

L'obesità come fattore di rischio cardiovascolare

Enzo Manzato

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Padova*

Riassunto

L'obesità è un fattore di rischio non solo per la cardiopatia ischemica, ma anche per la disfunzione ventricolare, lo scompenso cardiaco congestizio, l'ictus e le aritmie. L'obesità è frequentemente associata a insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, ipertensione ed infiammazione. La riduzione del peso corporeo può migliorare diversi dei fattori di rischio di cardiopatia ischemica presenti nei soggetti obesi.

Summary

Obesity is a risk factor not only for coronary heart disease, but also for ventricular dysfunction, congestive heart failure, stroke, and cardiac arrhythmias. Obesity is frequently associated with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and inflammation. Weight reduction can improve many of the obesity related risk factors for coronary heart disease.

Parole chiave: Obesità, Fattori di rischio cardiovascolare

Key words: Obesity, Cardiovascular risk factors

L'obesità si va diffondendo con impressionante rapidità nelle nazioni evolute del mondo per l'effetto combinato di due fattori: la disponibilità pressoché illimitata di alimenti ad alto contenuto calorico ed a costi più che accessibili a larga parte delle popolazioni e la diffusione della sedentarietà sia nell'ambiente di lavoro che nel tempo libero. Entrambi questi fattori trovano nel progresso tecnologico un importante elemento favorente, dal momento che le moderne tecnologie permettono di produrre una grande quantità di cibo a costi contenuti e portano alla eliminazione dei lavori manuali. Nelle aree geografiche ove queste modificazioni non si sono ancora verificate non vi è infatti l'incremento della prevalenza di obesità osservato nelle zone più ricche¹.

Definizioni

L'obesità viene comunemente definita come la presenza di un eccesso di grasso e viene quantificata con il peso corporeo. Un indicatore un poco più raffinato del peso è l'Indice di Massa Corporea (IMC, o in inglese **Body Mass Index**, BMI) che si calcola

dividendo il peso in chilogrammi per l'altezza espressa in metri ed elevata al quadrato. In clinica si considera **sovrappeso** un IMC compreso tra 25 e 29 kg/m² e valori superiori vengono considerati **obesità**. Metodi più sofisticati per quantificare il grasso corporeo utilizzano lo spessore di alcune pliche cutanee, la **bioimpedenziometria elettrica** o il peso in immersione in acqua. Una percentuale di grasso superiore al 25% nell'uomo e al 35% nella donna viene considerata obesità. Queste metodiche sono però molto poco utilizzate nella pratica clinica.

Il metodo migliore per valutare l'obesità nella pratica clinica è oggi costituito dalla misurazione della **circonferenza della vita** (o addominale) perché questa misurazione riflette in particolare la quantità di tessuto adiposo presente in ambito addominale che è quella responsabile delle complicazioni metaboliche e cardiovascolari dell'obesità (**Fig. 1**). Il valore più diffusamente utilizzato attualmente come limite di normalità per la circonferenza vita è di 102 cm nell'uomo e di 88 cm nella donna^{2,3}.

L'obesità addominale è una delle caratteristiche della sindrome metabolica, anche se nelle varie definizioni di questa sindrome non viene sempre usato lo stesso criterio per definirla^{4,5}. Numerose discussio-



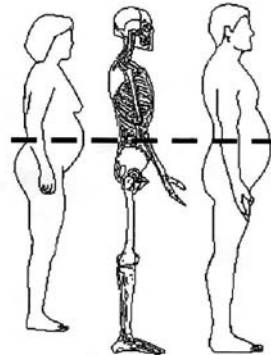
ni sono fiorite negli ultimi tempi a proposito della definizione più appropriata della sindrome metabolica. Anche importanti organismi scientifici si sono impegnati nel proporre di volta in volta criteri, spesso solo leggermente differenti, per definire le alterazioni che avrebbero dovuto rientrare in questa sindrome. Attualmente i criteri che vengono maggiormente utilizzati sono quelli proposti dalla American Heart Association e che sono riproposti nella **Tab. 1**².

Fisiopatologia

Le caratteristiche diagnostiche storiche per la **sindrome metabolica** sono il diabete o l'alterata glicemia a digiuno, l'obesità viscerale, l'ipertensione arteriosa e specifiche alterazioni lipoproteiche⁶. La base patogenetica che potrebbe causare contemporaneamente queste quattro alterazioni viene in genere riconosciuta nella **insulino-resistenza** e cioè la resistenza che oppone l'organismo (in particolare il fegato) all'azione dell'insulina. L'aumento dei trigliceridi e la riduzione del colesterolo delle HDL sono le due alterazioni lipoproteiche specifiche della sindrome metabolica. Anche queste alterazioni si possono spiegare con l'insulino-resistenza. L'aumento dei trigliceridi è legato all'aumentato afflusso di acidi grassi che arrivano al fegato e che sono liberati dal tessuto adiposo, in particolare quello

Indicazioni per una corretta misurazione della circonferenza addominale o della vita

POSIZIONE DEL NASTRO PER UNA CORRETTA MISURAZIONE DELLA CIRCONFERENZA ADDOMINALE*



1. Paziente in posizione eretta.
2. Localizzare il margine superiore dell'anca e l'**apice della cresta iliaca destra**.
3. Posizionare il nastro orizzontalmente attorno all'addome a livello del margine superiore della cresta iliaca.
4. Prima di rilevare la misura assicurarsi che il nastro sia aderente, ma che non comprima la cute e che sia parallelo al pavimento.
5. Rilevare la misura al termine di una espirazione normale.

* National Institutes of Health
The practical guide. Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (October 2000).

Fig. 1

- Circonferenza della vita: ≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne
- Trigliceridemia: ≥ 150 mg/dl o terapia farmacologica per ipertrigliceridemia
- Colesterolo HDL: < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne o terapia farmacologica per bassi valori di colesterolo HDL
- Pressione arteriosa: sistolica ≥ 130 mm Hg o diastolica ≥ 85 mmHg o terapia farmacologica per ipertensione
- Glicemia a digiuno: ≥ 100 mg/dl o terapia farmacologica per iperglicemia

Tab. 1 - Caratteristiche diagnostiche della sindrome metabolica secondo le indicazioni della American Heart Association (si pone diagnosi di sindrome metabolica in presenza di almeno 3 dei seguenti criteri)².

viscerale. Il fegato è così in grado di incrementare la produzione di trigliceridi e delle VLDL, le lipoproteine che trasportano essenzialmente trigliceridi. Per effetto dell'insulino-resistenza in questi pazienti viene meno l'inibizione della produzione di VLDL da parte dell'insulina^{7,8}.

Il **tessuto adiposo addominale** (soprattutto quello portale) è caratterizzato da un ingrandimento degli adipociti che presentano una maggiore attività lipolitica in risposta alle catecolamine rispetto alle cellule adipose del sottocute. L'aumento della lipolisi offre al fegato una maggiore disponibilità di acidi grassi liberi che, come detto, porta ad un incremento della sintesi lipoproteica (in particolare delle VLDL). Nel tessuto

adiposo addominale vengono prodotte citochine pro-infiammatorie (come l'interleuchina 6 ed il "tumor necrosis factor α ", TNF α) che sono causa, fra l'altro, di un incremento sia dell'insulino-resistenza che della lipolisi adipocitaria^{9,10}. Anche la produzione

epatica di VLDL può venire stimolata da queste citochine. Gli acidi grassi liberi vanno peraltro ad incrementare la produzione epatica di glucosio e determinano una diminuzione della azione inibitoria esercitata sulla stessa dall'insulina. In generale l'aumento degli acidi grassi liberi contribuisce all'insulino-resistenza tipica dell'obesità addominale.

Nell'obesità, soprattutto addominale, ci si trova spesso

in presenza di una normalità dei livelli lipidici plasmatici così come vengono comunemente determinati dal laboratorio di chimica clinica, ma continuano a persistere delle alterazioni qualitative di composizione delle principali classi lipoproteiche^{11,12}. In condizioni normali l'insulina porta ad una inibizione della sintesi lipidica nell'epatocita, mentre in condizioni di insulino-resistenza si osserva a livello epatico una riduzione dell'attività inibitoria dell'insulina stessa sulla sintesi di apo B, la componente strutturale delle lipoproteine prodotte dal fegato. In tal modo, nell'obesità addominale si pongono le condizioni per un incremento della sintesi epatica di lipoproteine VLDL con la conseguenza che le VLDL prodotte sono di maggiori dimensioni delle normali VLDL (da queste VLDL si formeranno poi le LDL piccole e dense).

La diminuzione del colesterolo HDL ha più di una singola spiegazione fisiopatologica. Il colesterolo presente nelle HDL viene scambiato con i trigliceridi delle VLDL così che le HDL perdono parte del loro colesterolo e si arricchiscono in trigliceridi e per tale motivo sono più rapidamente catabolizzate a causa di una aumentata attività della lipasi endoteliale, una lipasi presente soprattutto nel tessuto adiposo viscerale. **Il sovrappeso e l'obesità di per sé si accompagnano sia ad un aumento di trigliceridi che ad una diminuzione del colesterolo HDL.**

Le LDL sono le lipoproteine che trasportano la maggior parte del colesterolo presente nel plasma e sono la frazione lipoproteica più importante nel causare la deposizione lipidica nelle placche aterosclerotiche. Nei pazienti con obesità e/o sindrome metabolica le LDL non risultano significativamente aumentate nella loro quantità, ma subiscono piuttosto delle modificazioni qualitative. Avviene uno scambio dei trigliceridi delle VLDL con il colesterolo presente nelle LDL, questo scambio, così come quello analogo che riguarda le HDL, viene facilitato dalle proteine che scambiano lipidi neutri, collettivamente chiamate CETP (per Cholesterol Ester Transfer Proteins). Le LDL si arricchiscono così di trigliceridi, che vengono poi catabolizzati dalla lipasi epatica. A seguito dell'azione della lipasi epatica queste LDL si riducono di dimensioni ed aumentano di densità, così da divenire più piccole e più dense delle LDL normalmente presenti nel plasma dei soggetti con valori bassi di trigliceridi. Anche se non vi è unanime consenso, **le LDL piccole e dense sarebbero particolarmente aterogene** perché sono mag-

giormente suscettibili di modificazioni ossidative, si infiltrano più facilmente nell'intima arteriosa, si legano più facilmente ai glicosaminoglicani presenti nella parete dei vasi, presentano delle deformazioni della conformazione di apo B ed una minore affinità per il recettore LDL¹³.

Rischio cardiovascolare

Il rischio cardiovascolare dei pazienti obesi o con sindrome metabolica è quindi legato, oltre che ad altri fattori, ad una serie di alterazioni lipoproteiche tutte agenti in senso aterogeno. Non vi è dubbio inoltre che **la sindrome metabolica e l'obesità in particolare si associano ad un maggior rischio di andare incontro a diabete ed eventi cardiovascolari**. Infatti, risulta che nei soggetti con sindrome metabolica la probabilità di manifestare un diabete conclamato è superiore di 5 volte rispetto ai soggetti senza la sindrome, mentre è di due volte maggiore la probabilità di presentare un evento cardiovascolare maggiore¹¹.

Recentemente si è discusso molto se abbia un maggiore potere predittivo di eventi vascolari la sindrome nella sua globalità o piuttosto qualcuno dei suoi elementi costitutivi. Occorre ricordare a tal proposito che quando si fanno queste valutazioni si ragiona sempre tenendo conto (tecnicamente si dice "aggiustando") degli altri fattori di rischio vascolare non inclusi nella definizione della sindrome. Tra questi fattori che vengono di norma tenuti in considerazione si include in genere il fumo di sigaretta ed il valore del colesterolo LDL. In questo modo si tiene conto del solo effetto della sindrome metabolica sulla probabilità statistica di andare incontro ad eventi vascolari. Deve essere peraltro chiaro che di fronte al singolo paziente occorre valutare tutti i fattori di rischio per stabilire il "rischio vascolare globale" così come universalmente definito. Secondo qualche Autore il classico algoritmo di Framingham, che non prevede una voce a sé stante per la sindrome metabolica avrebbe un potere predittivo maggiore della sola valutazione della presenza della sindrome metabolica. La discussione non appare del tutto risolta anche se certamente è noto che la presenza di più fattori di rischio vascolari associati comporta un effetto non semplicemente additivo ma addirittura moltiplicativo sul rischio globale.

È stato dimostrato che pazienti con coronaropatia

hanno più elevati livelli di trigliceridi e LDL di peso molecolare minore rispetto ai controlli sani e che nei pazienti infartuati sono presenti con particolare frequenza LDL piccole e dense ("pattern B"). In particolare, tra i soggetti con "pattern B" la frequenza dell'infarto risulta 3 volte maggiore che nei soggetti con "pattern A". **L'ipertrigliceridemia comporta, in definitiva, una serie di alterazioni qualitative a carico delle altre lipoproteine** e quindi anche se l'ipertrigliceridemia non è direttamente implicata nella genesi della vasculopatia, i rapporti tra ipertrigliceridemia e vasculopatia potrebbero essere mediati dalle alterazioni che obbligatoriamente l'ipertrigliceridemia comporta su alcune caratteristiche lipoproteiche; queste alterazioni qualitative delle lipoproteine vanno infatti ad alterare le proprietà biologiche delle stesse, come ricordato sopra¹².

Nell'obesità, in particolare quella addominale o viscerale, vi sono **segni multipli di uno stato infiammatorio legato in modo proporzionale all'entità del deposito adiposo**¹³. L'organo adiposo addominale produce infatti citochine pro-infiammatorie come il TNF α , l'interleuchina 6 ed altre citochine che, non solo possono interferire, come detto, con l'attività insulinica, ma che rivestono anche un ruolo diretto nel danno aterosclerotico vascolare^{14, 15}.

Significativi dati di osservazioni epidemiologiche hanno infatti dimostrato come ad un incremento di questi indici di flogosi si associ un aumento degli eventi cardiovascolari¹⁶.

I dati epidemiologici hanno inoltre correlato alcuni indicatori di eccesso di adipe con gli eventi cardiovascolari. **Nello studio INTERHEART l'obesità addominale rientra tra i fattori più importanti nello spiegare gran parte degli eventi coronarici acuti** assieme, fra l'altro, alle alterazioni lipidiche, al fumo di sigaretta, all'ipertensione, al diabete. In particolare, è stato osservato come con l'aumentare dell'IMC

si osservi un incremento del rischio di andare incontro ad infarto miocardico quando si aggiusti per alcuni fattori di rischio (età, sesso, fumo e regione geografica) (**Fig. 2**)^{17, 18}. Questa relazione si perde però se si tiene conto di tutti i fattori di rischio valutati nello studio INTERHEART. Una cosa del genere non si verifica invece per il valore della circonferenza della vita, che, anche se aggiustata per tutti gli altri fattori, mantiene sempre un suo significato di rischio. Questi risultati stanno ad indicare che **il valore della circonferenza della vita aggiunge un suo specifico contributo, al di là dei fattori noti, nella predizione del rischio cardiovascolare**. È verosimile che tale valore aggiunto nella predizione

del rischio stia proprio nelle alterazioni infiammatorie tipiche del tessuto adiposo addominale sopra ricordate.

Alcuni fattori, come le alterazioni lipidiche, l'ipertensione ed il diabete, sono peraltro spesso associati proprio con l'obesità addominale nella sindrome metabolica. L'obesità addominale resta comunque anche un importante predittore dello sviluppo di diabete di tipo 2.

A completare il quadro delle complicanze cardiovascolari dell'obesità va ricordato che nei pazienti obesi, **soprattutto nell'obesità grave, sono state osservate alterazioni sia della struttura che della**

funzione cardiaca che si correlano sia con l'entità che con la durata dello stato di obesità¹. Tra queste alterazioni vi sono: un aumento del volume ematico totale e della gittata cardiaca, una riduzione delle resistenze periferiche, un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare che portano ad un aumento dello stress parietale, disfunzione diastolica ed ipertrofia ventricolare sinistra. **A carico del cuore destro si possono verificare alterazioni** conseguenti alle disfunzioni del cuore sinistro, alla ricorrenza di tromboembolie polmonari, alle apnee ostruttive notturne o all'ipoventilazione.

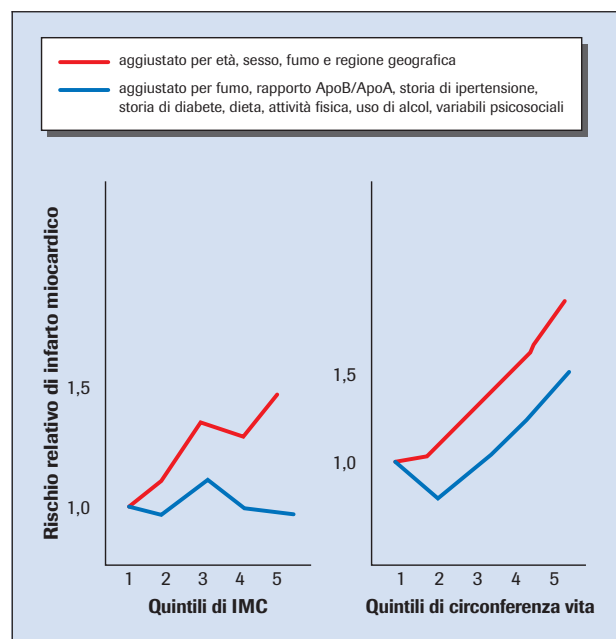


Fig. 2 - Rischio relativo di infarto miocardico in rapporto ai quintili di Indice di Massa Corporea (IMC) e della circonferenza della vita aggiustati per i fattori di rischio cardiovascolari valutati nello studio INTERHEART (Modificata da 18).

Calo ponderale

La riduzione volontaria del peso corporeo è utile per migliorare diversi fattori di rischio correlati con l'obesità, quali appunto l'insulino-resistenza ed il diabete mellito di tipo 2, la dislipidemia, l'ipertensione e l'infiammazione³. L'ottenere un peso corporeo ideale, ed il mantenerlo nel tempo, permette di ridurre il rischio cardiovascolare. L'attività fisica migliora i risultati ottenibili con la sola dieta incrementandone gli effetti. Un kg di tessuto adiposo equivale a circa 3.500 calorie, anche se un deficit calorico di tale entità porta ad una maggiore riduzione di peso, perché viene perso in parte anche tessuto magro ed acqua. Circa il 75% della perdita di peso prodotta dalla restrizione calorica è di solito legata alla perdita di tessuto adiposo ed un restante 25% è dovuta a perdita di massa magra. L'aggiunta

di un programma di esercizio fisico limita a circa la metà la perdita della massa magra.

Il miglioramento dei fattori di rischio si rende evidente nella maggior parte dei casi già dopo una perdita di peso di circa il 5% del peso iniziale e continua poi in modo progressivamente crescente con l'aumentare della perdita di peso. **La riduzione del peso porta ad un miglioramento dell'assetto lipoproteico**, ma in modo abbastanza differenziato per le diverse classi di lipidi, perché è sufficiente qualche settimana di dieta ipocalorica o di attività fisica per ridurre i trigliceridi, mentre occorre qualche mese per ridurre il colesterolo, in particolare delle LDL. Per ottenere un aumento significativo del colesterolo delle HDL occorre mantenere per almeno 3-8 mesi un ridotto peso corporeo. I migliori risultati sul profilo lipidico si ottengono quando ad una dieta ipocalorica si associa un incremento dell'attività fisica.

Bibliografia

1. Haslam DW, James WPT. Obesity. Lancet 2005; 366: 1197-1209.
2. 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; 285: 2486-2504.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735-2752.
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-1428.
5. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. Circulation 2009; 120: 1640-1645.
6. Després, J.P. & Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006; 444: 881-887.
7. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. Endocrinol Metab Clin N Am 2003; 32: 855-867.
8. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2601-2606.

9. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 399-404.
10. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, et al. Visceral obesity and the heart. Int J Biochem Cell Biol 2008; 40: 821-836.
11. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. J Clin End Metabolism 2004; 89: 2595-2600.
12. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1512-1524.
13. Mathieu P, Lemieux I, Després J-P. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. Nature - Clin pharm Ther 2010; 87: 407-416.
14. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2129-2138.
15. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. Nat Rev Cardiol 2010; 7: 77-86.
16. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010; 375: 132-140.
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-952.
18. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005; 366: 1640-1649.