal women*, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 86 (2001) 5509–5515.
190. J. Frysty. et al. *Miller, Bioactive insulin-like growth factor-I in obesity*, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 94 (2009) 3093–3097.
191. Stanley TL. et al. *Discordance of IGF-1 and GH stimulation testing for altered GH secretion in obesity*. *Growth Horm IGF Res*. 2014 Feb;24(1):10-5.
192. H. Saitoh. et al. *Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-1 and -3 and growth hormone binding protein in obese children: fasting IGFBP-1 is suppressed in normoinsulinaemic obese children*, *CEO*. 48 (1998) 487–492.
193. Ghigo E. et al. *New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults*. *Eur J Endocrinol* 1996, 134: 352-6
194. Catalan V. et al. *Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass*. *Obes Surg*. 2007;17(11):1464–1474
195. Marma AK. et al. *Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):8–14

196. Ryan MC. et al. *Reply to: "might some of the beneficial effects of the Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease be mediated by reduced iron stores?"*. J Hepatol. 2013 Sep;59(3):640.
197. Dreher ML. *Pistachio nuts: composition and potential health benefits*. Nutr Rev. 2012 Apr;70(4):234-40.
198. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN) — *Tabelle di composizione degli alimenti: noci secche*
199. Autorità Europea per la sicurezza alimentare (EFSA) — *Regolamento (UE) n. 432/2012*
200. Maguire LS. et al. *Fatty acid profile, tocopherol, squalene and phytosterol content of walnuts, almonds, peanuts, hazelnuts and the macadamia nut*. Int J Food Sci Nutr. 2004 May;55(3):171-8.
201. Strahan TM. *Nuts for cardiovascular protection*. Asia Pac J Clin Nutr. 2004;13(Suppl):S33.
202. Kris-Etherton PM. et al. *Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk*. Am J Clin Nutr. 1999 Sep;70(3 Suppl):504S-511S.
203. Tapsell LC. et al. *Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2004 dicembre;27(12):2777-83.
204. Gavin, L.A., Bui, F., Mc-Mahon, F. & Cavallieri, R.R (1980) *Sequential deiodination of thyroxine to 3-3 tiiodothyronine via 3,5,3 triiodothyronine and 3,3,5 triiodothyronine in rat liver homogenate :the effects of fasting versus glucose feeding*. J. Biol. Chem. 254: 49-54.
205. Gavin, L.A., Cavalieri, R.R, & Moeller, M (1987) *Glucose and insulin reverse the effects of fasting on 3,5,3-triiodorhyronine neogenesis in primary cultures of rat hepatocytes*. Endocrinolgy 121: 858-864.
206. Elliot D. JR. et al. *Dietary-induced Alterations in Thyroid Hormone Metabolism during Overnutrition* . J. Clin. Invest. The American Society for Clinical Investigation, Volume 64 November 1979 1336-1347.

207. J. Geoffrey Eales *The Influence of Nutritional State on Thyroid Function in Various Vertebrates*. Oxford Journals Life Sciences Integrative and Comparative Biology 351-362.
208. Suda, A. K. et al. (1978) *The production and metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5-triiodothyronine in normal and fasting subjects J . Clin. Endocrinol. Metab*4. 7,1311-131
209. Schwartz HL. et al. *Thyroid hormones influence starvation-induced hepatic protein loss in the rat: possible role of thyroid hormones in the generation of labile protein*. *Endocrinology*. 1980 Dec;107(6):1684-92.