



Unione
Europea



Regione
Calabria



Città di
Reggio Calabria



POR Calabria



PSU Calabria



Fondazione BNC



SE CI PENSO BENE, MANGIO MEGLIO

Campagna per la lotta all'obesità
e per il rilancio della Dieta Mediterranea
Progetto M.A.RE.A.

Metabolic Alterations in Reggio Calabria Adolescents (M.A.RE.A.)

Studio di prevalenza sulla obesità ed i determinanti del rischio cardiovascolare ad essa associati in una popolazione di adolescenti in un'area del mediterraneo.

1. BACKGROUND E RAZIONALE

L'obesità ha raggiunto, nel mondo industrializzato, livelli di diffusione tali da determinare la nuova emergenza sanitaria di quest'inizio di millennio. La crescita del fenomeno, che ha assunto le proporzioni di una condizione "epidemica", secondo autorevoli stime demografiche, potrebbe determinare, nell'arco di un ventennio, un declino dell'aspettativa di vita (1,28). La convinzione, consolidatasi, nell'ultimo mezzo secolo, di una lenta, costante ma inarrestabile aumento dell'età media viene, quindi, a ritrovarsi schiacciata dal "peso" di evidenze che mettono in forte relazione l'obesità ad un aumento di mortalità, in particolare per patologia cardiovascolare e cancro (47, 2, 3).

E' soprattutto, tra i bambini e gli adolescenti che si registra un preoccupante trend alla diffusione dell'eccesso ponderale.

Negli USA, nonostante l'avvio, ormai da più di un decennio, di decise politiche di prevenzione, l'obesità/sovrappeso colpisce il 50% della popolazione con età compresa tra i 6 ed i 19 anni (4-5) con un incremento del peso medio, rispetto agli anni 60, pari al 20% (15). Il fenomeno desta particolare preoccupazione visto che l'eccesso di massa grassa, con i relativi fattori di rischio ad esso associati, tende a persistere, in oltre il 50% dei casi, anche nell'età adulta esponendo i soggetti interessati ad un maggior tasso di morbilità e mortalità (15,32).

Le ragioni di una così preoccupante diffusione del fenomeno tra gli strati giovanili, dei Paesi Industrializzati, è da ricercare nella diffusione di modelli esistenziali caratterizzati dalla sedentarietà e dalle errate abitudini alimentari (6,10,16,39).

Nell'era della "globalizzazione" il problema si è esteso ad interessare anche aree del mondo occidentale, quali quelle del bacino del mediterraneo (51,52,13,14), che sembravano godere di una protezione derivante da stili di vita consolidatesi nell'arco di secoli (7). Un recente studio di popolazione, sulla prevalenza di alterazioni croniche dei marcatori di danno epatico, condotto in una cittadina del Sud Italia, Cittanova, ha evidenziato, nella popolazione con età superiore ai 14 anni, frequenze di sovrappeso, obesità e danno epatico metabolico (NAFLD) del tutto sovrapponibili a quelle registrate in aree industrializzate del Nord-America (8).

Per quel che riguarda la situazione epidemiologica tra i bambini e gli adolescenti, nel nostro Paese si registrano dati di prevalenza non uniformi che oscillano tra il 30 ed il 50% (9-11). L'ampia variabilità dei dati è determinata dalle differenti metodologie di studio utilizzate e dalla diversità dei criteri per identificare l'eccesso di adiposità (12). Il BMI si è rivelato uno strumento sufficientemente valido nell'individuare, negli screening di massa, i soggetti con un eccesso di massa grassa (36,37). Tuttavia, i diversi metodi in uso (CDC, IOTF, altri) presentano diversi e significativi gradi di sensibilità e specificità (49). Inoltre, recenti revisioni critiche hanno messo in discussione la capacità predittiva del BMI, per quel che riguarda i soggetti in soprappeso, nei confronti del rischio cardiovascolare e di mortalità totale (46, 55), nel mentre consolidate evidenze assegnano all'eccesso di adiposità addominale (48), che può interessare anche soggetti normopeso (26), più che alla massa grassa totale valutabile con il BMI, un ruolo centrale nel determinismo della complessa associazione di alterazioni (iperglicemia – dislipidemia aterogena – ipertensione arteriosa – flogosi sistemica cronica) che costituiscono i maggiori fattori di rischio per il danno aterogeno (50). Ed è proprio sul ruolo dell'adiposità viscerale, nei bambini/adolescenti, nei confronti dei fattori di rischio della patologia cardiovascolare che si registra una scarsità di informazioni (53), mentre rimane ancora completamente da esplorare la potenza di altri indicatori (rapporto circonferenza addominale/altezza) che soli negli ultimi 2-3 anni sono stati proposti nella valutazione dell'obesità addominale (54, 56). Maggiori informazioni sono, pertanto, necessarie riguardo la capacità predittiva dei sistemi di valutazione dell'eccesso di adiposità, nei bambini ed adolescenti, rispetto alle alterazioni del metabolismo glico-lipidico ed al rischio cardiovascolare.

L'intolleranza glucidica, o il diabete franco, l'ipertensione, la dislipidemia, che costituiscono i maggiori determinanti della sindrome metabolica, sono rilievi sempre frequenti tra i giovani (17-19, 20, 27). Negli USA il National Health and Nutritional Examination Survey (NAHNES) 1999-2000 ha evidenziato una prevalenza di sindrome metabolica del 6.4% nella popolazione con età compresa tra i 12 ed i 19 anni, con un drammatico trend in crescita di circa il 50% rispetto al decennio precedente (NHANES III 1988-1982) (22,23). La sindrome metabolica si riscontra con maggiore frequenza tra gli adolescenti obesi intessendo circa 1/3 di questi (23, 24). Studi di popolazione quali il Bogalusa Heart Study, il Cardiovascular Risk in Young Finns Study, seppur hanno evidenziato la correlazione tra eccesso ponderale, alterazioni del metabolismo glico-lipidico e rischio aterosclerotico, sono stati avviati in un'epoca in cui ancora non era disponibile una definizione di sindrome metabolica intesa come cluster di alterazioni metaboliche, e non si era, quindi, ancora affermato il paradigma che inquadra il danno aterosclerotico nell'ambito di una condizione infiammatoria cronica sostenuta, più che dall'eccesso ponderale, dall'obesità addominale (29-31). Andranno confermate osservazioni preliminari che associano l'eccesso di obesità addominale ad uno stato infiammatorio cronico ed a un precoce danno vascolare (40,41)

La steatosi epatica (NAFLD), presente in oltre il 50 % della popolazione di giovani obesi, costituisce l'espressione di una condizione di insulino-resistenza (25). Recenti studi individuerebbero in questa una condizione in grado di incrementare il danno endoteliale che sostiene il processo aterosclerotico, sia in presenza degli altri elementi costitutivi della sindrome metabolica (42), sia quando ancora quest'ultima non risulta pienamente espressa attraverso le alterazioni tipiche(43). La NAFLD potrebbe anticipare anche di diversi anni la piena manifestazione di quelle alterazioni metaboliche che determinano la sindrome metabolica (44). Lo stress ossidativo ("second hit" nella NASH) ed i processi infiammatori che accompagnano la steatosi epatica andrebbero a sostenere ed aggravare, secondo recenti evidenze, una condizione di infiammazione cronica sistemica che, come abbiamo già rimarcato, nell'ambito della sindrome metabolica, gioca un ruolo di primo rilievo nella genesi del danno aterosclerotico (45). La NAFLD, quindi, alla luce di queste evidenze preliminari, andrebbe a

costituire un elemento che esporrebbe ad un maggior rischio cardiovascolare ed addirittura il suo rilievo clinico, sia come Pure Fatty Liver o NASH, anche in assenza degli altri elementi che costituiscono la sindrome metabolica (intolleranza glucidica, pre o diabete franco, adiposità addominale, dislipidemia, ipertensione arteriosa) giustificerebbe l'avvio di misure terapeutiche (modifica stile di vita/farmaci) utili al controllo della condizione di insulino-resistenza che la sostiene. Le evidenze che assegnerebbero alla NAFLD un ruolo di "acceleratore" del danno vascolare sono ancora molto deboli in quanto si basano su osservazioni raccolte su un numero esiguo di casi-controlli. Ecco, quindi, affacciarsi la necessità di studi condotti su "grandi numeri" finalizzati a verificare queste, che al momento, non possono essere considerate che semplici ipotesi plausibili.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi del presente studio sono i seguenti:

- Nella **fase trasversale** l'obiettivo è quello di stimare:
 - a) la prevalenza di eccesso di adiposità da individuare attraverso il BMI (criteri CDC e IOTF) e dei surrogati per la valutazione dell'adiposità viscerale (circonferenza addominale e rapporto circonferenza addominale/altezza), in una popolazione scolare di bambini-adolescenti (10-18 anni d'età);
 - b) la capacità degli indicatori dell'eccesso di adiposità nel preveder la NAFLD ed al danno endoteliale;
 - c) le relazioni intercorrenti tra l'eccesso di adiposità, la sindrome metabolica (definita secondo i criteri ATP III° modificati per età: Appendice 3), la NAFL ed il danno vascolare;
- **Diffondere tra la popolazione studentesca informazioni** finalizzate alla prevenzione della patologia metabolica e cardiovascolare;
- Definire, nella fase di **follow-up (fase longitudinale)**, l'evoluzione delle condizioni cliniche di interesse: eccesso di adiposità, sindrome metabolica, almeno 1 componente della sindrome metabolica, NAFLD, danno vascolare.

3. POPOLAZIONE STUDIATA

Lo studio verrà condotto nell'ambito comunale di Reggio Calabria. Il Comune di Reggio Calabria ha una vasta estensione territoriale, tra le maggiori d'Italia. Esso si sviluppa lungo la costa per circa 35 Km, mentre si estende nell'entroterra sino al cuore dell'Aspromonte. Il tessuto urbano risulta, pertanto, sparso e notevolmente diversificato, accoppiando ai caratteri di tipo metropolitano, caratteristici della grande città, quelli delle realtà di tipo rurale.

Il campione di popolazione sarà composta da studenti (età 10-18 anni) che frequentano le scuole medie inferiori e superiori. La scelta delle scuole sarà effettuata con criteri random e, comunque, terrà conto della diversificazione territoriale del Comune (metropolitano-rurale).

4. DISEGNO E METODI DI STUDIO

4.1 Fase trasversale (Appendice 1)

Questa fase dello studio verrà effettuata nell'arco di 12 mesi. Essa prevede la somministrazione di un questionario e la raccolta di alcune misure antropometriche, da effettuare su tutti gli arruolati nello studio (I° livello), e delle indagini di 2° livello (indagini ematochimiche e strumentali), da effettuare su tutti i soggetti con eccesso di adiposità.

I° livello (Appendice 2)

Su tutti i partecipanti verranno registrati i seguenti dati:

- Dati anagrafici e socio-demografici;
- Dati riguardanti gli stili di vita (attività fisica, abitudini sedentarie, abitudini alimentari secondo modello HBSC);
- Anamnesi familiare, fisiologica e patologica mirata alle patologie di interesse;
- Misure antropometriche, rilievi obiettivi, pressione arteriosa;

II° livello (Appendice 2)

In un sottocampione costituito da tutti i soggetti con eccesso di adiposità (casi) e da un campione di soggetti normopeso (controlli) si provvederà ad effettuare:

- Indagini ematochimiche per la valutazione del metabolismo glico-lipidico, del danno epatico ed endoteliale precoce (GOT, GPT, GGT, glicemia, insulinemia, HOMA index, colesterolo totale, HDL, LDL, ICAM-1, VCAM-1, E-Selectina, trigliceridi, Apo B, TSH);
- Ecografia addome (finalizzata alla ricerca di steatosi epatica)
- Ecodoppler carotideo (finalizzato alla valutazione dello spessore dell'intima carotidea)

Verranno raccolti campioni ematici da congelare a -80°C e conservare nella banca biologica dell'A.C.E.

4.2 Fase longitudinale di follow-up

Questa fase avrà durata ancora da definire.

- Tutti i soggetti con eccesso di adiposità e/o con sindrome metabolica e/o NAFLD e la popolazione di controllo saranno sottoposti ogni 36 mesi alle indagini biochimiche e strumentali previste nel II° livello della fase trasversale.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1) S. Jay Olshansky , Douglas J. Passaro, Ronald C. Hershov, et al. A potential decline in life expectancy in United States in 21st century. *N Engl J Med* 2004; 352:1138-1145;
- 2) Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-1529;
- 3) Callee EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-1105;
- 4) Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-1732;
- 5) Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002; *JAMA* 2004;291:2847-2850;
- 6) World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization 1998;
- 7) Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 45-59 aged in Seven Countries. *Acta Med. Scand.* 1967;460(suppl.):392;
- 8) Pendino GM, Mariano A, Surace P, et al. Prevalence and Etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005;41:1151-1159;
- 9) Manzoli L, Ripari P, Rotoli s, et al. Prevalence of obesity, overweight and hypertension in children and adolescents from Abruzzo, Italy. *Ann Ig* 2005; 17(5):419-431;
- 10) Vieno A, Santinello M, Martini MC. Epidemiology of overweight and obesity among italian early adolescents: relation with physical activity and sedentary behaviour. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2005;14(2):100-107;
- 11) De Vito E, La Torre G, Langiano E, et al. Overweight and obesity among secondary school children in central Italy. *Eur J Epidemiol* 1999;15(7):649-654;
- 12) Guillame M. Defining obesity in childhood: current practice. *Am J Clin Nutr* 1999;70(suppl):126S-130S;
- 13) Lopez-Capapè M, Alonso M, Colino E. Frequency of the metabolic syndrome in obese spanish pediatric population. *Eur J Endocr* 2006;155(2):313-319;
- 14) Papadimitriou A, Kounadi D, Konstantinidou M, et al. Prevalence of obesity in elementary schoolchildren living in northeast Attica, Greece. *Obesity* 2006;14:1113-1117;
- 15) Eckel RH, Daniels SR, Jacobs AK, et al. America's children. A critical time for prevention. *Circulation* 2005;111:1866-1868;
- 16) Veugelers PJ, Fitzgerald AL. Prevalence of and risk for childhood overweight and obesity. *JAMC* 2005;173(6):607-613;
- 17) Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, et al. Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence. Obesity is the predominant correlate of risk among youth. *Circulation* 2005;111:1970-1977;
- 18) Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; (in press);
- 19) Duncan GE, RCEPSM. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:523-528;
- 20) Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, et al. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003;26(1):118-124;

- 21) De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-2497;
- 22) Duncan GE, Sierra ML, Xiao-Hua Z. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004;27:2438-2443;
- 23) Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374;
- 24) Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. *Arch Dis Child* 2005;90:10-14;
- 25) Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2005;37: 917-923;
- 26) Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, et al. Phenotypic characteristics associated with insulin-resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 1999;48:2210-2214;
- 27) Vivian EM. Type 2 diabetes in children and adolescents. The next epidemic?. *Curr Med Res Opin* 2006;22(2):297-306;
- 28) Rubenstein AH. Obesity: a modern epidemic. *Trans Am Clin Climat Ass* 2005;116:103-113;
- 29) Freedman DS, Kettel Khan L, Dietz WH, et al. Relationship of obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108:712-718;
- 30) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656;
- 31) Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: The Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:457-463;
- 32) Freedman DS, Khan LL, Serdula MK, et al. The relation of childhood BMI to adult adiposity: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2005;115:22-27;
- 33) Pickett W, Craig W, Harrel Y, et al. Cross-national study of fighting and weapon carrying as determinants of adolescent injury. *Pediatrics* 2005;116(6):855-863;
- 34) Currie C, Roberts C, Morgan A, et al. Young people's health in context. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2000-2001 survey. *Health Policy for Children and Adolescents* 2004; n°4;
- 35) Schaefer EJ, Augustin JL, Schaefer MM, et al. Lack of efficacy of a food-frequency questionnaire in assessing dietary macronutrient intakes in subjects consuming diets of known composition. *Am J Clin Nutr* 2000;71:746-751;
- 36) Neovius MG, Linné YM, Barkeling BS, et al. Sensitivity and specificity of classification systems for fatness in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2004;80:597-603;
- 37) Mei Z, Grummer-Strawn M, Pietrobelli A, et al. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002;75:978-985;
- 38) Baldassarre D, Tremoli E, Amato M, et al. Reproducibility validation study comparing analog and digital imaging technologies study for the measurement of intima-media thickness. *Stroke* 2000;31:1104-1110;
- 39) Troiano RP. Physical inactivity among young people. *N Engl J Med* 2002;347:706-707;
- 40) Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vascul Biol* 2006;26:2541-2546;

- 41) Meyer AA, Kundt G, Steiner M, et al. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006;117:1560-1567;
- 42) Villanova N, Moscatiello s, Ramilli S, Bugianesi E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473-480;
- 43) Brea A, Mosquera D, Martin E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vascular Biol* 2005;25:1045-1050;
- 44) Hanley AJ, William K, Festa A, et al. Liver markers and development of metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005;54:3140-3147;
- 45) Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Association between elevated liver enzymes and C-Protein Reactiv. Possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2005;25:193-198.
- 46) Romero-Corral A, Montori MV, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *The Lancet* 2006;368:666-678;
- 47) Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *New Engl J Med* 2006;355:763-778;
- 48) Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocr Met* 2004;89:2548-2556;
- 49) Flegal KM, Odgen LC, Wei R, et al. Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from Center for Disease Control and Prevention with other reference values for body mass index. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1086-1093;
- 50) Shen W, Punyanitya M, Chen J, et al. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity* 2006;14:727-736;
- 51) Baratta R, Degano C, Leornardi D, et al. High prevalence of overweight and obesity in 11-15-year-old children from Sicily. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:249-255;
- 52) Barba G, Troiano E, Russo P, et al. Body mass fat distribution and blood pressure in Southern Italian children: results of the ARCA project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:239-248;
- 53) Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001;9:179-187;
- 54) Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J, et al. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; (in corso di pubblicazione);
- 55) Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005;293:1861-1867;
- 56) Kahn HS, Imperatore G, Cheng J. A population-based comparasion of BMI percentiles and waist-toheight ratio for indentifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr* 2005;146:482-488;