UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI MEDICINA- DIMED

Direttore: Ch.mo Prof. Paolo Simioni

TESI DI LAUREA

Stato funzionale e cognitivo in pazienti anziani con obesità

Relatore

Prof. Luca Busetto

Laureanda

Giulia Boato

Anno Accademico: 2024/2025

Stato funzionale e cognitivo in pazienti anziani con obesità

ABSTRACT 5

INTRODUZIONE 10

1. L'obesità 10

1.1 Epidemiologia 10

1.2 Eziopatogenesi 10

1.3 Complicanze 19

1.4 Obesità sarcopenica 28

1.5 Definizione e classificazione 30

2. L'invecchiamento 31

2.1 Epidemiologia 31

2.2 Fisiologia 31

2.3 Patologie e sindromi 36

2.4 Disabilità e stato funzionale 40

2.5 Valutazione geriatrica multidimensionale 41

3. Disturbi cognitivi legati all'obesità e all'aging 43

3.1 Epidemiologia 43

3.2 Disturbi neurocognitivi dell'anziano 43

3.3 Valutazione cognitiva 49

3.4 Fisiopatologia 52

3.5 Obesità e alterazioni strutturali encefaliche 57

3.6 Invecchiamento, obesità e alterazioni nei domini cognitivi 57

SCOPO DELLA TESI 59

MATERIALI E METODI 60

1. Disegno dello studio 60

2. Valutazione dei pazienti e creazione del database 60

3. Analisi statistica 68

RISULTATI 69

DISCUSSIONE 83

APPENDICE 92

BIBLIOGRAFIA 95

ABSTRACT

Presupposti. Negli ultimi decenni si sta assistendo ad un progressivo aumento dell'aspettativa di vita della popolazione mondiale. L'allungamento della vita media è di spesso accompagnato dall'insorgenza di patologie che vanno a incidere sullo stato funzionale dell'individuo, In questo senso, importante rilevanza assumono scadimento cognitivo e demenze, obesità e patologie metaboliche, la cui prevalenza è elevata e in aumento. Al contempo, la ricerca di una correlazione tra obesità e accentuazione del deterioramento cognitivo nell'anziano sembra avere raccolto dati sufficienti a sostenere tale rapporto causale. Sono necessari, tuttavia, ulteriori studi.

Scopo dello studio. Approfondimento e quantificazione dell'impatto dell'obesità sullo stato funzionale e cognitivo in soggetti di età avanzata.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio trasversale retrospettivo su 40 soggetti tra i 65 e i 90 anni, di cui 14 pazienti con obesità seguiti dal Ce.S.T.I.O dell'Università degli Studi di Padova, e 26 controlli sani. I due gruppi sono stati uniformati con matching statistico per sesso ed età. I parametri sono espressi come media ± deviazione standard. La significatività statistica è stata valutata attraverso test t di Student, con livello di significatività = 5%. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione geriatrica multidimensionale, sui cui risultati è stato effettuato il confronto tra i gruppi. Questo si è basato su misurazione della composizione corporea, valutazione della performance fisica, somministrazione di questionari valutativi dello stato funzionale e nutrizionale, della presenza di comorbidità e di sintomi ansioso-depressivi. Si sono svolti test di screening dello stato cognitivo e test neuropsicologici per lo studio di memoria, fluenza verbale, abilità visuo-spaziali e socio-cognitive. Sono stati inoltre misurati su campioni ematici parametri di funzionalità metabolica e biomarker predittivi di decadimento cognitivo quali proteina amiloide, proteina tau, Nlf e GFAP.

Risultati. Nei pazienti con obesità risulta maggiore massa muscolare (FFMI: 22,3 vs 18,8 kg/m2) con, tuttavia, ridotta funzionalità, dimostrata dai minori valori di forza (Handgrip test: 26,4 vs 32,2 kg) e mobilità (SPPB: 7.3 vs 9.3) rispetto ai controlli sani. I soggetti con obesità risultano mediamente a rischio di malnutrizione (MNA: 23.34 vs 27.35) e l'indice di comorbidità evidenzia presenza di più patologie a gravità moderata (CIRS-CI: 2.8 vs 1.3). I livelli di colesterolo totale

risultano minori nel gruppo con obesità (colesterolo tot: 4.2 vs 5.1 mmol/L), fenomeno potenzialmente causato da una terapia farmacologica ipocolesterolemizzante da ricercare nei soggetti del gruppo OB. Cognitivamente, i test di screening (MMSE e MoCA) dimostrano valori buoni in entrambi i gruppi. I test neuropsicologici non evidenziano differenze significative, con performance complessivamente peggiore nei soggetti con obesità. I biomarker di neurodegenerazione misurano un significativo aumento di Tau totale (4.18 vs 2.95 ng/L) e Tau181 (25.9 vs 17.1 ng/L) nel gruppo con obesità, e la media Ab42/40 (0.078 vs 0.093), nonostante la non significatività delle differenze, risulta inferiore nei soggetti con obesità.

Conclusioni. Entrambi i gruppi sono privi di franco deficit funzionale, ma il primo mostra forza muscolare, mobilità ridotte e maggiore rischio di sviluppare debilitazione. Le medie dei test di screening indicano che nei gruppi è assente compromissione cognitiva. La misurazione dei biomarker di neurodegenerazione mostra un maggiore rischio di demenza nei soggetti con obesità, e le valutazioni neuropsichiatriche rilevano negli stessi performance tendenzialmente peggiori in tutti i test di fluenza verbale e cognizione sociale, insieme a significative carenze in memoria a breve termine e capacità visuo-spaziali. L'obesità sembra dunque presentare una correlazione positiva con il decadimento funzionale e cognitivo nell'anziano. Queste ipotesi necessitano, tuttavia, di ulteriori approfondimenti.

ABSTRACT

Assumptions. In recent decades, there has been a progressive increase in the life expectancy of the global population. The increase in average lifespan is often accompanied by the onset of diseases that impact the functional status of individuals. In this sense, cognitive decline and dementias, obesity, and metabolic diseases are of significant relevance, with high and increasing prevalence. At the same time, research into a correlation between obesity and the exacerbation of cognitive decline in the elderly seems to have gathered enough data to support this causal relationship. However, further studies are needed.

Study Objective. To deepen and quantify the impact of obesity on functional and cognitive status in elderly individuals.

Materials and Methods. A retrospective cross-sectional study was conducted on 40 subjects aged between 65 and 90 years, including 14 patients with obesity followed by the Ce.S.T.I.O at the University of Padua, and 26 healthy controls. The two groups were matched for sex and age using statistical matching. Parameters are expressed as mean ± standard deviation. Statistical significance was assessed using the Student's t-test, with a significance level of 5%. Patients underwent a multidimensional geriatric evaluation, and the results were compared between the groups. This evaluation was based on body composition measurement, physical performance assessment, administration of questionnaires evaluating functional and nutritional status, presence of comorbidities, and anxiety-depressive symptoms. Cognitive screening tests and neuropsychological tests were conducted to study memory, verbal fluency, visuospatial abilities, and socio-cognitive skills. Blood samples were also analyzed for metabolic function parameters and biomarkers predictive of cognitive decline, such as amyloid protein, tau protein, NfL, and GFAP.

Results. In patients with obesity, there is a higher muscle mass (FFMI: 22.3 vs 18.8 kg/m^2), but with reduced functionality, as demonstrated by lower strength (Handgrip test: 26.4 vs 32.2 kg) and mobility (SPPB: 7.3 vs 9.3) compared to healthy controls. Obese subjects are generally at risk of malnutrition (MNA: 23.34 vs 27.35), and the comorbidity index shows the presence of more moderate severity

diseases (CIRS-CI: 2.8 vs 1.3). Total cholesterol levels are lower in the obesity group (total cholesterol: 4.2 vs 5.1 mmol/L), a phenomenon potentially caused by cholesterol-lowering pharmacological therapy, which should be explored in the subjects of the OB group. Cognitively, the screening tests (MMSE and MoCA) show good values in both groups. Neuropsychological tests do not show significant differences, with overall poorer performance in obese subjects. Neurodegeneration biomarkers show a significant increase in total Tau (4.18 vs 2.95 ng/L) and Tau181 (25.9 vs 17.1 ng/L) in the obesity group, and the average Ab42/40 (0.078 vs 0.093), despite the lack of statistical significance, is lower in obese subjects.

Conclusions. Both groups are free from overt functional deficits, but the first group shows reduced muscle strength, mobility, and a higher risk of developing frailty. No cognitive impairment was identified in the means of the screening tests. Measurement of neurodegeneration biomarkers shows a higher risk of dementia in obese subjects, and neuropsychiatric evaluations show generally poorer performance in all tests of verbal fluency and social cognition, along with significant deficiencies in short-term memory and visuospatial abilities. Obesity appears to be positively correlated with functional and cognitive decline in the elderly. However, these hypotheses require further investigation.

INTRODUZIONE

1. L'obesità

1.1 Epidemiologia

Una rielaborazione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) dei dati del *Global Health Observatory (GHO)* mostra come, nel 2022, 2.5 miliardi di adulti maggiorenni – corrispondente al 43% della popolazione adulta del tempo - fossero in condizione di sovrappeso, e come tra questi più di 890 milioni (circa il 16%), vivessero con obesità. Questi dati segnalano un notevole incremento della condizione di sovrappeso negli adulti rispetto al 1990, anno in cui si stimava una percentuale del 25%. Le prevalenze del sovrappeso variano tra diverse aree, dal 31% del Sud-Est asiatico e della regione africana al 67% nelle Americhe. [4]

Secondo studi epidemiologici dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nel biennio 2020-2021 il 43% della popolazione adulta italiana risultava in eccesso ponderale, di cui il 10% in condizione di obesità. La prevalenza dell'eccesso ponderale risulta crescente in proporzione all'età, con eccesso di peso nel 27% dei 18-24enni, nel 54% nei soggetti oltre i 50 anni e nel 59% fra i 65-74enni. Tuttavia, questa mostra una progressiva riduzione una volta superati i 75 anni, con valori del 49% negli ultra-85enni. Le prevalenze di sovrappeso e obesità sono, inoltre, più elevate nelle persone economicamente svantaggiate o con bassa istruzione, e fra i residenti nelle Regioni meridionali. [5]

1.2 Eziopatogenesi

Sebbene si ritenga che l'obesità venga causata da un apporto energetico eccessivo rispetto alla spesa, molti fattori possono entrare in gioco nella sua eziopatogenesi: l'obesità è, essenzialmente, una condizione multifattoriale. [6]

A. Stile di vita

Per il Paziente affetto da obesità, lo stile di vita è sicuramente un fattore cruciale, proprio in virtù della sua capacità di spostare i bracci della bilancia tra apporto e dispendio energetico.

Assume grande rilievo la tendenza all'*overeating (sovralimentazione)*, un comportamento incentivato anche dall'ambiente nel quale vive il Paziente stesso.

In questi anni, infatti, è facile la possibilità di accesso a cibi grassi, raffinati, altamente calorici e a basso costo; per di più, questi sono intensamente pubblicizzati e resi accessibili da fast food e centri commerciali. Si sono sviluppate in questo modo abitudini alimentari scorrette ma compatibili con le difficoltà economiche della popolazione e con la freneticità dello stile di vita odierno.

Se però l'apporto energetico è effettivamente aumentato, per contro negli ultimi decenni si è anche riscontrato un forte decremento dell'attività fisica, a favore di quella sedentaria. [6]

In conclusione, l'aumento dell'introito calorico (*overeating*), non viene controbilanciato dal fabbisogno calorico (sedentarietà). Quindi i nutrienti in eccesso non venendo consumati per produrre energia, sono immagazzinati nel tessuto adiposo.

B. Fattori genetici

■ Predisposizione genetica

Fattori ereditari possono influire sulla variazione ponderale per una percentuale dal 50 al 70%. L'obesità è generalmente una condizione a eziologia multifattoriale con una componente multigenica: sono implicati più di 200 geni, marcatori o regioni cromosomiche. Di questi, alcuni dei principali sono UCP, TNFα, LPL e DRD2. Inoltre, alterazioni singole o combinate di questi geni possono rendere l'individuo maggiormente suscettibile allo sviluppo di obesità. [7]

■ Obesità monogenica

L'obesità monogenica si definisce come "obesità determinata dalla mutazione di un singolo gene". Elemento chiave delle forme più frequenti è l'alterazione della *pathway leptina-melanocortina* [6].

La leptina è un ormone prodotto dal tessuto adiposo con azione pleiotropica, prevalentemente a scopo anoressizzante e di regolazione dell'omeostasi energetica. Gran parte di questo effetto si verifica grazie all'interazione con i neuroni ipotalamici. L'ipotalamo, infatti, tra i suoi diversi compiti, si occupa della regolazione dell'apporto, della spesa e dell'immagazzinamento di energia in funzione di segnali ricevuti dai tessuti periferici, specialmente tessuto adiposo, pancreas, fegato e tratto gastrointestinale.

Le aree ipotalamiche adibite a queste funzioni sono:

- **Nucleo arcuato (ARC)** – consiste in due gruppi di neuroni che recepiscono dai tessuti periferici segnali ormonali come adipochine, grelina, insulina; segnali nervosi e nutrienti:
    a. **Neuroni oressigeni**, secernenti agouti-related protein (AgRP) e neuropeptide Y (NPY);
    b. **Neuroni anoressigeni,** secernenti pro-opiomelanocortina (POMC) e cocaine-amphetamine related transcript (CART).

  Gli ormoni prodotti vanno poi ad agire sui nuclei paraventricolari.
- **Nuclei paraventricolari (PVN)** – ricevono i segnali ormonali ipotalamici dell'ARC e secernono sostanze regolatrici dell'appetito. I neuroni presenti in questi nuclei presentano varie famiglie recettoriali.

  Di interesse obesiologico sono i recettori della melanocortina di tipo 3 e 4 (MC3R e MC4R), su cui agiscono:
    a. **α-MSH**, un derivato di POMC, agonista recettoriale che stimola una risposta anoressizzante;
    b. **AgRP**, antagonista recettoriale, con effetto oressizzante.

  Sui recettori Y agisce invece NPY, anch'esso oressizzante.
- **Ipotalamo ventromediale (VMH)** – presenta neuroni sensibili al glucosio, più altri neuroni sensibili a stimoli inerenti lo stato nutrizionale. L'attivazione di questi neuroni porta alla secrezione di brain-derived neurotrophic factor (BDNF), coinvolto nella riduzione dell'apporto di cibo.
- **Area ipotalamica laterale (LHA)** – presenta azione oressigena e secerne peptidi anabolici come MCH e oressine. [8]

È in questo contesto che si esplicita la **pathway leptina-melanocortina**:

I neuroni POMC del nucleo arcuato presentano recettori leptinici **Lep-R**. Il legame tra questi e la leptina stimola la secrezione di pro-opiomelanocortina (POMC) e il suo processamento ad α-MSH, chetramite il recettore **MC4R**, produce una risposta anoressigena.

Al contempo, la leptina inibisce l'attività oressigena legando i LepR dei neuroni AgRP/NPY e inibendone l'attività secretoria. [9]

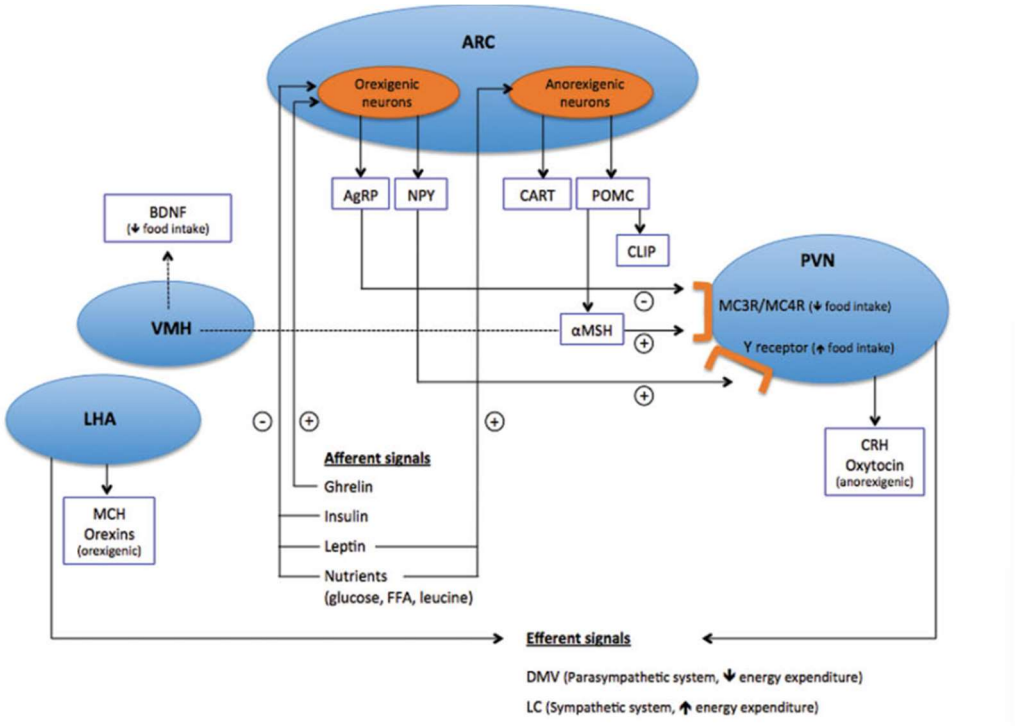


Figura 1: Regolazione ipotalamica dell'appetito [8]

Si spiega così la base patogenetica delle principali forme di obesità monogenica:

→ **Deficit del recettore della leptina (Leptin receptor deficiency).** Disordine endocrino autosomico recessivo dato da mutazioni omozigoti frameshift o missenso del gene OB (7q31.3). Si manifesta con obesità severa, iperfagia e deficienza di ormoni ipotalamici, deficienza a cui consegue ipotiroidismo ipotalamico e ipogonadismo ipogonadotropo. [6]

→ **Deficit di MCR4 (MCR4 deficiency).** Rappresenta la forma più frequente di obesità monogenica, coinvolgendo circa l'1-2.5% degli individui con obesità. Caratteristica di questi pazienti è la presentazione di un'elevata statura. [6]

■ **Obesità da forme sindromiche**

Sindrome di Prader-Willi. La malattia si presenta eterogenea dal punto di vista clinico e genetico. È causata dalla perdita di funzione di 15q11-q13, una regione contenente geni apparentemente coinvolti nella mitosi e crescita di specifici gruppi neuronali. In condizioni fisiologiche solo la copia paterna viene trascritta, essendo quella materna inattivata per imprinting. Pertanto la sindrome si manifesta in tre condizioni, ossia in caso di delezione della copia trasmessa dal padre, oppure da una disomia materna (ovvero l'assenza del cromosoma paterno in presenza di una coppia di quello materno che però sono silenziati) o, molto raramente, da difetti

dell'imprinting nella stessa regione. [10] È una patologia caratterizzata da ipotonia severa e difficoltà nell'alimentazione nella prima infanzia, seguita successivamente da iperfagia e obesità severa, ritardo nelle *milestones* motorie e nello sviluppo del linguaggio, assieme a disabilità cognitiva di grado variabile. [6]

C. Fattori epigenetici

Un'alimentazione materna particolarmente ridotta nel corso della gravidanza può indurre il feto, nel corso dello sviluppo intrauterino, a sviluppare adattamenti a livello epigenetico: una riprogrammazione del suo stato endocrino-metabolico che può dare predisposizione ad aumento di peso e sviluppo di diabete nel corso della vita. [11]

D. Patologie endocrine

Le patologie endocrine più comunemente responsabili di obesità sono:

- → **Sindrome di Cushing** – patologia determinata da ipercortisolismo. Il cortisolo partecipa alla regolazione del metabolismo dei carboidrati, aumenta il catabolismo periferico di proteine e favorisce l'accumulo di tessuto adiposo. I glucocorticoidi sono inoltre coinvolti nella differenziazione di cellule stromali adipose in adipociti maturi. L'80-90% dei soggetti affetti da sindrome di Cushing presenta obesità centrale.
- → **Ipotiroidismo** – gli ormoni tiroidei regolano il metabolismo energetico e la termogenesi, giocando un ruolo fondamentale nel metabolismo lipidico, nell'apporto alimentare e nell'ossidazione degli acidi grassi. La principale causa di ipotiroidismo negli adulti è la *disfunzione tiroidea autoimmune (AITD).*

  Al contempo, indipendentemente dalla/l'AITD, in bambini, adolescenti e adulti con obesità sono stati riscontrati livelli di TSH tendenzialmente più elevati, in genere ai limiti del range normale. I recettori del TSH e, in misura minore, sono infatti meno espressi sugli adipociti dei soggetti con obesità rispetto ai normopeso, rendendoli meno responsivi agli ormoni tiroidei e stimolando un aumento compensatorio del rilasciodidi TSH e FT3. In questi casi sviluppa, essenzialmente, una condizione di *resistenza periferica agli ormoni tiroidei*. [12], [13].

- → **Sindrome dell'ovaio policistico** – circa il 50% delle donne con questa patologia sono affette da obesità. Al contempo la presenza di obesità, specialmente se addominale, sembrerebbe aumentare la disponibilità di androgeni ed estrogeni e peggiorare il fenotipo della sindrome. Tale correlazione è forse da ricercare nel substrato comune dell'insulino-resistenza.
- → **Deficit di ormone della crescita** – l'ormone della crescita, o *growth hormone* (GH) ha la capacità di regolare la densità minerale ossea, il metabolismo lipidico e la sintesi proteica. La carenza di GH negli adulti è caratterizzata da ridotta massa muscolare e aumentata adiposità a livello del tronco.
- → **Ipogonadismo maschile** – si è riscontrata una relazione bidirezionale tra obesità e ipogonadismo maschile. I pazienti con ipogonadismo presentano un maggior rischio di sviluppare obesità. Al contempo, tra i pazienti obesi risulta un'alta incidenza di carenza di androgeni.

  L'aumento di tessuto adiposo induce infatti un'iperespressione di aromatasi, la quale comporta un'aumentata conversione di testosterone in estradiolo. A sua volta l'iperestrogenismo riduce la secrezione di ormone luteinico (LH) da parte dell'ipofisi attraverso un meccanismo a feedback negativo, a cui consegue una ridotta produzione di testosterone da parte delle cellule di Leydig. [12]
- → **Ipogonadismo femminile** – l'aumento di peso nel sesso femminile è stato associato all'insorgere della menopausa. La riduzione di estrogeni e progesterone e il rapido decrescere di GH comportano un aumento di grasso viscerale, insieme all'aumento del rapporto grasso viscerale/grasso sottocutaneo. È perciò favorito lo sviluppo di obesità addominale. [12]
- → **Disturbi ipotalamici** – l'obesità da danno ipotalamico è causata prevalentemente da iperfagia, a sua volta indotta da lesioni dei centri ipotalamici deputati al controllo del bilancio energetico. Può essere conseguente a craniofaringiomi, interventi chirurgici, processi infiammatori come tubercolosi e sarcoidosi, danno vascolare, traumi cranici, radioterapia cranica. [12]

E. Cause iatrogene farmacologiche [14]

Diversi farmaci favoriscono lo sviluppo di obesità. Il meccanismo centrale consiste nell'aumento dell'appetito e nella riduzione del metabolismo basale. Tra le categorie principalmente associate si trovano:

- Antidepressivi – *citalopram, mirtazapina, amitriptilina, paroxetina;*
- Antipsicotici – *olanzapina, litio, clozapina, quetiapina, risperidone*;
- Antiepilettici – *carbamazepina, gabapentin, acido valproico*,
- Antipertensivi – *β-bloccanti, bloccanti dei recettori α-adrenergici*;
- Antidiabetici – *insulina, derivati delle sulfoniluree*;
- Corticosteroidi;
- Inibitori di pompa protonica;
- Inibitori delle proteasi – principalmente nei pazienti affetti da HIV;
- Antistaminici.

F. Stress e ansia

Obesità e stress sono due condizioni a grande prevalenza nella popolazione e, in molti casi, associate tra loro in maniera tale da rendere complesso determinare quale tra le due sia il fattore causale.

In condizioni acute, lo stress rappresenta un processo fisiologico che permette di adattarsi alle situazioni di necessità. Stimoli stressogeni frequenti o costanti, tuttavia, possono determinare lo sviluppo di risposte disfunzionali che contribuiscono all'insorgenza di patologie metaboliche quali DM2, obesità, malattie cardiovascolari, e patologie o disturbi appartenenti alla sfera psichiatrica, come depressione e ansia. Elemento chiave di questi processi è l'esposizione al cortisolo, ormone glucocorticoide coinvolto nella risposta allo stress, nel metabolismo energetico, nella regolazione dell'appetito e nella regolazione della distribuzione del tessuto adiposo.

Lo stress acuto è una risposta immediata alla percezione di difficoltà o pericoli. Questa comporta la cosiddetta risposta di "attacco o fuga", di durata variabile da minuti a ore, determinata dall'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS).

Esso agisce a livello periferico, stimolando il rilascio di adrenalina e noradrenalina da parte della midollare surrenalica, e a livello del *locus coeruleus* del sistema nervoso centrale, inducendo il rilascio locale di noradrenalina. Gli effetti periferici sono l'aumento della frequenza cardiaca, l'aumento di apporto ematico muscolare

e lo stimolo di glicogenolisi epatica per aumentare la disponibilità di glucosio ematico; l'effetto sul SNC è l'aumento di vigilanza, attenzione e reattività.
In maniera complementare a questo processo si verifica l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA): quando indotto, il nucleo paraventricolare ipotalamico (PVN) rilascia l'ormone CRH, che stimola il rilascio ipofisario di ACTH. Questo, infine, stimola la secrezione di ormoni glucocorticoidi (GCs) da parte della corticale surrenalica. Liberati in circolo, i GCs hanno diversi effetti: induzione della lipolisi adipocitaria, con liberazione di acidi grassi, gluconeogenesi epatica e riduzione dell'acquisizione di glucosio da parte del muscolo scheletrico e dal tessuto adiposo, processi volti ad aumentare la disponibilità di glucosio ematico per promuovere la massima attività cerebrale.
A questi processi si associano aumento dell'attività immunitaria e del rilascio di citochine proinfiammatorie.
Per quanto queste risposte di sostegno siano utili e necessarie a fronteggiare le necessità, la persistente attivazione comporta la comparsa di effetti dannosi per l'organismo. Uno di essi è la predisposizione allo sviluppo di obesità.

Lo stress cronico è caratterizzato da aumento a lungo termine di GCs, e in particolare ipercortisolismo cronico, responsabile dell'aumento di peso attraverso diversi meccanismi:

- Alterazione dei livelli di ormoni coinvolti nella regolazione dell'appetito, in particolare riduzione di leptina, ormone anoressigeno, e aumento di grelina, ormone oressigeno;
- Riduzione dell'efficienza del tessuto adiposo bruno;
- Stimolazione della ridistribuzione del tessuto adiposo: il tessuto adiposo viscerale diviene il sito preferenziale di deposizione lipidica rispetto al sottocutaneo. Ciò è parzialmente spiegato dalla maggiore densità di recettori per glucocorticoidi nel primo tessuto.
- Aumento dell'espressione di geni coinvolti in processi metabolici e di accumulo lipidico. I GC infatti, mediante i loro recettori intracellulari, hanno la capacità di modulare l'espressione nucleare di specifici geni target.

Anche le risposte individuali allo stress emotivo giocano un ruolo importante nello sviluppo di obesità, prevalentemente attraverso *emotional eating* ("fame emotiva")

[15]. I meccanismi alla base di questo processo non sono ancora del tutto chiari; tuttavia, sono state formulate diverse teorie accreditate. Ad esempio, sembra che i GC abbiano capacità di stimolare aumentato rilascio di NPY, un peptide stimolante i centri ipotalamici oressigeni che possiede anche attività ansiolitica [16], [17]. Potrebbero in questo modo crearsi associazioni tra l'alimentazione e la riduzione dello stato d'ansia.

Diversi studi, inoltre, illustrano come il cibo altamente gustoso abbia proprietà che favoriscono l'insorgere di dipendenza per attivazione dei sistemi di ricompensa cerebrali. L'assunzione di questi alimenti indurrebbe rilascio di oppioidi, dopamina ed endocannabinoidi, stimolando il sistema limbico e producendo un rinforzo comportamentale che nei soggetti suscettibili, attraverso la ripetizione, sarebbe responsabile di adattamenti neurobiologici e alimentazione compulsiva [16].

L'*emotional eating* è connesso non solo allo stress cronico, fenomeno comune nella popolazione ma che in sé non costituisce malattia, ma anche a patologie psichiatriche propriamente dette. Ad esempio:

- *Binge eating disorder*: disturbo caratterizzato da episodi ricorrenti in cui viene consumata una quantità eccessiva di cibo, associati a senso di disagio e di perdita di controllo [18]
- *Depressione atipica*: nonostante la depressione sia normalmente associata a perdita di appetito, l'*emotional eating* con conseguente aumento di peso, accompagnato dai tipici sintomi depressivi, viene ritenuto un indice di questo sottotipo di depressione. [19]

1.3 Complicanze

A. Infiammazione sistemica e alterazioni immunitarie

L'obesità è associata a infiammazione cronica, sistemica, e di basso grado. Essendo una condizione legata ad alterazione metabolica, essa è stata definita "**metaflammation**". Alla base si trovano processi aventi luogo inizialmente a livello del tessuto adiposo, specialmente nella sua forma viscerale. Tra questi, i principali sono legati alla disfunzione adipocitaria, quali disregolazione dell'omeostasi degli acidi gra1ssi, stress del reticolo endoplasmatico, morte adipocitaria, ipossia locale, disfunzione mitocondriale. Inoltre, un fondamentale contributo è dato dall'infiltrazione del tessuto adiposo da parte di cellule immunitarie quali monociti e linfociti T.

Gli adipociti e le cellule immunitarie, tramite la produzione di **adipochine** e **citochine infiammatorie**, determinano lo sviluppo di un circolo vizioso caratterizzato da infiammazione sistemica e dal reclutamento di ulteriori cellule immunitarie. [20]

Il meccanismo risulta complesso: in principio l'accrescimento ponderale del soggetto obeso comporta ipertrofia degli adipociti ed ipossia del tessuto adiposo in espansione [21].

A questi fenomeni consegue poi morte adipocitaria per **piroptosi**, una forma di morte cellulare che si verifica per risposta dell'inflammasoma NLRP3 al rilevamento di PAMPs e DAMPs, L'inflammasoma NLRP3 è un complesso molecolare coinvolto nell'attivazione della caspasi-1, proteasi con un ruolo fondamentale nella maturazione di IL1β e IL-18, citochine infiammatorie, e nell'induzione di morte cellulare per lisi osmotica [22]. Al contempo, gli adipociti ipertrofici divengono disfunzionali e rilasciano acidi grassi liberi (FFAs) in eccesso, specie reattive dell'ossigeno (ROS), adipochine e citochine proinfiammatorie, soprattutto **monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), tumor necrosis factor α (TNFα), IL1β** e **IL6** [21].

Alla liberazione di queste molecole da parte del tessuto adiposo, specialmente la molecola chemotattica monocitaria **MCP-1,** è legata la successiva infiltrazione di monociti, che differenzieranno in macrofagi [21].

I macrofagi già residenti nel tessuto invece cambiano polarizzazione da un fenotipo **M2** antinfiammatorio a **M1** pro-infiammatorio, rilasciando a loro volta citochine, amplificando l'infiammazione e il reclutamento tissutale monocitario. Tramite questo processo la percentuale di macrofagi può superare il 50% della componente cellulare tissutale.

Nel tessuto adiposo infiammato dei soggetti obesi, i macrofagi si dispongono "a corona" attorno agli adipociti piroptotici per eliminarne i detriti. La fagocitosi dei lipidi rilasciati per morte adipocitaria, tuttavia, causa a sua volta eccessivo accumulo lipidico, danno e disregolazione macrofagica. [21]

B. Diabete tipo II e insulino-resistenza

L'obesità è uno dei principali predittori d'insorgenza del diabete mellito di tipo 2 (DM2). [11] Essa può provocare l'alterazione dell'equilibrio di due dei processi fisiologici maggiormente implicati nello sviluppo della patologia diabetica: la **sensibilità insulinica** e la **secrezione di insulina**. [11]
L'obesità, e in particolare l'eccesso di tessuto adiposo viscerale, ha la capacità di alterare le vie metaboliche dei recettori insulinici, riducendone l'attività e favorendo lo sviluppo di **insulino-resistenza**. Ruolo importante lo ha il meccanismo (ancora non completamente chiarito) che porta all'inattivazione delle **IRS proteins**, proteine intermediarie della pathway del recettore insulinico (IR). Tramite l'interazione con effettori a valle, queste mediano la promozione dell'acquisizione cellulare del glucosio e la regolazione di geni essenziali per l'utilizzo del glucosio nella produzione di energia e nella biosintesi di macromolecole, incluse proteine, lipidi e acidi nucleici [23].

In particolare, a seguito del legame del recettore insulinico, le IRS attivano un sistema di *signaling* intracellulare che porta all'attivazione di **AKT**, una serin-treonina chinasi. Questa in condizioni normali agisce sull'espressione genetica, stimolando lipolisi, glicolisi e altri processi metabolici che consumano glucosio; inoltre induce il trasporto sulla membrana cellulare di **GLUT4**, importante canale del glucosio, permettendone l'acquisizione da parte della cellula [23].

L'inibizione delle IRS, e di conseguenza del segnale insulinico, si verifica per **fosforilazione serinica**. Questa modifica impedisce alle IRS di interagire con l'IR o con le molecole a valle, oppure ne induce la degradazione proteasoma-mediata

[23]. La fosforilazione viene effettuata da un ampio numero di chinasi cellulari, la cui attivazione è mediata da diversi processi obesità-correlati:

- **Infiammazione**

  L'obesità causa infiammazione sistemica, cronica e di basso grado. Questa deriva in gran parte dallo sviluppo di un tessuto adiposo ipertrofico e disfunzionale, infiltrato da cellule infiammatorie. Esso libera in circolo grandi quantità di acidi grassi liberi (FFA), adipochine proinfiammatorie e citochine come TNF-α, IL1, IL6.

  TNFα giunge ai tessuti periferici e attiva chinasi intracellulari come IKKβ (mediatore della pathway di NFkβ), p38MAPK, JNK, PKC, le quali si occuperanno della fosforilazione serinica delle proteine IRS del recettore insulinico. Lo stesso vale per **IL1β**, che legando il suo recettore attiva la chinasi p38MAPK.

  IL6, invece, attiva la pathway JAK-STAT, da cui derivano SOCS1 e SOCS3, proteine che per impedimento sterico bloccano il legame IR-IRS. [21]

- **Lipotossicità**

  La produzione cronica di FFA e la deposizione di lipidi derivati dalla dieta, possono causare lipotossicità nelle cellule di cuore, muscolo, fegato, pancreas e altri organi.

  Il grasso ectopico produce lipidi tossici come ceramidi e diacilglicerolo (DAG); altera la pathway PI3K; attiva chinasi come PKC, JNK, IKK; genera ROS e promuove stress del reticolo endoplasmatico. Il grasso alimentare può anche attivare i sistemi di signaling intracellulare di MAPK, inoltre attiva la pathway NFKβ, che ha funzioni proinfiammatorie. [21]

- **Disfunzione mitocondriale e Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS)**

  La maggior parte delle disfunzioni mitocondriali nei soggetti obesi ha luogo nei tessuti periferici coinvolti in processi ad alto consumo di energia, specialmente muscolo scheletrico, fegato e tessuto adiposo. La causa principale è il **sovraccarico nutrizionale,** dato dalla liberazione di FFA e dagli alti livelli di glucosio circolante. Questi determinano un *overload* del ciclo di Krebs e una conseguente produzione di quantità sproporzionate di NADH. La scissione di questa molecola nel corso della respirazione ossidativa determina la disponibilità di una grande quantità di elettroni, i

quali, legandosi con l'ossigeno, formano specie reattive dell'ossigeno (ROS) in numero tale da superare le difese antiossidanti cellulari.

Queste molecole possono danneggiare membrane lipidiche, DNA cellulare e mitocondriale, proteine ed enzimi della catena respiratoria. [24] In particolare, i mitocondri danneggiati sviluppano anormalità metaboliche e strutturali. La cellula risponde attivando **fissione** mitocondriale, ossia la divisione dei mitocondri in organelli più piccoli, e **mitofagia**, processo di eliminazione dei mitocondri disfunzionali tramite eliminazione lisosomiale; ne derivano mitocondri piccoli e poco numerosi, a cui si associa una perdita della produzione energetica e ulteriori alterazioni funzionali [21].

Disfunzione mitocondriale e stress ossidativo, quindi, causano accumulo di elementi cellulari e mitocondriali ossidati. Questi, riconosciuti come *damage associated molecular patterns* (DAMPs), attivano vie proinfiammatorie contribuenti, a loro volta, all'attivazione di chinasi e alla forforilazione serinica negli IRS del recettore insulinico [21].

I ROS partecipano anche in maniera diretta all'attivazione di pathway responsabili di insulino-resistenza, attivando direttamente diverse delle serin-chinasi precedentemente citate [21].

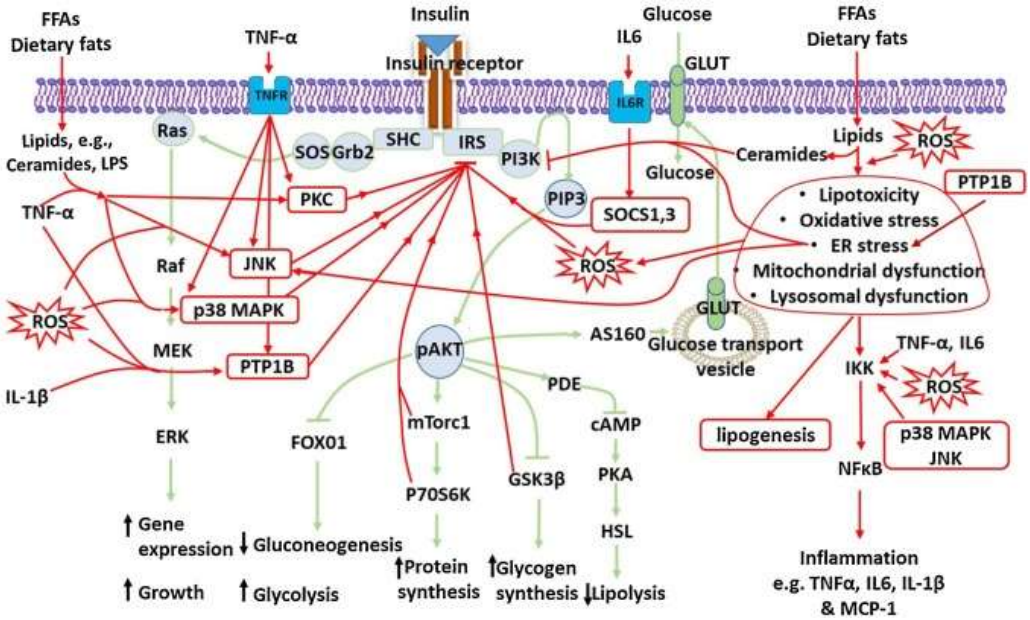


Figura 2: Inattivazione delle IRS proteins [21]

- **Stress del Reticolo Endoplasmatico (ER)**

  Le funzioni primarie del ER sono: sintesi, ripiegamento e trasporto di proteine; mantenimento dell'omeostasi del Ca^{2+}; sintesi di lipidi, tra cui fosfolipidi, ceramidi e colesterolo.

Nell'individuo obeso di verifica un sovraccarico di lipidi, tra cui gli acidi grassi liberi (FFAs), e di proteine mal-conformate/-ripiegate anche a livello del ER, il quale va incontro a stress. Al fine di riottenere una normale sintesi proteica nel ER, si attiva la Unfolded Protein Response (UPS). Tuttavia, il sovraccarico cronico di nutrienti, tipico dell'obesità, causa un eccesso di fattore trasduttore di UPR, portando al rilascio di citochine proinfiammatorie e all'attivazione di vie metaboliche patologiche predisponenti l'insulino-resistenza.

- **Disfunzione lisosomiale**

  Il processo di degradazione e riciclaggio di proteine, lipidi e organelli tramite attività lisosomiale è chiamato **autofagia**. È un processo essenziale all'attenuazione dell'omeostasi cellulare e alla riduzione dei ROS.

  L'eccesso di carboidrati, lipidi e amminoacidi associato all'obesità induce l'incremento di **mTOR**, una delle principali proteine regolatrici dell'autofagia, la quale viene quindi inibita. Specialmente a livello epatico, una riduzione dell'autofagia porta all'aumento di lipidi alterati e proteine misfolded, determinando ER-stress e disfunzione mitocondriale, che producono un ambiente favorevole alla comparsa di insulino-resistenza, come precedentemente esposto. [21]

C. Steatosi epatica e MASLD

La *Metabolic disfunction-Associated Steatotic Liver* Disease (MASLD) comprende un ampio spettro di malattie derivate da eccessivo accumulo lipidico epatico, a partire dalla **malattia epatica steatosica**, o *steatotic liver disease (SLD),* caratterizzata da una percentuale di steatosi epatica ± 5%, progredendo con *Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis* (MASH) con o senza fibrosi, fino a cirrosi, insufficienza epatica e/o cancro epatico negli stadi avanzati. La MASLD interessa il 25-30% della popolazione mondiale, con una prevalenza dal 13,5% in Africa fino al 31,8% nel Medio Oriente. La prevalenza aumenta con l'età, specialmente nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolari e/o metabolici come DM2, obesità, ipertensione, dislipidemia e sindrome metabolica. [25]

La produzione di FFA da parte del tessuto adiposo in eccesso è in tutta probabilità la principale causa dell'eccessivo accumulo di trigliceridi nel fegato. [26]

D. OSAS

La sindrome da apnee notturne del sonno, od *Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)* è una condizione caratterizzata da episodi ricorrenti e alternanti di ostruzione delle vie aeree superiori (apnee), che determinano ipossia intermittente durante il sonno. Tutto ciò può essere favorito da una predisposizione anatomica (es. la micrognazia).
Durante il sonno, per la riduzione dell'attività dei centri del respiro, si riduce anche l'attività dei muscoli faringei, che (rispetto a quanto accade durante la veglia) divengono insufficienti per vincere la pressione inspiratoria negativa; da qui il collasso delle vie aeree superiori, con conseguente arresto del flusso ventilatorio (apnea) e quindi ipossia. All'ipossia segue attivazione dei chemocettori periferici e centrali, con riattivazione dei centri del respiro e anche il raggiungimento di uno stadio meno profondo di sonno. Questi portano a iperventilazione e riattivazione della muscolatura faringea, con restituzione della pervietà delle vie aeree e quindi fine dell'apnea e dell'ipossia.

L'obesità predispone alle OSAS per un ispessimento dei tessuti che circondano le vie aeree superiori, da deposizione locale di tessuto adiposo, contribuendo al restringimento anatomico delle vie aeree nel corso del sonno. [27]

Oltre all'intuibile danno ipossico diretto sui tessuti, i meccanismi che causano danno in conseguenza delle OSAS sono molteplici: **l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico**, innescata dai chemocettori, sembrerebbe persistere anche nel corso della veglia nonostante la ristabilita condizione di normoressia. Inoltre, la deossigenazione in corso di apnea e la successiva riossigenazione induce sviluppo di ROS e conseguentemente **stress ossidativo**.

Le cellule ematiche dei soggetti con OSAS presentano un fenotipo **proinfiammatorio** e **protrombotico**, il quale facilita danno endoteliale, aterosclerosi e trombosi. L'espressione di NOS endoteliale, enzima produttore di **NO**, un vasodilatatore, risulta ridotta, mentre la produzione di **endotelina**, un potente vasocostrittore, aumenta.

La combinazione di stress ossidativo, attivazione simpatica e infiammazione favorisce **disfunzione endoteliale**, **ipertensione** e **aterosclerosi**. In particolare, si è riscontrata un'associazione con l'aumento di spessore della tonaca media arteriosa

e della formazione di placche carotidee, indipendentemente da fattori di rischio cardiovascolari e malattie metaboliche. Sono inoltre favorite altre comorbidità associate ad OSAS quali **iperlipidemia, insulino-resistenza** e **DM2**. [28]

Infine, problematiche e rischi importanti derivano dalla sonnolenza diurna dovuta ai numerosi risvegli notturni indotti dall'ipossia. [29]

E. Disturbi cardiovascolari

Ipertensione

I meccanismi alla base dell'ipertensione obesità-correlata sono molteplici e sinergici. Tra di essi, quelli che maggiormente incidono sullo sviluppo della condizione sono:

- Fattori ambientali. La cosiddetta "dieta occidentale", con alto consumo di zucchero, grassi, alimenti ricchi in sodio. In particolare, sono rilevanti l'apporto di sodio e l'ingente consumo di cibi ricchi in fruttosio. L'aumentato metabolismo di quest'ultimo comporta la produzione di acido urico, il quale ha la capacità di attivare il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), aumentare l'infiammazione, ridurre la produzione di NO.
- Fattori genetici. Studi di associazione *genome-wide* (GWAS) hanno identificato polimorfismi genetici implicati condivisamente nella predisposizione di ipertensione e obesità. [30]
- Disfunzione endoteliale.

  Un endotelio sano produce ossido nitrico (NO), potente vasodilatatore e importante fattore coinvolto nel mantenimento di un tono vascolare normale. Disfunzione nella produzione o biodisponibilità di NO risulta in disfunzione endoteliale (33). Nel soggetto con obesità, la biodisponibilità di ossido nitrico (NO) è ridotta per disfunzione della ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), la quale produce invece specie reattive dell'ossigeno (ROS). [30]

  Il tessuto adiposo perivascolare (PVAT) è ormonalmente attivo e produce diverse adipochine importanti nel mantenimento dell'omeostasi vascolare. Un accumulo eccessivo di tessuto adiposo può causare rilascio di adipochine proinfiammatorie, inclusi **TNFα, leptina** e **inibitore dell'attivazione del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1)**, responsabili della disfunzione endoteliale. [31]

  TNFα causa aumento dello stress ossidativo promuovendo la produzione di ione superossido. Studi dimostrano come sia possibile che la leptina induca il

disaccoppiamento della eNOS nelle cellule endoteliali (33). PAI1, invece, è un inibitore maggiore della fibrinolisi e, se prodotto in eccesso, favorisce trombosi e aterogenesi [32].

Nel complesso, si verifica una riduzione di fattori vasodilatatori, con conseguente tendenza alla **vasocostrizione**, associata ad un'aumentata produzione di **ROS**.

- Iperattività del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS*)*.

  L'attivazione del RAAS è un importante mediatore di ipertensione nell'obesità. Si tratta di un fenomeno derivato non solo dall'iperattivazione del sistema simpatico, ma anche dall'attività del tessuto adiposo disfunzionale. Il tessuto adiposo bianco è, infatti, la più abbondante fonte di **angiotensinogeno** dopo il fegato.

  Studi hanno dimostrato la presenza nel tessuto adiposo degli enzimi necessari per la sintesi e l'attivazione dell'**angiotensina II (AngII**). È stata, inoltre, provata una secrezione significativa di AngII da parte del tessuto adiposo sottocutaneo addominale dei soggetti obesi.

  In aggiunta, gli adipociti presentano una capacità di produrre **aldosterone** in maniera parzialmente AngII-dipendente. A ciò si aggiunge la stimolazione diretta delle cellule corticosurrenaliche da parte di AngII e di fattori favorenti il rilascio di aldosterone liberati dal tessuto adiposo, tra cui leptina e CRTP1. [33]

- Iperleptinemia. La leptina è un ormone anoressizzante con attività prevalente a livello del SNC e ulteriore capacità di agire sul sistema vascolare inducendo riduzione di NO. La quantità di leptina prodotta è proporzionale alla massa dell'individuo. Pazienti con obesità, sebbene iperleptinemici, presentano una ridotta sensibilità alla leptina per quanto riguarda gli effetti anoressizzanti, mentre viene mantenuta la suscettibilità agli effetti ipertensivi. [30]
- Iperinsulinemia. A livello cronico, in condizioni di insulino-resistenza, determina attivazione del RAAS e compromette la funzionalità endoteliale, specialmente la vasodilatazione mediata da NO.
- Sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS), come già esposto.
- Iperattività del sistema nervoso simpatico, come già trattato nei paragrafi precedenti. [30]

Aterosclerosi

L'obesità è associata ad aumento del rischio di aterosclerosi e coronaropatia in parte per la sua associazione a *dislipidemia aterogenica*, secondaria a elevati trigliceridi plasmatici, bassi livelli di HDL e alti livelli di VLDL e LDL. [34]

L'infiammazione sistemica, inoltre, gioca un ruolo importante. Le adipochine proinfiammatorie rilasciate dal tessuto adiposo predispongono a DM2, disfunzione endoteliale e ipercoagulabilità, condizioni fortemente legate allo sviluppo di aterosclerosi. [35]

Insufficienza cardiaca

L'obesità è associata ad un aumentato rischio di tutte le forme di malattia cardiovascolare, con un legame particolarmente importante per lo sviluppo di **insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (HFpEF)**. In particolare, è dimostrato che l'obesità è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di insufficienza cardiaca; così come DM2, ipertensione e dislipidemia. Si stima che l'obesità sia associata a più del 20% dei casi di HF in comunità. Studi di imaging mostrano un'associazione con rimodellamento di tipo concentrico e aumentata pressione di riempimento del ventricolo sinistro.

I meccanismi fisiopatologici sono molteplici. Si presentano:

- **Alterazioni emodinamiche**, con aumento di gittata cardiaca e volume ematico verosimilmente associati all'aumento della **richiesta metabolica** dovuta all'aumento di massa corporea;
- Effetti dannosi legati al rilascio di **citochine infiammatorie** e **adipochine** come adiponectina e leptina, rilasciate dal tessuto adiposo;
- Effetti locali del **grasso epicardico**, che a sua volta rilascia citochine infiammatorie, le quali contribuiscono allo sviluppo di disfunzioni miocardiche, coronaropatia e fibrillazione atriale.
- Effetti del **grasso miocardico**, che tramite danno da **lipotossicità** contribuisce al danno miocardico e al peggioramento della funzione del ventricolo sinistro. [36]

F. Artrosi

L'osteoartrite ha prevalenza maggiore nei pazienti con obesità. Può interessare sia articolazioni sottoposte a carico che articolazioni non sottoposte a carico, indice che la fisiopatologia del disturbo sia multifattoriale. [11]

G. Cancro

L'obesità predice lo sviluppo di alcune forme di cancro, specialmente nelle donne. Infatti, la produzione di estrogeni da parte dal tessuto adiposo, il quale nelle donne in menopausa diviene la principale fonte di questi ormoni, predispone allo sviluppo di cancro **endometriale** e della **mammella**.

Inoltre, diversi fattori di crescita prodotti dal tessuto adiposo, ad esempio fibroblast growth factor 21 (FGF21), nerve growth factor (NGF), TGF-β, VEGF, ma anche l'insulina, favoriscono la proliferazione cellulare, eventualmente anche di cellule maligne. [11]

Altri tumori a cui sono maggiormente soggetti gli individui con obesità sono quelli al **colon**, al **rene** e all'**esofago**. [37]

1.4 Obesità sarcopenica

L'obesità sarcopenica è una condizione definita dalla coesistenza di massa adiposa in eccesso e sarcopenia, cioè ridotta massa muscolare scheletrica associata a riduzione di forza con disfunzione muscolare/funzionale. [12]

Una metanalisi del 2021 ha determinato una prevalenza globale di obesità sarcopenica dell'11%, ma negli studi focalizzati su popolazioni di anziani over-75 la percentuale è risultata il 23% [38]. L'obesità sarcopenica, quindi, interessa principalmente gli anziani. Nonostante ciò, può manifestarsi anche in pazienti più giovani affetti da patologie acute o croniche, o sottoposti a determinati regimi dietetici.

Le alterazioni della composizione corporea correlate all'età assumono un ruolo importante nella patogenesi di questa complicazione. Si verificano alterazioni si di tipo anatomico che funzionale; tra le prime troviamo: aumento del tessuto adiposo viscerale, infiltrazione adiposa del tessuto muscolare, riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo e ipotrofia muscolare; tra quelle funzionali la riduzione della forza muscolare e dell'attività metabolica muscolare. Queste condizioni, unite ad uno

stile di vita sedentario, facilitano nell'anziano l'insorgenza di un circolo vizioso in cui perdita di massa muscolare e aumento di peso si mantengono e si esacerbano vicendevolmente.
Il tessuto adiposo, specialmente se viscerale, contribuisce al processo in maniera notevole. Esso favorisce lo sviluppo di uno stato infiammatorio sistemico e, come già esposto, la produzione di citochine proinfiammatorie quali IL-6 e TNF-α. Queste possono influenzare il metabolismo del muscolo in maniera diretta, favorendo il catabolismo proteico, e indiretta, causando insulino-resistenza a livello del tessuto muscolare. In aggiunta, gli elevati livelli ematici di acidi grassi liberi associati all'obesità inducono ridotta secrezione dell'ormone della crescita (GH) e dell'Insulin-like growth factor I (IGF-I), anch'essa coinvolta nella perdita di tessuto muscolare [12]. Infine, le diete terapeutiche volte al calo ponderale nei soggetti con obesità sono legate inevitabilmente alla perdita di quantità variabili di massa muscolare scheletrica, più pronunciata in individui con condizioni favorenti processi catabolici, ad esempio malattie croniche ed età avanzata; similmente a seguito di chirurgia bariatrica o nel corso di regimi alimentari sbilanciati, specialmente se a ridotta assunzione proteica.

La rilevanza dell'obesità sarcopenica è dovuta alle conseguenze cliniche che essa può provocare: è stato dimostrato come comporti un rischio, maggiore rispetto alle singole condizioni di sarcopenia e obesità, di sviluppo di stati di fragilità, comorbidità metaboliche, compromissione funzionale e mortalità per diverse condizioni mediche. [39]

1.5 Definizione e classificazione

Sovrappeso e obesità sono condizioni definite come accumulo eccessivo o abnorme di grasso corporeo che può compromettere la salute. [1]

Il parametro primariamente sfruttato per la diagnosi dell'obesità è l'indice di massa corporea (in inglese Body Mass Index, BMI), ottenibile attraverso la formula:

$$\mathrm{BMI} = \frac{\mathrm{Peso\ (kg)}}{\mathrm{Altezza^2\ (m^2)}}$$

Un individuo si considera sovrappeso se raggiunge un BMI ≥ 25 kg/m^2, obeso se BMI ≥ 30.0 kg/m^2. Proprio tramite questo parametro l'obesità si suddivide inoltre in tre classi di severità:

- Classe 1: 30.00 < BMI < 34.99 kg/m^2
- Classe 2: 35.00 < BMI < 39.99 kg/m^2
- Classe 3: 40.00 < BMI kg/m^2

Livelli diversi possono essere utilizzati in funzione dell'etnia, come nel caso della popolazione asiatica, sottoposta a cutoff ridotti. [1]

Le misurazioni basate unicamente sul BMI sono, tuttavia, soggette alle limitazioni della metodica, derivanti dalla mancata differenziazione tra peso associato a massa muscolare e peso associato a massa grassa. Valutazioni della composizione corporea più accurate ma meno praticabili in ambito clinico sono effettuabili con tecniche come Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), air-displacement plethysmography (BodPod), analisi della bioimpedenza (BIA). [2]

È bene infine differenziare tra tessuto adiposo *sottocutaneo* e *viscerale*, in quanto il secondo s'è dimostrato maggiormente associato al rischio di malattia metabolica e cardiovascolare. [3] A questo scopo si sfrutta la determinazione della circonferenza addominale (waist circumference, WC), correlata in maniera proporzionale alla quantità di grasso viscerale. La misurazione viene svolta in corrispondenza del piano orizzontale posto a metà della distanza tra il margine superiore della cresta iliaca e il margine inferiore dell'ultima costola. Secondo la IDF (International Diabetes Federation), in individui di etnia europea l'obesità cosiddetta *centrale* o *viscerale* si definisce per i seguenti valori: WC ≥ 94cm negli uomini e ≥ 80cm nelle donne.

2. L'invecchiamento

A livello biologico, l'invecchiamento è il risultato dell'accumulo di un'ampia varietà di danni cellulari e molecolari nel corso del tempo. Ciò porta ad una graduale riduzione di capacità fisiche e mentali, un crescente rischio di malattia e, infine, alla morte. Questi cambiamenti non sono né lineari né costanti, e non sono strettamente correlati all'età anagrafica della persona. [40]

2.1 Epidemiologia

Ad oggi, le persone di tutto il mondo hanno un'aspettativa di vita media in aumento. Ogni Paese sta sperimentando una crescita sia numerica della popolazione, che nella proporzione di anziani nella stessa. Entro il 2030, si stima che 1 persona su 6 avrà un'età di 60 anni o più. Entro il 2050, la popolazione mondiale di ultrasessantenni raggiungerà i 2.1 miliardi. [40]

Secondo i dati forniti dall'ISTAT, al 1° gennaio 2023 le persone con più di 65 anni in Italia ammontavano a 14.177.000, ovvero il 24.1% della popolazione totale, mentre gli ultra-80enni corrispondevano al 7.7%. Si è riscontrato infatti, negli ultimi decenni, un significativo aumento dell'**indice di vecchiaia** (rapporto tra utra-65enni e soggetti al di sotto di 14 anni di età), confermando un progressivo invecchiamento della popolazione. [41]

2.2 Fisiologia

L'invecchiamento è un processo fisiologico, le cui manifestazioni fenotipiche sono risultato di un ampio numero di alterazioni biologiche. Nell'articolo *Hallmarks of aging: An expanding universe* di C. López-Otín et Al., pubblicato su *Cell* il 19 gennaio 2023 [42], gli autori sostengono che l'invecchiamento è determinato da una serie di fattori (o 'hallmarks') interconnessi tra loro, definiti secondo tre premesse:

i. Che si manifestino in maniera età-dipendente;
ii. Che causino un'accelerazione dell'invecchiamento nella loro accentuazione sperimentale;
iii. Che esista l'opportunità di rallentare, arrestare o invertire l'invecchiamento agendo terapeuticamente su di essi.

Vengono dunque proposti i seguenti **12 *hallmarks***:

1. **Instabilità genomica –** l'integrità e la stabilità genomica sono minacciate, nel corso della vita, da agenti esogeni (chimici, fisici e biologici), così come da disfunzioni endogene (errori di replicazione del DNA o di segregazione cromosomica, danni da ossidazione ed altre). Le alterazioni molecolari ottenute e il conseguente mosaicismo genomico possono contribuire ad invecchiamento fisiologico e patologico. Gli organismi viventi hanno sviluppato sistemi di riparazione e mantenimento del DNA nucleare e mitocondriale, i quali, tuttavia, perdono efficacia con l'età, accentuando l'accumulo di danno genomico.
2. **Logoramento telomerico –** in fase di replicazione del DNA eucariotico, le DNA polimerasi non sono in grado di completare la copiatura dei telomeri, le regioni terminali dei cromosomi. A seguito di diversi cicli di divisione cellulare i telomeri vanno perciò incontro a un accorciamento tale da indurre instabilità genomica e causare infine senescenza cellulare o apoptosi.
3. **Alterazioni epigenetiche –** esiste una larga varietà di modificazioni epigenetiche che contribuiscono all'invecchiamento, tra cui: alterazioni nei pattern di metilazione del DNA, anormalità nelle modifiche post-traduzionali delle proteine istoniche, rimodellamento cromatinico aberrante, disregolazione della funzione degli RNA non codificanti. Queste modifiche a carattere regolatore, in genere reversibili, hanno un effetto sull'espressione genica e sugli altri processi cellulari, determinando lo sviluppo e la progressione di diverse patologie umane correlate all'età, come cancro, neurodegenerazione, sindrome metabolica, malattie ossee. Parte degli enzimi che si occupano della generazione e del mantenimento dei pattern epigenetici sono le DNA metiltrasferasi, istone-acetilasi, deacetiasi, metilasi e demetilasi, insieme a complessi proteici implicati nel rimodellamento della cromatina e nella sintesi e maturazione dei non-coding RNA.
4. **Perdita di proteostasi –** la *proteostasi,* l'omeostasi delle proteine cellulari, può essere alterata a causa dell'aumentata produzione di proteine incomplete, erroneamente tradotte o ripiegate. Può derivare da diversi meccanismi, tra cui alterazioni ribosomiali, traduzione rallentata e disfunzione delle proteine chaperone, danno ossidativo. In aggiunta, diverse mutazioni proteiche sono alla base di altrettante patologie neurodegenerative legate all'età, come il Morbo di Alzheimer, o la Sclerosi Laterale Amiotrofica, in cui le proteine sono

intrinsecamente prone all'errato ripiegamento e all'aggregazione, saturando i meccanismi di riparazione, rimozione e turnover altrimenti necessari per il mantenimento dello stato di salute.

Il sistema della proteostasi va incontro al collasso quando i meccanismi di "controllo qualità" falliscono a causa della disfunzione della *unfolded protein response (UPR)* del reticolo endoplasmatico, quando la stabilizzazione delle proteine correttamente ripiegate è compromessa, oppure quando la degradazione proteica da parte del proteasoma o del lisosoma divengono insufficienti.

5. **Macroautofagia disfunzionale –** con *macroautofagia* si intende il sequestro di materiale citoplasmatico in vescicole a doppia membrana, gli **autofagosomi**, che successivamente si fondono con i lisosomi per la digestione del contenuto luminale. L'autofagia non è coinvolta unicamente nell'omeostasi proteica, ma anche di altre macromolecole non proteinacee come: DNA citosolico ectopico, vescicole lipidiche, glicogeno, interi organelli, tra cui i mitocondri malfunzionanti (*mitofagia)*, patogeni invasori. La progressiva disfunzione dell'autofagia associata all'invecchiamento costituisce uno dei più importanti meccanismi di un ridotto turnover degli organelli.
6. **Sensibilità ai nutrienti alterata –** con questa si intende una rete che comprende ormoni segnale, i recettori tirosin-chinasici con cui interagiscono e le cascate di segnali intracellulari che ne derivano.

   Un certo rilievo nel controllo dell'invecchiamento è posseduto dall'**asse somatotropo**, una cascata stimolante la crescita che presenta all'apice l'**ormone della crescita (o somatotropina, GH**), prodotto dall'ipofisi. Il GH agisce sul recettore del GH epatocitario per stimolare la secrezione degli ormoni IGF, in particolare **IGF1**, che promuove la crescita e lo sviluppo tramite IGF1R, stimolando segnali trofici attraverso l'attivazione della **via PI3K-AKT** e il network **MTORC1**. MTORC1 risponde a nutrienti come glucosio e amminoacidi e a stressori quali ipossia e bassi livelli energetici. Si tratta di una rete che regola l'attività cellulare, inclusa l'autofagia, la biogenesi di ribosomi e degli mRNA, e molti altri. In gioventù l'attività di questa rete di *signaling* promuove processi anabolici benefici, tuttavia, durante l'età adulta, essa acquisisce proprietà pro-invecchiamento.

7. **Disfunzione mitocondriale –** con l'invecchiamento, la funzione mitocondriale si deteriora per varie cause: accumulo di mutazioni nel DNA mitocondriale, perdita di proteostasi con destabilizzazione dei complessi della catena respiratoria, ridotto turnover mitocondriale e modifiche nelle dinamiche mitocondriali. Alcune conseguenze sono la produzione di ROS, la liberazione di mtDNA e, potenzialmente, permeabilizzazione della membrana mitocondriale.

   A causa di questi processi, si possono scatenare reazioni infiammatorie date dall'attivazione degli inflammasomi o di sensori citosolici del DNA, o si può verificare morte cellulare, causata dall'attivazione di caspasi, nucleasi e altri enzimi pro-apoptotici.

8. **Senescenza cellulare –** a livello cellulare a seguito di stress e danno, in condizioni fisiologiche, viene eseguita una pulizia delle strutture danneggiate e, se ciò non è sufficiente, la cellula danneggiata viene eliminata da parte delle cellule immunitarie e sostituita da una nuova cellula. Tuttavia, a seguito di danno cronico o con l'avanzare dell'età, la fase di pulizia viene a mancare, determinando un accumulo di cellule senescenti; al contempo viene progressivamente ridotto il numero di nuove cellule.

   Il principale risultato del processo di senescenza è un **arresto proliferativo stabile** mediato dall'attivazione dei soppressori tumorali TP53 e CDKN2A/p16.

   Le cellule senescenti si accumulano in diversi tessuti a diverse velocità, soprattutto fibroblasti, cellule endoteliali e cellule immunitarie, anche se tutti i tipi cellulari vi vanno incontro.

   I tipi di danno che causano **senescenza primaria** comprendono *signaling* oncogenico, danno genotossico, accorciamento critico dei telomeri, danno mitocondriale, infezione virale o batterica, danno ossidativo, squilibrio di nutrienti, stress meccanico. In aggiunta, **senescenza secondaria o paracrina** può essere indotta da mediatori extracellulari di infiammazione e fibrosi, come **CCL2, IL-1β, IL-6, IL-8 e TGFβ**.

   La senescenza è implicata in numerose patologie, tra cui fibrosi polmonare, malattie renali, steatosi epatica, sindrome metabolica (associata ad obesità), diabete di tipo I e II, aterosclerosi, Morbo di Alzheimer e Parkinson.

Il ruolo patogenico di questa condizione si può spiegare attraverso il **fenotipo secretorio associato a senescenza (SASP)**. Quest'ultimo è caratterizzato da una grande eterogeneità a seconda dal citotipo d'origine, e determina alterazioni a livello del microambiente attraverso la secrezione di vari fattori:

a. **Citochine e chemochine** da cui reclutamento e attivazione di cellule immunitarie;
b. **TGFβ** con soppressione del sistema immunitario;
c. **Fattori pro-fibroblastici (TGFβ, IL-11, PAI1)** responsabili di attivazione fibroblastica e deposizione di collagene;
d. **Metalloproteasi** e conseguente rimodellamento della matrice extracellulare;
e. **Fattori di crescita (EGF e PDGF) con** attivazione e proliferazione di cellule progenitrici;
f. **TGFβ, TNFα e IL-8** che inducono senescenza paracrina nelle cellule vicine.

In molte patologie, l'effetto complessivo netto del SASP è lo stimolo di **infiammazione cronica** e **fibrosi progressiva**.

9. **Consumo delle cellule staminali –** l'invecchiamento è associato a ridotto rinnovamento tissutale e inefficiente riparazione dei tessuti. Infatti, così come le cellule differenziate, anche le cellule staminali subiscono gli effetti già precedentemente descritti dell'invecchiamento.
10. **Comunicazione intercellulare alterata –** l'invecchiamento si associa a deficit nelle vie di segnale nervose, neuroendocrine e ormonali, tra cui anche le vie associate allo stimolo da insulina e IGF1.
11. **Infiammazione cronica – "inflammaging" –** la concentrazione di citochine infiammatorie e marker di infiammazione (come PCR) aumentano con l'invecchiamento attraverso un processo associato e interconnesso alle altre alterazioni precedentemente approfondite.

    Alla base dell'*inflammaging* si trovano diversi processi, tra cui cambiamenti del sistema immuniatario, che vede lo spostamento dei fenotipi verso forme proinfiammatorie, nonché perdita dell'efficienza delle difese immunitarie con l'aumento dei fenomeni infettivi; inoltre, iperespressione di proteine associate all'infiammazione, alterazioni dei ritmi naturali, specialmente quello circadiano, e disbiosi.

In particolare si verifica uno shift nella popolazione dei linfociti T, con:

1. Iperfunzione dei linfociti proinfiammatori TH1 e TH17;
2. Immunosorveglianza difettosa, a cui si associa riduzione dell'eliminazione di cellule infettate da virus, maligne o senescenti;
3. Perdita di tolleranza immunitaria verso il self, con un conseguente aumento di malattie autoimmuni;
4. Ridotto mantenimento e riparazione delle barriere biologiche.

12. **Disbiosi –**oltre al ruolo nei processi di digestione e assorbimento, protezione contro i patogeni e produzione di metaboliti essenziali, il microbiota invia segnali al sistema nervoso periferico e centrale, nonché a diversi organi a distanza, determinando nel complesso una funzione di grande importanza nel mantenimento della salute dell'individuo.

    Una volta stabilizzata la diversità della flora batterica nel corso dell'infanzia, questa rimane relativamente stabile nel corso dell'età adulta. Tuttavia, l'architettura e l'attività della comunità batterica va incontro ad alterazioni graduali nel corso dell'invecchiamento, determinando una riduzione della diversità delle varie specie presenti. [42]

2.3 Patologie e sindromi

Con l'età hanno luogo numerosi mutamenti fisiologici, e il rischio della popolazione anziana di sviluppare malattie croniche aumenta. La quota principale di disabilità e morte nella popolazione ultra-60enne è data dal progressivo deterioramento di **udito**, **vista** e **mobilità**; nonchè dalla comparsa di patologie quali: **demenza, vasculopatia, cardiopatia, ictus, malattie respiratorie croniche, diabete** e **artrosi**. Si tratta di difficoltà che non interessano unicamente i Paesi ad alto benessere economico: il peso di queste patologie sulla popolazione anziana è in genere molto maggiore nei Paesi in via di sviluppo. [43]

A. Declino nella capacità intrinseca

La **World Health Organisation** nel ***World report on ageing and health*** del 2016 definisce i concetti di **capacità intrinseca** e **abilità funzionale** della popolazione anziana come:

Capacità intrinseca: *l'insieme di tutte le capacità fisiche e mentali a cui l'individuo può attingere,* ossia *la combinazione delle capacità fisiche, mentali e psicologiche di un individuo.*

Abilità funzionale: *attributi legati all'età che permettono alla popolazione di essere e compiere ciò che ritiene più importante,* più semplicemente definibile come *la combinazione e interazione di capacità intrinseca e dell'ambiente in cui una persona vive.*

Il declino della capacità intrinseca è pressoché inevitabile con l'invecchiamento. Tuttavia, fornendo agli individui il necessario sostegno medico, infrastrutturale, strumentale e psicologico, ovvero inserendoli in un contesto ambientale favorevole, è possibile limitare la perdita dell'abilità funzionale e, di conseguenza, offrire a questi una migliore qualità di vita.

Diversi elementi della capacità intrinseca sono comunemente compromessi in età avanzata, come difficoltà di udito, vista, memoria, mobilità, svolgimento di attività quotidiane o di attività sociali. I segnali iniziali di queste alterazioni spesso non vengono identificati, impedendo la messa in atto rapida di piani per indurne il rallentamento o la regressione [44].

- **Perdita dell'udito** – condizione che, nonostante interessi moltissimi anziani, spesso non viene percepita o trattata. Ha tuttavia una grande rilevanza, in quanto compromette le comunicazioni, può contribuire all'isolamento sociale e alla perdita di autonomia, con associati ansia, depressione e declino delle funzioni cognitive. [44]

  La perdita di udito legata all'età viene definita **presbiacusia.** Essa è bilaterale e particolarmente marcata alle alte frequenze. È il risultato dell'invecchiamento cocleare, con contributo dell'esposizione a rumore ambientale e della predisposizione genetica. Nel mondo, più di 180 milioni di ultra-65enni presentano una perdita di udito tale da interferire con la normale comprensione del parlato. [43]
- **Riduzione dell'acuità visiva** – condizione comune nella vecchiaia che limita le performance fisiche e lo svolgimento delle attività quotidiane, aumentando il rischio di cadute e rendendo la guida rischiosa, riducendo l'accesso a informazioni, spostamenti, etc. [44]

  Comune con l'avanzare dell'età è la comparsa di **presbiopia,** così come la **cataratta e** la **degenerazione maculare,** la quale si presenta con alta prevalenza negli over-70 anni. [43]
- **Compromissione delle funzioni cognitive** – si tratta di un predittore molto importante di disabilità funzionale nell'anziano. Il MCI – Mild Cognitive

Impairment – è una condizione associata all'aumentato rischio di sviluppare demenza. [44]

La funzionalità cognitiva varia fortemente tra gli anziani e sembra essere correlata agli anni di educazione, allo stato socio-economico, allo stile di vita, alla presenza di malattie croniche e all'uso di farmaci. Questo declino di verifica in maniera eterogenea, con calo di funzioni diverse a velocità diverse. Si perde la capacità di svolgere efficientemente compiti che richiedono la spartizione dell'attenzione, ma non sembra ridurre la capacità di mantenere la concentrazione ed evitare di distrarsi. In particolare, si riduce la capacità di imparare e affinare compiti che comprendono la manipolazione attiva, la riorganizzazione, l'integrazione o l'anticipazione di diversi elementi mnemonici; non si riscontra grande associazione, al contempo, con perdita della memoria di informazioni fattuali, conoscenza di parole e concetti, memorie legate al passato personale, e memoria procedurale. Perciò, non tutte le funzioni cognitive si deteriorano con l'età. [43]

- **Riduzione della mobilità** – condizione riscontrata nel 39% della popolazione ultra-65enne. La perdita di massa e forza muscolare, la riduzione di flessibilità e di equilibrio possono, nell'insieme, compromettere la mobilità.
- **Malnutrizione** – l'invecchiamento è accompagnato da modifiche fisiologiche/patologiche e sociali che impattano negativamente lo stato nutrizionale e, conseguentemente, la capacità intrinseca. Si verificano infatti alterazioni sensoriali (come riduzione di gusto e olfatto), ridotta salute orale, stati di solitudine e depressione; tutte queste condizioni possono agire singolarmente o in combinazione. Dalla malnutrizione si innescano cambiamenti nella composizione corporea, con riduzione di peso, aumento della massa grassa e riduzione della massa magra. Difatti, è stato osservato come gli anziani che non introducono una quantità giornaliera adeguata di proteine presentano un rischio aumentato di sviluppare **sarcopenia**, **osteoporosi** e **risposta immunitaria deficitaria** [44]**.**
- **Sintomi depressivi –** considerati anche forme di depressione sottosoglia, si manifestano negli individui che presentano due o più sintomi di depressione presenti per la maggior parte o per tutto il tempo, per almeno due settimane, ma che comunque non soddisfano i criteri per la diagnosi di un disturbo

depressivo maggiore. È una condizione che interessa dal 6 al 10% di anziani nell'ambito delle cure primarie, il 30% in ambito ospedaliero o nelle residenze. [44]

B. Sindromi geriatriche

A mano a mano che un individuo invecchia, aumenta la probabilità che questo vada incontro a **multimorbilità,** definita dall'Istituto Superiore di Sanità come "presenza contemporanea di due o più patologie croniche nella stessa persona".

Una conseguenza della multimorbilità è lo sviluppo di condizioni di salute complesse e difficili da categorizzare: le **sindromi geriatriche.** Queste consistono in "condizioni di salute multifattoriali che si verificano quando gli effetti cumulati di disfunzioni in multipli sistemi rendono una persona anziana vulnerabile a situazioni difficili"; si tratta perciò del risultato di una serie di processi e alterazioni derivati da multipli fattori di rischio. Esse possono condurre allo sviluppo di nuovi fattori di rischio e ulteriori sindromi geriatriche, spingendo ad un progressivo declino che conduce al risultato finale di disabilità, dipendenza e morte. [45]

Alcune delle principali sindromi geriatriche sono:

- **Incontinenza urinaria –** condizione associata all'involontaria perdita di urine associata a urgenza o a sforzo. Si configura come forte predittore per la necessità di assistenza, e ha maggiore frequenza nel sesso femminile [43]. Non deriva unicamente dalla disfunzione del tratto urinario inferiore, ma anche da quella di mobilità, funzione cognitiva, cardiovascolare, neurologica, e dalla motivazione dell'individuo. È inoltre associata a lesioni da decubito, sepsi, insufficienza renale, infezioni del tratto urinario e aumentata mortalità. [44]
- **Cadute –** problema di grande impatto sulla popolazione anziana. Secondo un rapporto WHO del 2015, il 30% degli ultra-65enni e il 50% degli ultra-85enni vanno incontro a cadute almeno una volta all'anno. Spesso causano lesioni significative, come le fratture del bacino, specialmente nei soggetti affetti da ridotta densità ossea o osteoporosi [43]. Le cadute accidentali derivano da una combinazione di fattori estrinseci ambientali e di fattori intrinseci, ossia anormalità che contribuiscono al controllo posturale, legate in genere al sistema nervoso (sia centrali che periferiche/sensoriali) o al sistema muscolo-scheletrico. [44]

- **Lesioni da pressione –** lesioni localizzate della cute e/o dei tessuti sottostanti, con evoluzione necrotica, che compaiono solitamente in corrispondenza delle prominenze ossee, risultanti da pressione in combinazione o meno a forze da taglio che portano a danno ischemico del tessuto sottoposto alla pressione stessa. Sono fortemente legate alla qualità dell'assistenza e allo stato di salute del paziente [46]. Tipiche dei pazienti in regime di ricovero o comunque in condizione di allettamento.
- **Delirio,** o **stato confusionale acuto –** deterioramento acuto della funzione cognitiva e della capacità di attenzione, caratterizzato da fluttuazione temporale e associato ad alterazioni della coscienza, disturbi percettivi e disorientamento. È spesso legato all'esordio di una malattia organica, frequente nei pazienti geriatrici ospedalizzati, specialmente se fragili. [47]
- **Fragilità –** stato clinicamente riconoscibile di individui anziani con aumentata vulnerabilità, derivata dal declino delle riserve funzionali dai vari apparati, e tale da compromettere l'abilità di gestire gli stress acuti o le attività quotidiane. [48]

  Si tratta, essenzialmente, di una sindrome in cui si verificano 3 o più dei seguenti criteri: debolezza muscolare, misurata tramite il test dell'*handgrip*; andatura lenta misurata tramite test della camminata; bassi livelli di attività fisica; stanchezza autoriportata e perdita di peso non intenzionale. [48]

  Diversi definiscono la fragilità una condizione di "pre-disabilità", ossia un fattore di rischio per lo sviluppo della stessa. [49]

2.4 Disabilità e stato funzionale

Non è raro che, a seguito di un grosso declino dello stato di salute, gli anziani vadano incontro a perdite di autonomia e indipendenza. Queste risultano spesso tali da necessitare l'assistenza di terzi. Al fine di quantificare le necessità dei pazienti e pianificarne delle strategie di sostegno, sono stati introdotti in medicina metodi di valutazione della condizione di **disabilità** e dello **stato funzionale,** due domini fortemente associati tra loro.

La **disabilità** è uno stato di ridotto funzionamento associato a una malattia, un disordine, un infortunio o altre condizioni di salute, il quale nel contesto di vita dell'individuo viene percepito come una menomazione, una limitazione nello svolgere attività, o una restrizione alla partecipazione. [50]

Lo **stato funzionale** si riferisce all'abilità di una persona di svolgere le attività che sono richieste per vivere [51]. Esso viene valutato, per definire la presenza o meno di disabilità, attraverso il modello ***Activities of Daily Living*** **(ADL)**.

Il modello ADL ha origine negli Stati Uniti dopo la Seconda Guerra Mondiale per misurare lo stato funzionale nei pazienti affetti da cancro e in riabilitazione fisica. Essenzialmente, le **ADL** sono compiti elementari che permettono di vivere con un livello minimo di autonomia e indipendenza, includendo anche le attività giornaliere che vengono svolte per la cura di sé, l'attività lavorativa, la cura della casa e il tempo libero. [52]

Esistono due principali gruppi di ADL, distinti negli anni '60:

- **Activities of Daily Living (ADL)** – attività "basiche" di ogni giorno che hanno a che fare con la **cura di sé**, come lavarsi, vestirsi, occuparsi della propria igiene e del proprio aspetto, possedere il controllo volontario degli sfinteri, spostarsi da un punto all'altro. [52]
- **Instrumental Activities of Daily Living (IADL)** – attività "strumentali", come l'effettuazione di leggeri lavori di casa, preparazione del cibo, gestione dell'assunzione di farmaci, effettuazione di spese per cibo o articoli di abbigliamento, utilizzo del telefono e gestione delle finanze. [52]

2.5 Valutazione geriatrica multidimensionale

Come illustrato nei precedenti paragrafi, una delle caratteristiche principali dell'invecchiamento è la grande **eterogeneità** del fenomeno**,** legata ad un ampio spettro di capacità e funzioni legate all'interazione tra caratteristiche genetiche e biologiche, disabilità funzionali, stato cognitivo e stato di salute determinato da malattie in atto (croniche o acute), condizioni socio-economiche e relazionali che caratterizzano il vissuto della persona anziana. [41]

La **Valutazione Multidimensionale (VMD)** nasce dalla necessità di studiare e registrare, attraverso l'impiego di strumenti clinimetrici validati nei diversi setting di cura, molteplici dimensioni che caratterizzano la vita dei pazienti; al fine di definire **stato clinico, rischio clinico, abilità funzionali, capacità residue, risorse psicosociali** e i bisogni personali, per poter sviluppare un piano di cura e di assistenza appropriato e personalizzato. [41]

Le dimensioni che la VMD vuole valutare sono raggruppabili in 4 domini:

- **Salute fisica** (inclusa anamnesi, esame fisico, dati di laboratorio, lista dei problemi, indicatori specifici di malattia e pratiche di prevenzione).
- **Stato funzionale** (incluse le attività di vita quotidiana, le attività strumentali di vita quotidiana, ed altri parametri come la mobilità e la qualità di vita).
- **Salute psicologica** (inclusi stato **cognitivo** e **affettivo)**.
- **Parametri socio-ambientali** ovvero la rete sociale e i supporti ai bisogni, nonché sicurezza e adeguatezza dell'ambiente di vita. [41]

3. Disturbi cognitivi legati all'obesità e all'aging

3.1 Epidemiologia

Per una porzione significativa della popolazione l'invecchiamento è accompagnato al declino delle funzioni cognitive, fattore di rischio principale per lo sviluppo di disturbi neurodegenerativi. Nel 2015, il *World Alzheimer Report* ha stimato 46,8 milioni di casi di demenza, prevedendo un raddoppiamento della numerosità ogni 20 anni. [53]

Sembra che anche l'obesità, anch'essa condizione a crescente prevalenza nella popolazione mondiale, abbia un legame con lo sviluppo di disturbi cognitivi nell'anziano. Ad esempio, negli Stati Uniti, più di due terzi della popolazione di età maggiore ai 65 anni è sovrappeso o obesa [54]. Dati epidemiologici mostrano l'associazione tra grado di adiposità e disfunzione cognitiva nell'anziano [54].

Nel 2021, una revisione sistematica e metanalisi basata su 16 studi di coorte, coinvolgente più di 5 milioni di partecipanti ha determinato l'associazione tra elevata circonferenza della vita, la quale è indice di obesità viscerale, e sviluppo di compromissione cognitiva o demenza in individui con più di 65 anni d'età [55]. Ciò ad avvalorare, unitamente a numerosi altri studi, l'ipotesi che anche l'obesità e le sue comorbidità siano associate a ridotta performance cognitiva e decadimento cognitivo in età avanzata.

I processi sottostanti alla riduzione della funzionalità cognitiva nell' invecchiamento e nell'obesità sono numerosi e, come si esporrà nei successivi paragrafi, in parte sinergici.

3.2 Disturbi neurocognitivi dell'anziano

Mild Cognitive Impairment

Il Mild Cognitive Impairment (MCI) prevede alterazioni della memoria che eccedono i livelli del normale invecchiamento, ma non soddisfano i criteri per la diagnosi di demenza [56].

Nella quinta edizione dello Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), il MCI è classificato come **disturbo neurocognitivo minore**, definito come *modesto deficit in uno o più domini cognitivi (attenzione, funzioni esecutive, apprendimento*

e memoria, linguaggio, abilità percettivo-motorie, cognizione sociale) *tale da NON interferire con l'autonomia e l'indipendenza funzionale del paziente*, *che NON si manifesta esclusivamente nel contesto di delirium e NON è attribuibile ad altri disturbi mentali*. Talvolta è un precursore di demenza, tuttavia può derivare anche da altre patologie, alcune delle quali trattabili se diagnosticate precocemente.

La distinzione tra MCI e normale invecchiamento è complessa; richiede una valutazione cognitiva appropriata e un monitoraggio continuo.

Demenza

La demenza rientra nella classe dei **Disturbi Neurocognitivi Maggiori**, definiti dal DSM-V come condizioni in cui vi è *evidenza di significativo declino da un precedente livello di prestazione in un uno o più domini cognitivi che interferisce con l'indipendenza nelle attività quotidiane* (assistenza in ADL/IADL), *che non si verifica esclusivamente nel contesto di un delirium e non è spiegato da altro disturbo mentale* (es. depressione maggiore/schizofrenia).

La demenza è una sindrome eterogenea che può derivare da numerose patologie neurologiche e internistiche. Patologie neurodegenerative, danno vascolare, disturbi nutritivi e metabolici ne sono tra le principali cause. L'età, il profilo genetico e le malattie vascolari sistemiche sono i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo. [57]

È possibile classificare le forme di demenza in due categorie: le forme di tipo **neurodegenerativo** (es. Morbo di Alzheimer, demenza a corpi di Lewy, demenza da morbo di Parkinson), più comuni negli anziani, e **non-neurodegenerativo** (es. demenza vascolare, autoimmune, da cause infettive, da deficit vitaminico). [57]

- **Morbo di Alzheimer**

Il morbo di Alzheimer (AD) è una demenza di tipo **neurodegenerativo,** con un inizio insidioso e una progressiva compromissione delle funzioni cognitive, incluse memoria, comprensione, linguaggio, attenzione, ragionamento e giudizio**.** Si tratta della forma maggiormente prevalente di demenza, e interessa almeno i due terzi dei casi di demenza negli individui di 65 anni e oltre.
I sintomi possono variare in funzione della fase della patologia, a sua volta determinata dal livello di compromissione cognitiva e di disabilità sviluppato. Le fasi sono divise in presintomatica o preclinica, MCI, demenza (quest'ultima distinta in lieve, moderata e severa).

Il sintomo iniziale più comune è la perdita di **memoria episodica a breve termine**, seguita da un progressivo peggioramento unito alla comparsa di deficit in altri campi. Si possono sviluppare deficit funzionali anche già dalle prime fasi, con compromissione della capacità di svolgere le ADL.

Ai primi sintomi seguono disturbi del linguaggio e la compromissione delle capacità visuospaziali. Nella fase moderata-tardiva sono comuni sintomi come apatia, isolamento sociale, disinibizione, agitazione, psicosi, tendenza a vagare e perdersi. Infine, nelle fasi tardive, appare difficoltà nell'esecuzione di attività motorie, disfunzione olfattiva, disturbi del sonno, disturbi motori extrapiramidali come distonia e sintomi parkinsoniani, fino a comparsa di riflessi primitivi, incontinenza, e dipendenza totale.

L'AD è caratterizzato da una graduale e progressiva neurodegenerazione per morte neuronale, causata da accumulo extracellulare di aggregati di proteina amiloide. I primi danni avvengono solitamente a livello dell'ippocampo. I fattori di rischio sono molteplici: malattie cardiovascolari, obesità, diabete, depressione, malattia cerebrovascolare, fumo, età genitoriale elevata alla nascita, livelli aumentati di omocisteina, e fattori genetici come la presenza dell'allele APOE e4. La presenza di un parente di primo grado con AD aumenta il rischio dal 10 al 30%.

Nonostante la maggior parte dei casi siano di carattere sporadico, esistono anche forme genetiche familiari: forme autosomiche dominanti legate a mutazioni dei geni della proteina precursore dell'amiloide (APP), presenilina1 (PSEN1), Presenilina2 (PSEN2). Il gene APP è localizzato sul cromosoma 21: ciò significa che anche i pazienti affetti da Trisomia 21 presenteranno un rischio elevato di AD, data la copia di APP in più e, dunque, l'aumentata produzione di proteina precursore dell'amiloide [58].

La causa dell'insorgenza di AD non è ancora del tutto spiegata. L'ipotesi fisiopatologica più accreditata è l'**Ipotesi Amiloide,** secondo cui il peptide amiloide β (Aβ) derivato dalla proteina precursore dell'amiloide (APP) attraverso il clivaggio sequenziale da parte degli enzimi β-secretasi e γ-secretasi [58]. Dal clivaggio derivano frammenti composti da catene più o meno lunghe di amminoacidi, tra cui due che assumono un ruolo diretto nella patogenesi: i frammenti **Aβ40** e **Aβ42**. Tra le due, Aβ42 è la forma meno abbondante, altamente insolubile e prona all'aggregazione, e maggiormente neurotossica [59]. Dalla polimerizzazione di questi frammenti derivano le cosiddette **placche senili**, depositi extracellulari di

proteina β-amiloide (ovvero aggregati proteici costituiti prevalentemente da **Aβ42**) con effetto neurotossico. L'accumulo di placche più dense e livello di ippocampo, amigdala e corteccia cerebrale può stimolare astrociti e microglia, e causare danno ad assoni e dendriti [58].

Gli astrociti normalmente si occupano della risposta cellulare nei confronti di danno o degenerazione del tessuto cerebrale attraverso diversi meccanismi, tra cui l'internalizzazione e la degradazione di materiali di scarto. Nell'AD, a livello del parenchima e delle strutture microvascolari cerebrali, ha luogo un processo di attivazione degli astrociti causato dalla prossimità alle placche amiloidi. Questo processo, chiamato **astrogliosi,** è caratterizzato dall'aumentata espressione della ***proteina gliale fibrillare astrocitaria*** **(GFAP).** Gli astrociti attivati tentano di rimuovere il materiale amiloide, andando incontro però ad apoptosi e determinando a loro volta la formazione di ulteriori placche amiloidi GFAP positive. [60]

L'aggregazione extracellulare di proteina amiloide causa, a livello intraneuronale, l'iperfosforilazione della **proteina tau.** Questa normalmente funge da stabilizzatrice dei microtubuli assonali, essenziali per la funzione di trasporto. L'iperfosforilazione della proteina, tuttavia, ne causa l'aggregazione intracellulare, con la formazione degli **ammassi neurofibrillari (NFT)** [58]**.** La disfunzione nel processamento dei segnali e nella comunicazione interneuronale conseguente alla formazione degli NFT causa, infine, apoptosi neuronale [59].

Gli NFT appaiono inizialmente a livello ippocampale e successivamente si diffondono attraverso la corteccia cerebrale. [58]

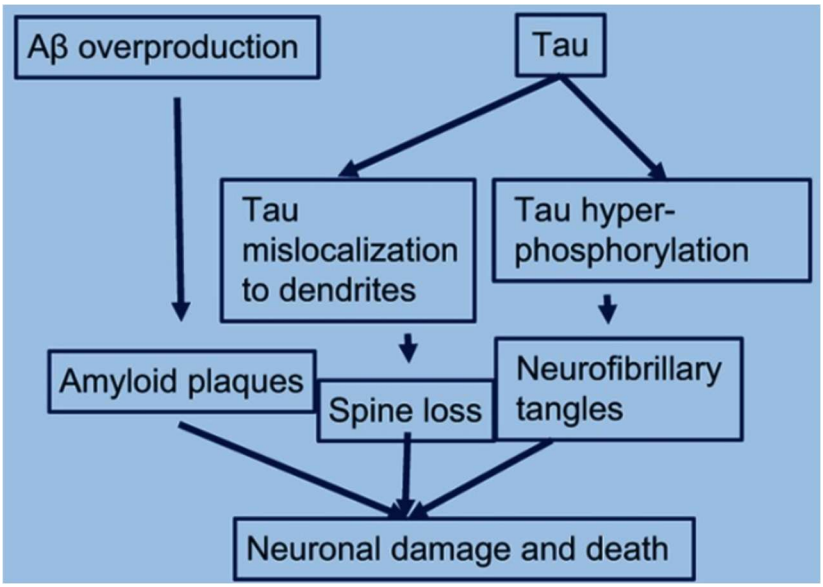


Figura 3: principali meccanismi di danno neuronale nell'AD [59]

L'iter diagnostico di un paziente con sospetto AD consiste in:

- Anamnesi familiare, farmacologica, patologica prossima e remota;
- Esame obiettivo neurologico;
- Valutazione dello stato funzionale tramite questionari ADL e IADL.
- Valutazione della funzionalità cognitiva tramite l'utilizzo di test appropriati, in genere Mini Mental State Evaluation (MMSE) oppure Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Le valutazioni neuropsicologiche sono il metodo più affidabile per la rilevazione di MCI negli stadi iniziali di AD.
- Analisi ematiche per escludere cause reversibili di demenza, in genere: emocromo completo, pannello metabolico completo, misurazione di TSH e vitamina B12 [58].
- In fase di approfondimento, biomarker ematici di AD, recentemente introdotti grazie allo sviluppo di nuove tecniche di misurazione: Neurofilament light protein (Nfl), marker di danno neuroassonale; Glial fibrillary acidic protein (GFAP), marker di attivazione astrocitica indotta da danno al tessuto cerebrale; p-tau181, isoforma della proteina tau, marker prognostico di decadimento cognitivo in soggetti con AD; livelli di Aβ42 e Aβ40; rapporto Aβ42/40, marker di progressione di patologia in pazienti MCI o con AD. [61]
- Tomografia computerizzata (TC) cerebrale, che nei pazienti affetti da AD mostra segni aspecifici come atrofia cerebrale e allargamento del terzo ventricolo. L'effettuazione di risonanza magnetica (RMN) può rivelare segni più specifici di AD, come atrofia della corteccia entorinale dell'ippocampo e atrofia della corteccia temporale mediale, o evidenziare alterazioni tipiche di altre patologie neurodegenerative. Per analisi più mirate e valutazioni funzionali delle aree cerebrali è possibile usufruire di FDG-PET, SPECT e functional-RMN.
- Puntura lombare con analisi del liquido cefalorachidiano, molto utile per le forme di AD in fase preclinica, con ricerca di biomarker specifici: il Aβ42, ridotta, proteina TAU fosforilata (p-tau) e total-tau (t-tau), elevate. [58]

■ **Demenza vascolare**

La demenza vascolare è la più comune demenza di tipo **non neurodegenerativo.** Colpisce prevalentemente gli anziani ultra-65enni. Solitamente lo sviluppo della patologia è associato alla presenza di fattori di rischio cardiovascolari come fumo,

ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fibrillazione atriale, obesità e sedentarietà, i quali determinano ischemia o emorragia cerebrale. Ne consegue un progressivo declino delle funzioni cognitive, in maniera indipendente da altre eventuali proteinopatie neurodegenerative sottostanti.

La determinazione di un preciso meccanismo patogenetico è complessa, dati i diversi tipi di malattia cerebrovascolare che possono manifestarsi in maniera concomitante e in siti multipli. Alcune forme di danno possono essere:

- L'aterosclerosi delle grandi arterie, spesso associata a fumo e iperlipidemia, che può causare infarti localizzati per occlusione o tromboembolismo.
- L'arteriolosclerosi, associata principalmente a ipertensione, la quale può causare malattia occlusiva delle piccole arterie che perfondono strutture profonde, causando infarti lacunari, emorragie e microsanguinamenti cerebrali.
- La variante di apolipoproteina APOEε4 e l'angiopatia amiloide cerebrale, in cui la proteina amiloide Aβ si accumula perlopiù nelle arterie e nei capillari della pia madre e della corteccia, causando emorragie lobari, microinfarti corticali e iperintensità della materia bianca.

L'iter diagnostico dovrebbe includere:

- Una determinazione dell'**anamnesi clinica e patologica**, focalizzandosi sulla ricerca e caratterizzazione dei fattori di rischio e patologie cardiopolmonari o vascolari presentati dal paziente, specialmente la storia di precedenti interventi cardiochirurgici o interventi per patologia vascolare periferica. L'esame del *fundus* oculare può rivelare segni di retinopatia ipertensiva. È importante, inoltre, ricercare eventuali familiarità per demenza di qualsiasi tipo.
- Una valutazione della **terapia farmacologica**;
- Una determinazione dello **stato funzionale del paziente** (ADL e IADL);
- La ricerca di **sintomi depressivi e ansiosi**, considerando che lo sviluppo di essi a mezz'età determina un aumentato rischio di demenza in età avanzata.
- Una **valutazione cognitiva**, con uso preferenziale di test MoCA rispetto al MMSE. La valutazione neuropsicologica è necessaria per distinguere la patologia dal morbo di Alzheimer sulla base del profilo neuropsicologico.

  Le caratteristiche del profilo cognitivo sono utili a differenziare la demenza vascolare dall'AD; infatti nella prima appaiono difficoltà soprattutto nelle

capacità esecutive o nell'attenzione, diversamente dall'AD dove predominano difficoltà nel campo della memoria e della ricerca delle parole.

- **Analisi ematiche** che includono emocromo e un pannello metabolico completo, con possibile inclusione dei livelli di vitamina B12 e omocisteina. Non sono stati identificati biomarker specifici della patologia.
- **Imaging**. La RMN è consigliata per la possibilità di sfruttare sequenze multiple e molte diverse orientazioni, le quali permettono di evidenziare la varietà di alterazioni che possono sottostare alla patologia. [62]

3.3 Valutazione cognitiva

In un anziano con decadimento cognitivo spesso è difficile distinguere la condizione di normalità da una forma iniziale di patologia. Il medico ha il compito di determinare l'eziologia e l'entità di questi disturbi, utilizzando l'ampia varietà di test e strumenti a disposizione.

La demenza e l'MCI, come da definizione del DSMV, sono definiti da decadimento cognitivo e/o comportamentale e dal grado con cui esso interferisce con le attività della vita quotidiana. Molte forme di demenza possono iniziare con sintomi atipici come alterazioni del sensorio, ad esempio riduzione dell'olfatto, e non venire diagnosticate fino ad ulteriori progressioni dei sintomi. [63]

È bene iniziare la valutazione effettuando un colloquio con il paziente e i familiari, per determinare non solo la sintomatologia riferita da paziente o da terzi, ma ricevere informazioni riguardo l'evoluzione di essa nel tempo, come inizio, durata e decorso.

Utile è, dunque, l'effettuazione di un'approfondita anamnesi patologica, familiare e farmacologica, nonchè una valutazione dello stato nutrizionale del paziente.

Si richiedono infatti informazioni riguardo l'anamnesi familiare di demenza, o altre patologie; si approfondisce lo sviluppo evolutivo e il livello di educazione del paziente, condizioni socio-ambientali ed economiche, attività lavorativa svolta, stile di vita, livello di integrazione familiare o sociale, nell'insieme fattori sui quali si calcolerà la **riserva cognitiva** del paziente, su cui si basa la correzione dei risultati nei test che verranno somministrati.

Data l'importanza dello stato funzionale nella distinzione tra MCI e demenza e nella valutazione dell'anziano, si somministrano questionari che approfondiscono la capacità di svolgere le attività quotidiane basiche e strumentali (ADL e IADL), ponendo particolare attenzione ai casi in cui le limitazioni non sembrano derivare da patologie non neurologiche come artrosi, BPCO, etc.

È bene tenere conto di altri eventuali fattori confondenti, come cause di compromissione cognitiva secondarie a condizioni quali malnutrizione, altre patologie o terapie farmacologiche.

Diversi farmaci possono interferire con le funzioni cognitive o sulla vigilanza dell'anziano: ad esempio farmaci anticolinergici, antidepressivi e antipsicotici, antistaminici, ansiolitici, oppiacei [64].

Forme di demenza o MCI anche reversibili possono essere indotte da condizioni come ipossia, deficit vitaminici, patologie come squilibri elettrolitici, ipotiroidismo, anemia, patologie epatiche, scompenso cardiaco, diabete mellito, e diverse altre. È perciò utile completare i dati anamnestici con **analisi ematiche** e/o **strumentali** volte alla diagnosi differenziale.

Nell'anziano è molto importante la sovrapposizione tra deterioramento cognitivo, *delirium,* o depressione. Con il termine *pseudodemenza* si definisce la condizione medica in cui la depressione si manifesta clinicamente con un importante decadimento cognitivo, al punto da essere confusa con una demenza. È potenzialmente reversibile, per cui molto importante da diagnosticare. Il significato dell'associazione tra depressione e demenza rimane, tuttavia, incerto: si è osservato come la depressione possa in realtà costituire una fase prodromica del deterioramento cognitivo. Esistono, in ogni caso, diverse scale utili alla determinazione dello stato depressivo/ansioso del paziente anziano. [64]

Eseguite le opportune valutazioni, è bene proseguire con la valutazione cognitiva propriamente detta. La **performance cognitiva** consiste nella capacità di utilizzare le conoscenze acquisite attraverso processi mentale, e si esprime in una serie di azioni volontarie e involontarie [64].

Essa viene studiata tramite l'utilizzo di test standardizzati di carattere oggettivo, che misurano **capacità di attenzione, linguaggio, percezione visuospaziale, memoria episodica e funzioni esecutive**. Ciascuno di questi domini permette di

ipotizzare i circuiti cerebrali compromessi e come questi vengono alterati dalla patologia neurologica. I punteggi ottenuti, infatti, vengono messi in relazione allo standard (per età, livello di educazione ed altri parametri demografici), in modo da quantificare la divergenza rispetto ai soggetti sani. Se presente, il deficit funzionale sarebbe dunque indicativo di compromissione di una specifica struttura anatomica, e quindi riconducibile a una precisa patologia (come già accennato nel precedente paragrafo sulla demenza vascolare). [63]

Tra i test di screening proposti per la valutazione dello stato cognitivo, il più usato è il **Mini Mental State Examination (MMSE). Si tratta di** un test costituito da 5 item divisi in 11 sezioni, il punteggio totale varia da 0 a 30. Ad esso vanno applicati fattori correttivi basati su età e scolarità. Il punteggio minimo per la condizione di normalità corrisponde a 24/30 [64]. Spesso ad esso si associa un test complementare, il **Clock drawing test,** utile ad approfondire le funzioni visuospaziali ed esecutive [64].

Correzione del punteggio del MMSE secondo Magni e coll. 1996

Età	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89
Anni di scuola					
0-4	+0,4	+0,7	+1,0	+1,5	+2,2
5-7	-1,1	-0,7	-0,3	+0,4	+1,4
8-12	-2,0	-1,6	-1,0	-0,3	+0,8
13-17	-2,8	-2,3	-1,7	-0,9	+0,3

Figura 4: da [64]

Il **Montreal Cognitive Assessment (MOCA)** è un altro test di screening molto usato, in particolare per le forme di decadimento cognitivo di tipo lieve [64].

Per tracciare il **profilo neuropsicologico** di un paziente, ossia per effettuare una valutazione più approfondita delle funzioni cognitive nei diversi domini, vengono utilizzati test specifici. Alcuni esempi sono elencati di seguito:

MEMORIA	*Digit Span (M. di lavoro)*
	Test di Rey (M. semantica)
	Raccontino di Babcock (M. episodica)
RAGIONAMENTO LOGICO	*Matrici progressive di Raven*
PRODUZIONE LINGUAGGIO SEMANTICO	*Fluidità verbale (per lettera e categoria)*
FUNZIONI ESECUTIVE	*Trail making test (parte A e B)* *Clock drawing test*
ATTENZIONE	*Trail making test – parte A*
ABILITA' VISUO-SPAZIALI	*Clock drawing test*
LINGUAGGIO-COMPRENSIONE	*Token test (test dei gettoni)*
DISFUNZIONE FRONTALE	*Frontal Assessment Battery*

Figura 5: esempi di test utilizzati nella valutazione cognitiva geriatrica [64]

3.4 Fisiopatologia

I processi alla base del decadimento cognitivo nell'anziano affetto da obesità sono numerosi e non ancora univocamente determinati.

Meccanismi microvascolari

A. Disfunzione endoteliale e disaccoppiamento neurovascolare

Una delle funzioni dell'endotelio microvascolare cerebrale è la produzione di ossido nitrico (NO), molecola con effetto vasodilatatore coinvolta nel mantenimento del flusso ematico cerebrale.

La disfunzione endoteliale associata a obesità e invecchiamento causa ridotta biodisponibilità di NO, a cui consegue ipoperfusione cerebrale. In particolare, NO è fondamentale per lo svolgimento delle risposte di **accoppiamento neurovascolare (NVC)**, processo anche chiamato "**iperemia funzionale**", un meccanismo omeostatico vitale, coinvolto nell'aggiustamento continuo del flusso ematico regionale alle richieste energetiche neuronali nelle fasi di aumentata attività. Essa non solo garantisce una fornitura adeguata di ossigeno e glucosio a neuroni e astrociti, ma permette la pulizia dei metaboliti di scarto delle attività neuronali. Al malfunzionamento del NVC, chiamato anche **disaccoppiamento**

neurovascolare, segue ipossia (fino anche all'ischemia) e ridotto sostegno metabolico del tessuto cerebrale, processo predisponente al declino cognitivo. [65]

Uno dei meccanismi che contribuiscono alla disfunzione endoteliale nell'invecchiamento e nell'obesità è lo stress ossidativo. Entrambi i fenomeni sono associati all'aumentata produzione mitocondriale di anione superossido, il quale può reagire con NO e produrre perossinitrite, riducendo ulteriormente la biodisponibilità di NO. Il ***Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)*** è un fattore di trascrizione che regola l'espressione di geni antinfiammatori e anti-ossidativi nei vasi. Studi dimostrano che l'invecchiamento è associato alla compromissione del *signaling* di Nrf2, provocando una maggiore sensibilità vascolare al danno da stress ossidativo. [65]

B. Rarefazione microvascolare

La rarefazione microvascolare, corrispondente a una diminuzione della densità capillare, contribuisce alla compromissione della funzione cognitiva attraverso una riduzione del flusso ematico cerebrale.

Nel paziente obeso questo processo si verifica in maniera particolare nella corteccia e a livello dell'ippocampo. È esacerbato dall'invecchiamento, ma potenzialmente anche da complicanze associate all'obesità, ad esempio l'ipertensione. I meccanismi alla base possono includere ridotta biodisponibilità di NO, perdita di periciti, aumentata apoptosi endoteliale, ridotta sintesi di fattori pro-angiogenici. [65]

C. Danno alla barriera ematoencefalica

La barriera emato-encefalica (BEE) è una struttura specializzata del sistema nervoso centrale (SNC), formata da cellule endoteliali di microvasi cerebrali, periciti, estroflessioni di astrociti e membrana basale. Essa svolge un ruolo fondamentale per una corretta funzione neuronale, mantenendo l'omeostasi del SNC e facilitando il trasporto di nutrienti, regolando il bilancio ionico e prevenendo l'ingresso nel parenchima cerebrale di fattori sierici. La permeabilizzazione della BEE è associata a disfunzione cognitiva in diverse patologie, come AD, diabete mellito, ictus e trauma cerebrale.

Una delle principali conseguenze del danno di barriera è, come accennato, la penetrazione di componenti plasmatici nel parenchima cerebrale, incluse IgG,

trombina e fibrinogeno, che promuovono la neuroinfiammazione attraverso l'attivazione di cellule immunitarie, specialmente microglia, e la conseguente produzione di citochine proinfiammatorie, chemochine e specie reattive dell'ossigeno.

Invecchiamento e obesità promuovono in modo sinergico la disfunzione della BEE. I meccanismi sono vari, es.: alterando l'espressione delle proteine delle giunzioni occludenti e aderenti, viene compromessa l'integrità della funzione di filtro; mentre tramite la disfunzione mitocondriale viene alterato il metabolismo energetico delle cellule componenti la BEE stessa, caratterizzate da un'alta richiesta di energia [65].

Effetti del tessuto adiposo

A. Neuroinfiammazione

Neuroinfiammazione è un termine usato per descrivere un insieme di risposte neurotossiche e neuroprotettive determinate nel SNC da parte delle cellule gliali; un meccanismo di difesa associato alla neutralizzazione di insulti, alla distruzione di cellule danneggiate e alla riparazione di strutture cerebrali e della loro funzione. In forma acuta si tratta di un processo fisiologico, protettivo e autolimitante, ma la persistenza di stimoli dannosi causa la comparsa di **neuroinfiammazione cronica**, processo ad effetto nocivo e predisponente alla neurodegenerazione. L'infiammazione può influenzare l'omeostasi neuronale tramite la modulazione di meccanismi intracellulari come lo stress ossidativo e lo stress del reticolo endoplasmatico (come già trattato nel paragrafo 1.1.4). [60]

Le cellule gliali maggiormente coinvolte sono gli **astrociti**. I fattori proinfiammatori rilasciati da queste cellule e i DAMPs liberati dai tessuti a seguito di danno stimolano ulteriormente il processo infiammatorio, creando un circolo vizioso in cui l'infiammazione si autosostiene e autopropaga, causando il danno dei tessuti locali. [60]

Il tessuto adiposo produce e rilascia un grande numero di composti attivi ad azione proinfiammatoria: acidi grassi liberi (FFAs), citochine, chemochine, adipochine come leptina e resistina. [65]

I **FFAs** liberati in eccesso in circolo hanno la capacità di attivare l'immunità innata e di indurre lipotossicità nelle cellule del SNC [66].

I mediatori di infiammazione circolanti, specialmente citochine come **IL6, TNFα, IL1β e IL1α,** possono attraversare selettivamente la BEE sfruttando sistemi di trasporto attivo e attivare le cellule gliali residenti nel parenchima cerebrale, stimolando neuroinfiammazione e declino delle funzioni cognitive. [65]

La **leptina** viene secreta in proporzione alla massa di tessuto adiposo. Il recettore per la leptina (LepR) è stato riscontrato anche a livello delle cellule endoteliali, e sono stati identificati meccanismi di trasporto mediati dal LepR a livello della BEE, suggerendo che la leptina possa agire anche a livello del microcircolo cerebrale. La leptina aumenta la produzione di **endotelina-1** a livello delle cellule endoteliali, stimola la produzione di molecole di adesione e induce stress ossidativo, favorendo neuroinfiammazione e danno tissutale [65].

B. Resistenza insulinica

L'insulina ha un ruolo chiave nel sistema nervoso centrale, e può essere prodotta anche da cellule neuronali e cellule gliali. Nel SNC l'insulina modula le pathway PI3K/AKT e MAPK/Ras, fortemente coinvolte nella regolazione della sopravvivenza neuronale, nella neuroplasticità e nell'uptake del glucosio. Inoltre, essa ha un ruolo nella modulazione dell'espressione di acido N-metil-D-aspartico, agonista del recettore NMDA sulla membrana delle cellule nervose, nell'induzione di potenziamento a lungo termine (LTP) del segnale nervoso e nella modulazione dei livelli di acetilcolina e norepinefrina. Per queste ragioni l'**insulino-resistenza (IR)** contribuisce alla neurodegenerazione, impattando funzioni come memoria e capacità di apprendimento.

La riduzione nella performance cognitiva sembra dunque derivare anche dal ridotto *binding* dell'insulina ai suoi recettori cerebrali, che sembrano essere perlopiù situati nelle sinapsi di aree cerebrali connesse alla **creazione delle memorie**. L'IR della corteccia cerebrale in pazienti obesi, inoltre, può contribuire a una ridotta performance nei compiti di memoria episodica.

L'IR correlata a obesità o al diabete mellito di tipo 2 può compromettere almeno due meccanismi diversi: il trasporto dell'insulina attraverso la BEE e difetti intra-neuronali nella cascata di segnale insulinica.

In aggiunta, l'IR indotta da obesità causa la perdita della funzione inibitoria dei fattori di trascrizione FoxO, che normalmente modulano il metabolismo cellulare e l'autofagia, l'aumento della formazione e della deposizione di proteina β-amiloide (Aβ) e di proteina tau e la riduzione della plasticità sinaptica, determinando una

predisposizione alla disfunzione cognitiva, oltre che ad altre alterazioni che influenzano l'umore e la memoria [66].

Disbiosi e alterazione dell'asse cervello-intestino

Sia l'invecchiamento che l'obesità sono associati a disbiosi, in particolare ad aumentati livelli di batteri Firmicutes e ridotti livelli di Bacteroides. La disbiosi favorisce l'infiammazione sistemica e il danno della BEE, e determina una riduzione nella produzione degli acidi grassi a catena corta, i quali normalmente hanno azione antinfiammatoria e immunomodulatrice. In particolare, il butirrato di sodio sembra abbia ruolo nel miglioramento della funzione cognitiva aumentando i livelli di *brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*)* nel cervello [65].

L'aumentata permeabilità delle barriere intestinale ed ematoencefalica fa sì che il lipopolisaccaride (LPS) prodotto in eccesso a per disbiosi possa entrare in circolo e successivamente attraversare la BEE, causando attivazione della microglia. Inoltre, è stato dimostrato che LPS può stimolare l'aggregazione delle proteine Aβ e tau. [66]

Meccanismi legati alla senescenza cellulare

L'obesità aumenta l'espressione di marker di senescenza nella circolazione cerebrale dei topi modello, effetto esacerbato dalla deplezione genetica di Nrf2. Infatti, il deficit di Nrf2 accelera l'induzione di senescenza e l'infiammazione nell'ippocampo. La senescenza sembra, dunque, avere un ruolo potenziale nell'accelerazione del processo di invecchiamento cerebrale, specialmente nella patogenesi della demenza vascolare. [65]

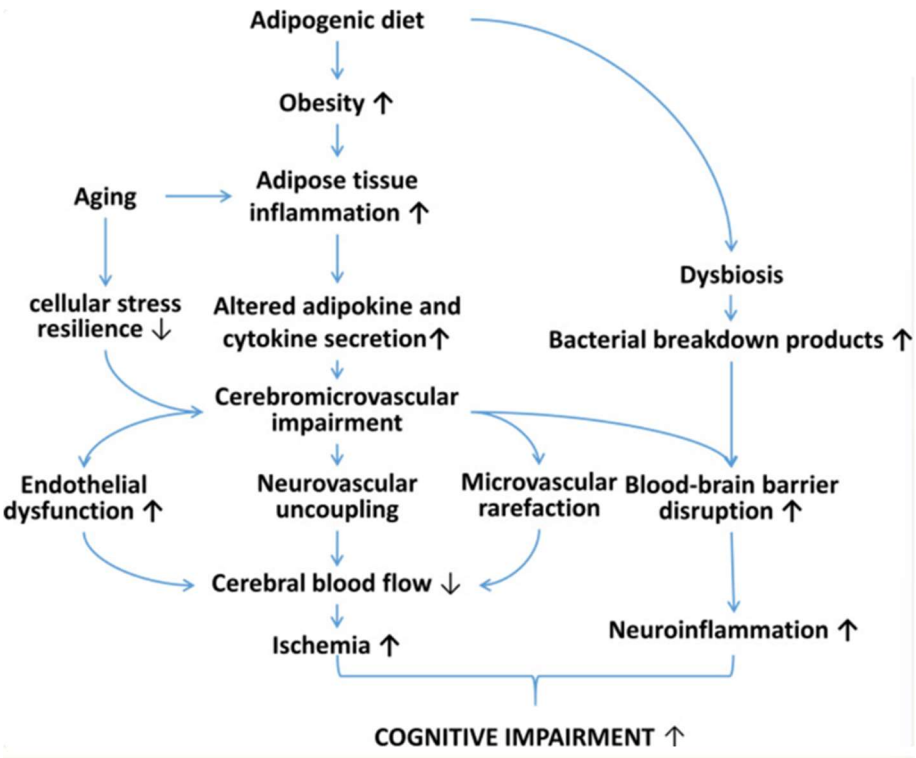


Figura 6: fisiopatologia della demenza vascolare [65]

3.5 Obesità e alterazioni strutturali encefaliche

Studi di imaging cerebrale suggeriscono un legame tra obesità e **atrofia cerebrale**, indipendentemente dall'età o da concomitanti morbosità. In particolare, è stata osservata un'associazione tra elevato BMI e atrofia della materia grigia di **corteccia temporale, frontale e occipitale, ippocampo, talamo e mesencefalo**, insieme ad una generale ridotta integrità della materia bianca. Un grado di atrofia della materia bianca è stato riscontrato specialmente in individui affetti da obesità e di mezza età, i quali mostravano un aumento di 10 anni dell'età cerebrale [67].

3.6 Invecchiamento, obesità e alterazioni nei domini cognitivi

Nelle misure di screening neuropsicologico degli individui con obesità si sono riscontrate **fluenza verbale e memoria** particolarmente ridotte, accompagnate a performance generalmente poco brillanti nei test [53].

In particolare, i risultati sia nei test di fluenza fonemica, che nei test di fluenza per categorie semantiche si sono abbassati in relazione all'aumento del BMI.

Ancora, al crescere degli indici di obesità, si sono rilevati peggiori risultati nei test di **memoria visiva**. Inoltre, gli individui obesi dimostrano riduzione della **memoria di lavoro** legata ad attività coinvolgenti la corteccia parietale destra [53].

In uno studio condotto nel 2017 è stata evidenziata un'alterata funzionalità nelle aree corticali coinvolte nella **memoria episodica** (ippocampo, giro angolare e corteccia prefrontale dorsolaterale) in associazione ad obesità e resistenza insulinica [68].

In uno studio prospettico, si è calcolato il BMI dei partecipanti nelle diverse fasi della vita adulta, suddivisa in *prima età adulta*, *prima mezza età* e *tarda mezza età*. Una volta eseguite le dovute correzioni per età, sesso ed educazione, l'obesità e la durata della stessa nel corso della vita adulta è stata correlata a peggiore performance nel **MMSE**, nel **ragionamento induttivo** e nella **fluenza verbale fonemica e semantica** [69].

SCOPO DELLA TESI

Negli anni, la ricerca di una correlazione tra l'obesità e l'accentuazione del deterioramento cognitivo nell'anziano è stata indagata in numerosi studi scientifici. Questi sembrano, ad oggi, avere raccolto dati sufficienti a poter sostenere tale rapporto causale. Il legame tra obesità e peggioramento dello stato funzionale è invece associato alle numerose limitazioni nello svolgimento delle normali attività poste dalla condizione stessa e dalle comorbidità ad essa associate.

Lo scopo della tesi è l'approfondimento e la quantificazione dell'impatto dell'obesità sull'autonomia individuale e sulla cognizione in soggetti di età avanzata. Lo studio verrà portato a termine effettuando una valutazione geriatrica multidimensionale sulla quale verrà basato un confronto tra individui con obesità e soggetti sani, attraverso sfruttamento di misurazioni antropometriche e della composizione corporea, somministrazione di questionari valutativi e ricerca plasmatica di biomarker predittivi di decadimento cognitivo quali proteina amiloide, proteina tau, biomarker di danno neuronale e attivazione astrocitaria come GFAP e Nlf.

MATERIALI E METODI

1. Disegno dello studio

Lo studio condotto è di carattere trasversale retrospettivo. Sono stati valutati 40 soggetti, di cui 14 pazienti affetti da obesità seguiti dal Centro per lo Studio e il Trattamento Integrato dell'Obesità (Ce.S.T.I.O) dell'Università degli Studi di Padova, e 26 controlli sani.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
▪ Pazienti con diagnosi confermata di obesità, soggetti di pari età non affetti da precedenti patologie. ▪ Età compresa tra 65 e 90 anni; ▪ Capacità di eseguire le prove di forza e performance fisica.	▪ Rifiuto del paziente di partecipare allo studio ▪ Presenza di moderati/severi problemi psichiatrici

2. Valutazione dei pazienti e creazione del database

I dati sono stati raccolti per prelievo ematico e successiva visita ambulatoriale geriatrica specialistica. Per ciascun soggetto è stata compilata una scheda di raccolta dati, i quali sono stati successivamente informatizzati ed analizzati.

I pazienti sono stati sottoposti a una serie di valutazioni:

1. **Raccolta anamnestica completa** - anamnesi patologica remota, anamnesi sociale e lavorativa, anamnesi farmacologica.
2. **Comorbidità e indice di comorbidità**: compilazione della **Cumulative Illness Rating scale (CIRS)**. Questa suddivide le comorbidità in 13 categorie di malattia, ciascuna correlata ad un apparato/regione corporea. La gravità di ognuna è stata valutata con un punteggio da 1 a 5. Si è successivamente calcolato l'**Indice di comorbidità (CI)**, che rappresenta il numero delle categorie nelle quali si ottiene un punteggio superiore o uguale a 3 (escludendo la categoria patologie psichiatriche/comportamentali). [70]
3. **Valutazioni antropometriche** – misurazione diretta di peso, altezza, BMI, altezza al ginocchio, circonferenza di petto, vita, coscia e braccio.
4. **Composizione corporea** – misurazione della massa grassa totale (*Total fat mass, TFM*), massa magra totale (*Lean body mass, LBM*), contenuto minerale osseo (*Bone Mineral Content, BMC*), del rapporto LBM/altezza^2, dell'indice

di massa grassa (*Fat Mass Index, FMI*), ovvero il rapporto TFM/ altezza^2, e infine massa magra appendicolare (*Appendicular Lean Mass, ALM*), ossia la massa magra degli arti.

Questi valori sono stati misurati attraverso *Dual Energy X-ray Absorption* (DEXA), uno strumento non invasivo che sfrutta raggi X a basso dosaggio.

5. **Valutazione funzionale e disabilità** – somministrazione di questionari per la valutazione dell'autonomia in:
   a. **Attività della vita quotidiana o Activities of Daily Living (ADL)**, i compiti di base che riguardano la propria igiene, alimentazione, continenza e mobilità. [71]
   b. **Attività strumentali della vita quotidiana o Instrumental Activities of Daily Living (IADL)**, attività complesse necessarie al mantenimento della propria indipendenza. [72]

   I questionari corrispondono a due elenchi di attività in cui in base alla capacità funzionale del paziente viene assegnato un punteggio. Il punteggio massimo per le ADL corrisponde a 6, con cutoff per una compromissione moderata = 4, per le IADL il punteggio massimo è 8.
6. **Valutazione nutrizionale** – uso del **Mini-Nutritional Assessment (MNA).** Questionario a punteggio composto da valutazione antropometrica, valutazione generale, valutazione delle abitudini alimentari e autovalutazione. Un punteggio ≥24 indica un soggetto ben nutrito, da 23.5 a 17 a rischio di malnutrizione, <17 malnutrito. [73]
7. **Valutazione della performance fisica** - esecuzione dei seguenti test:
   a. **Short Physical Performance Battery (SPPB)** – test volto alla misurazione della funzionalità degli arti inferiori dell'anziano. Si compone di:
      - **Test di equilibrio statico**: mantenimento della posizione eretta a piedi paralleli, poi in semi-tandem, poi in tandem. Ciascuna posizione deve essere mantenuta per 10 secondi.
      - **Gait speed test** - Test di velocità del cammino a 4m, 2 ripetizioni. Una velocità <0.8m/s può essere indicativa di sarcopenia severa.
      - **Sit to stand test** – tempo impiegato dal paziente per alzarsi e sedersi su una sedia 5 volte. Il cutoff suggerito per una normale performance normale è un tempo >15 secondi.

Ogni test è valutato con un punteggio da 0 a 4. Il punteggio massimo del SPPB corrisponde a 12 punti, e valori ≤8 sono indicativi di ridotta performance fisica. [74]

	PUNTEGGIO				
	0	1	2	3	4
EQUILIBRIO Prova	Piedi paralleli <10 sec	Semitandem 0-9 sec	Tandem 0-2 sec	Tandem 3-9 sec	Tandem 10 sec
CAMMINO					
Tempo 4 metri	Incapace	> 5.7 sec	4.1-5.6 sec	3.2-4.0 sec	< 3.1 sec
SIT - STAND					
5 volte/tempo	Incapace	> 16.7 sec	13.7-16.6 sec	11.2-13.6 sec	≤ 11.1 sec

b. **6-minute walking test (6-MWT)** – misurazione della distanza percorsa camminando ad andatura normale per 6 minuti lungo un corridoio a superficie di marcia rigida. Negli individui sani, la distanza media corrisponde a 400-700 metri. [75]

c. **Handgrip test** – misurazione della forza della presa tramite dinamometro, usato per valutare la forza muscolare complessiva, in quanto la forza della presa correla con la forza di altre regioni corporee. Il cutoff suggerito è 27 kg e 16 kg per uomini e donne rispettivamente. [76]

8. **Valutazione cognitiva**. Basata sull'utilizzo di:

a. **Mini Mental State Examination (MMSE)** – screening cognitivo che indaga orientamento nel tempo e nello spazio, memoria, calcolo, attenzione, rievocazione, linguaggio, prassia costruttiva. Il punteggio massimo è di 30 punti. Il punteggio soglia per la normalità è uguale a 24/30, ma vi possono essere applicati fattori di correzione legati a età e scolarità (indicati nella tabella sottostante). [77]

****Coefficienti di aggiustamento del MMSE per classi di età ed educazione nella popolazione italiana.**

Intervallo di età	**65 - 69**	**70 -74**	**75 – 79**	**80 – 84**	**85 – 89**
Anni di Scolarizzazione					
0 – 4 anni	**+0,4**	**+0,7**	**+1,0**	**+1,5**	**+2,2**
5 – 7 anni	-1,1	-0,7	-0,3	+0,4	+1,4
8 – 12 anni	**-2,0**	**-1,6**	**-1,0**	**-0,3**	**+0,8**
13 – 17 anni	-2,8	-2,3	-1,7	-0,9	+0,3

Il coefficiente va aggiunto (o sottratto) al punteggio grezzo del MMSE per ottenere il punteggio aggiustato.

Figura 7: Fonte [77]

b. **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)** – screening cognitivo che valuta skill visuospaziali, attenzione, linguaggio, ragionamento astratto, richiamo differito, orientamento, funzioni esecutive e astrazione. Copre più domini del MMSE e ha maggiori sensibilità e specificità. Il punteggio massimo è di 30 punti. [78]

c. **Cognitive Reserve Index (CRI-q)** – questionario volto a determinare il livello di riserva cognitiva acquisito dal paziente nel corso della vita, valutando fattori come età, percorso scolastico, tipo di lavoro, attività del tempo libero. [79] Sulla base dei punteggi, la riserva cognitiva dei pazienti è stata valutata sulla base della seguente scala:

☐	☐	☐	☐	☐
basso	medio-basso	medio	medio-alto	alto
≤ 70	70 : 84	85 : 114	115 : 130	≥ 130

d. **Geriatric Depression Scale (GDS)**, forma breve – test di screening per determinare la presenza di depressione in soggetti anziani. È costituita da una serie di domande a risposta sì/no riguardanti lo stato d'animo del paziente. A ognuna di esse viene assegnato un punteggio.
Con 3±2 punti, lo stato è normale; 7±3 punti, il paziente risulta lievemente depresso; con 12±2 punti, il paziente è molto depresso.

e. **Beck Depression Inventory II (BDI-II)** – misurazione di sintomi di depressione e della loro severità in individui ≥13 anni. Composto da 21 item a scelta multipla. Si ottiene un punteggio in un range tra 0 e 63. Uno score compreso tra 0-13 corrisponde a leggera depressione, 14-19 a depressione moderata, 20-28 a depressione severa. [80]

f. **STAI Y1 e Y2** per l'assessment dell'ansia.
Le istruzioni sono diverse per le due scale. Nella scala STAIY1 il soggetto indica su una scala a quattro punti (1=nulla, 2=un po', 3=abbastanza, 4=moltissimo) lo stato di ansia nel momento della compilazione (*ansia di stato*). Nella scala STAI-Y2 si richiede al soggetto di indicare su una scala a quattro punti (1=quasi mai, 2=qualche volta, 3=spesso, 4=quasi sempre) lo stato di ansia abituale (*ansia di tratto*). [81]

g. **Starkstein Apathy Scale** - valutazione dei livelli di apatia. Questionario di 14 item. Lo score finale si ottiene dalla somma dei

punteggi delle singole risposte. Più il risultato è alto, maggiori sono i livelli di apatia. Il punteggio di 14 è stato usato come cutoff. [82]

9. **Test neuropsicologici mirati**
   a. **Test delle fluenze verbali** – valutazione della capacità di evocazione del linguaggio. Si compone di tre test:
      - **Test di fluenza fonemica** – si richiede al soggetto di produrre in tre prove, ciascuna di 60 secondi, più parole possibile con determinate iniziali: prima "A", poi "F", poi "S".
      - **Test di fluenza semantica** – si richiede al soggetto di produrre una quantità maggiore possibile di parole che appartengono alle categorie "colori", "animali" e "frutti" in tre prove, anche queste di 60 secondi ciascuna.
      - **Test di fluenza alternata semantico/fonemica –** test che esplora le capacità di *shifting*, ossia dell'abilità di un individuo nello spostarsi in maniera flessibile tra due diversi sottocompiti o tra item diversi della stessa attività. Si richiede di alternare parole che iniziano con una particolare lettera a parole che appartengono ad una particolare categoria, in tre prove da 60 secondi ciascuna.

   Il punteggio di ogni singola sottocategoria di test corrisponde alla somma delle parole corrette generate nelle tre prove da 60 secondi. Si ottiene in questo modo il **punteggio grezzo (pg)**, che viene successivamente corretto per età e scolarizzazione del soggetto, ottenendo il **punteggio corretto (pc)**. Sulla base di intervalli di punteggi corretti vengono determinati i punteggi equivalenti (pe), valori da 0 a 4.

   Infine, attraverso la seguente formula:

$$\frac{Parole\ totali\ \ generate\ nel\ test\ di\ fluenza\ alternata}{\left(\frac{score\ di\ fluenza\ fonemica + score\ di\ fluenza\ semantica}{2}\right)}$$

   si ottiene il **Composite Shifting Index**, il cui scopo è quantificare il "costo" per il soggetto del passaggio dallo svolgimento di attività a

singola fluenza allo svolgimento di attività a fluenza alternata.

	Outer limits	Inner limits	Equivalent scores				
			0	1	2	3	4
Phonemic fluency	17.77	20.34	<17.77	<21.07	<26.91	<33.16	>33.16
Semantic fluency	28.34	30.7	<28.34	<32.1	<35.74	<40.35	>40.35
Alternate fluency	12.7	15.64	<12.7	<17.89	<22.74	<27.65	>27.65
Composite shifting score	0.38	0.47	<0.38	<0.5	<0.64	<0.76	>0.76

Figura 8: Fonte [83]

(*Outer limit*: livello al di sotto del quale una performance può essere considerata anormale; *Inner limit*: livello al sopra del quale una performance può essere considerata normale). [83]

b. **FACE test** – valutazione della cognizione sociale. Viene testata la capacità di riconoscere stati mentali complessi dalle espressioni facciali. Consiste in 36 immagini di determinati stati mentali interpretati da un uomo e una donna. Ognuna viene presentata insieme a un elenco di 4 stati mentali complessi, di cui solo uno corrispondente all'immagine. Il punteggio massimo è di 36 punti. Il **punteggio grezzo (pg)** viene corretto per età e anni di educazione, ottenendo il **punteggio corretto (pc)**.

I pc vengono infine suddivisi in categorie numerate da 0 a 4, i **punteggi equivalenti (pe)**. [84]

Equivalent scores	Adjusted score intervals
0	≤22.685
1	22.686–24.611
2	24.612–27.159
3	27.160–29.491
4	≥29.492

Outer tolerance limit: 22.685, inner tolerance limit: 24.244

Figura 9: Punteggi equivalenti del FACE test [84]

c. **Test delle 15 parole di Rey** – valutazione della memoria a breve e lungo termine. Si compone di tre parti:

- **Rievocazione Immediata (RI)**: lettura di una lista di 15 parole e valutazione della capacità di rievocazione nell'immediato del paziente per 5 riletture consecutive. Risultato: somma delle parole ricordate alla fine di ciascuna rilettura. Punteggio massimo: 75.
  Cut-off RI per risultati corretti: 28,53/75
- **Rievocazione Differita (RD)**: valutata la rievocazione delle 15 parole a distanza di 15 minuti, durante i quali si svolgono prove

non-verbali. Punteggio massimo: 15. Cut-off RD per risultati corretti: 4,69/15.

- **Riconoscimento**: riconoscimento delle 15 parole da un elenco contenente distrattori.

I risultati vengono, anche in questo caso, classificati in punteggi grezzi, punteggi corretti e punteggi equivalenti (pg, pc e pe). La correzione è stata applicata secondo età e livello di educazione. [85]

d. **Symbol Digit Modality Test, orale** - valutazione dell'attenzione sostenuta, in particolare vigilanza e memoria di lavoro. Consiste in un foglio con una sequenza di nove simboli associati a nove numeri corrispondenti, la "chiave". Al di sotto è posizionata una sequenza di 110 simboli: in un tempo di 90 secondi il paziente deve associare oralmente il numero corretto al maggior numero possibile di simboli, potendosi aiutare osservando la "chiave". Il punteggio massimo di 110 viene corretto per età e livello di educazione. Il cutoff al disotto il quale il punteggio indica patologia è 34.2. [86]

e. **Benton test – Giudizio di orientamento di linee** – valutazione delle capacità visuo-spaziali. Si richiede di trovare la corrispondenza di due linee inclinate, posizionate nella parte superiore di un foglio, con altre due linee ugualmente angolate in una serie di 11 linee target poste nella parte inferiore. La risposta viene considerata corretta solo quando entrambe le due linee sono associate correttamente. Una prova con due linee corrisponde a 1 item; il test è composto da 30 item, ciascuno con valore di 1 punto (punteggio totale massimo = 30 punti). [87]

f. **Story-Based Empathy Task (SET)** – valutazione della capacità socio-emotive, in particolare la capacità di inferire le emozioni (SET-IA) e intenzioni (SET-EA) altrui. È composta da tre test:

   i. **Identificazione di emozioni (SET-EA)**
   ii. **Identificazione di intenzioni (SET-IA)**
   iii. **Controllo (SET-CI)** – inferenza di reazioni causali basate su proprietà fisiche di oggetti e corpi umani.

Ciascun test presenta 6 tentativi. Durante ciascun tentativo il paziente riceve un fumetto, diverso ogni volta, che rappresenta una storia. Al di sotto di essa sono poste tre vignette con tre finali. Il paziente deve

scegliere il finale corretto. Viene assegnato 1 punto per ogni risposta corretta, con punteggio massimo = 18. I risultati dei tre test vengono corretti per età ed educazione, ottenendo punteggi grezzi e poi punteggi equivalenti (rappresentati nella tabella sottostante). [88]

Equivalent Score	SET-GS	SET-IA	SET-EA	SET-CI
0	0–8.29	0–2.34	0–2.20	0–2.41
1	8.30–10.93	2.35–3.56	2.21–3.43	2.42–3.35
2	10.94–13.57	3.57–4.78	3.44–4.66	3.36–4.28
3	13.58–16.20	4.79–5.99	4.67–5.88	4.29–5.22
4	16.21–18	6	5.89–6	5.22–6

SET Story-based Empathy Task, *SET-GS* SET global score, *SET-IA* SET intention attribution score, *SET-EA* SET emotion attribution score, *SET-CI* SET causal inference score

Figura 10: punteggi equivalenti per SET

10. Indagini bioumorali

Stato di salute complessivo	Intervallo di riferimento
Hb (g/dL)	Uomo: 14 - 18 Donna: 12 - 16
Glucosio (mg/dL)	70 - 99
Colesterolo totale (mmol/L)	< 5,2
HDL (mmol/L)	Uomo: > 1,0 Donna: > 1.3
Trigliceridi (mmol/L)	Normale: < 1,7 Borderline: < 2,2
Albumina (g/L)	35 - 55
AST U/L	Uomo: 8 - 48 Donna: 8 - 43
ALT U/L	Uomo: 7 - 55 Donna: 7 - 45
Creatinina (mg/dL)	0,8 - 1,2
Cobalamina (ng/L)	197 - 771
Acido folico (ng/mL)	3.89 - 26.8
Vitamina D (nmol/L)	50 - 100

Marker di neurodegenerazione
p-tau181 (ng/L)
Aβ42 (ng/L)
Aβ40 (ng/L)
Aβ42/Aβ40
NfL (ng/L)
GFAP (ng/L)

3. Analisi statistica

Le caratteristiche dei due gruppi studiati sono state uniformate per *matching statistico*: i soggetti con obesità sono stati abbinati ai controlli sani per criteri di sesso ed età. I parametri misurati sono espressi come media (M) ± deviazione standard (DS). La significatività statistica delle differenze tra medie è stata valutata attraverso *test t di Student*, con livello di significatività accettato = 5% (p = 0,05).

RISULTATI

La seguente tabella riassume i risultati dei test effettuati. Questi sono stati espressi, come anticipato, come media media (M) ± deviazione standard (DS). Si sono evidenziati M+/DS e P value nei casi in cui la variazione tra medie dei gruppi OBESITÀ (OB) e CONTROLLO SANO (HC) sono risultati statisticamente significativi (P value <0,05).

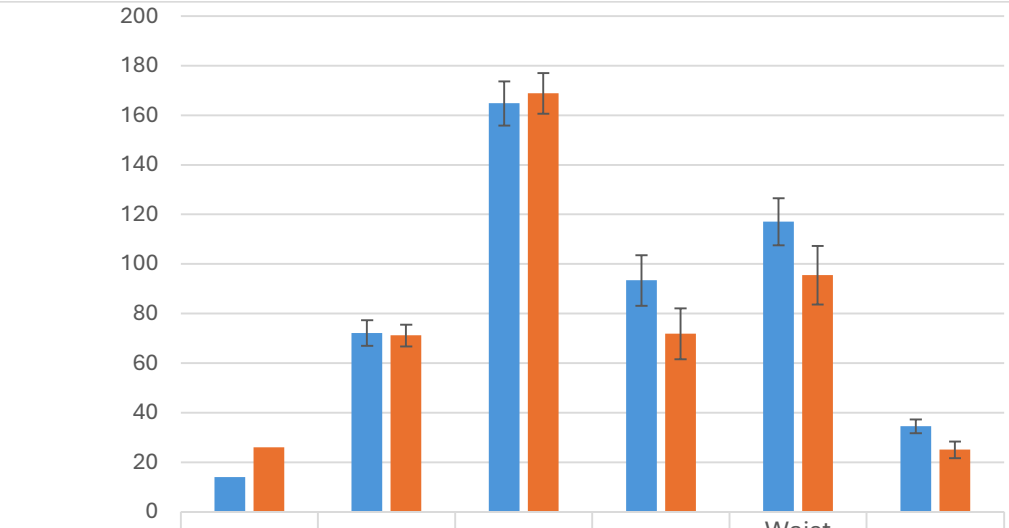
	OBESITÀ	CONTROLLO	P value
N	14	26	
Age	72,2±5,2	71,2±4,4	0,526
Height [cm]	164,8±8,9	168,9 ±8,2	0,686
Weight [kg]	93,4±10,2	71,9±10,3	<0,001
BMI [kg/m^2]	34,6±2,8	25,1±3,4	<0,001
Waist circumference [cm]	117,1±9,5	95,5±11,8	<0,001
Lean body mass [kg]	58,7±9,2	53,7±8,7	0,109
Total fat mass [kg]	33,3±4,8	19,0±5,1	<0,001
BMC [kg]	2,1±0,5	2,2±0,4	0,599
LBM/Ht^2 [kg/m^2]	22,3±2,1	18,8±2,6	<0,001
Appendicular lean mass [kg/m^2]	8,4±1,1	7,3±1,7	0,051
FMI [kg/m^2]	12,8±2,4	6,7±2,1	<0,001
Weight lost/last 3 months [kg]	3,357±1,08	3,8±0,6	0,103
CIRS-CI	2,786±1,5	1,3±1,12	<0,01
HANDGRIP [kg]	26,4±8,9	32,2±10,4	0,08
SPPB	7,3±2,0	9,3±1,6	<0,01
4 meters WT [s]	5,1±1,36	4,47±1,15	0,12
Sit-stand [s/5 sit-stands]	16,18±3,6	12,26±3,67	<0,01
6 minutes WT [m/6 min]	281,6±67,8	312,6±50,05	0,114
ADL score	5,571±0,5	5,92±0,27	<0,01

IADL score	7,2±1,3	7,8±0,69	0,067
MNA score	23,34±2,97	27,35±1,5	<0,01
MMSE	27,4±1,5	27,7±2,3	0,781
MOCA	24,9±2,5	26,5±2,6	0,179
CRI-Q total score	118,7±21,97	124,7±12,27	0,513
Apathy Evaluation Scale	14,4±11,5	11,3±4,4	0,506
STAI Y1	30,6±12,6	30,6±4,5	1
STAI Y2	39,1±11,9	36,0±6,4	0,527
BDI II	4,14±3,31	10,36±9,8	0,125
GDS	6,9±5,8	3,5±2,9	0,153
Hb [g/dL]	13,6±1,1	14,1±1,2	0,143
Creatinine [mg/dL]	0,94±0,38	0,84±0,17	0,261
Albumin [g/L]	57,9±3,6	61,7±3,1	<0,01
Total cholesterol [mmol/L]	4,2±0,6	5,1±1,2	<0,05
HDL [mmol/L]	1,32±0,24	1,57±0,29	<0,05
Triglicerides [mmol/L]	1,07±0,37	0,94±0,39	0,304
Glucose [mg/dL]	61,6±13,1	54,6±12,8	0,113
AST [U/L]	25,1±7,3	26,6±6,2	0,474
ALT [U/L]	25,6±13,7	23,9±8,2	0,644
Cobalamine [ng/L]	471,7±238,5	457,2±228,3	0,85
Folic acid [ng/L]	12,85±21,39	9,14±5,53	0,405
VitD [nmol/L]	64,4±38,9	91,3±85,3	0,271
GFAP [ng/L]	216,2±75,1	169,9±82,9	0,113
Nfl [ng/L]	16,3±7,3	13,3±7,0	0,235
Ab42 [ng/L]	20,5±21,7	20,9±26,1	0,966

Ab40 [ng/L]	302,7±78,1	237,5±33,9	<0,01
Ratio 42/40	0,078±0,112	0,093±0,126	0,742
TAU [ng/L]	4,18±1,63	2,95±0,81	<0,01
pTau 181 [ng/L]	25,9±13,9	17,1±4,4	<0,01
Fluenza verbale fonemica (pg)	33,9±12,8	39,6±6,9	0,286
Fluenza verbale fonemica (pc)	36,1±11,1	39,5±6,8	0,473
Fluenza verbale semantica (pg)	43,4±9,8	51,6±16,0	0,16
Fluenza verbale semantica (pc)	47,0±7,9	53,6±15,9	0,219
Fluenza verbale alternata (pg)	27,9±6,3	37,4±5,8	<0,05
Fluenza verbale alternata (pc)	33,2±6,5	39,7±7,7	0,056
Fluenza composita index (pg)	0,74±0,11	0,73±0,23	0,931
Fluenza composita index (pc)	0,82±0,13	0,77±0,23	0,585
FACE test (pg)	12,7±2,7	19,1±9,2	<0,05
FACE test (pc)	27,1±5,2	29,6±5,8	0,293
Parole Rey apprendimento (pg)	37,1±10,6	47,7±9,1	<0,05
Parole Rey apprendimento (pc)	40,3±11,5	50,1±9,3	0,066
Parole Rey differita (pg)	5,9±3,0	9,4±4,1	<0,05
Parole Rey differita (pc)	6,8±3,0	14,9±9,7	<0,01
Parole Rey riconoscimento (pg)	13,2±2,3	13,9±1,8	0,529
Symbol Digit (pg)	38,3±12,1	46,1±9,1	0,149
Symbol Digit (pc)	50,2±12,8	53,8±10,9	0,536
Benton test (pg)	20,2±5,2	25,7±2,9	<0,05
Story Based (pg)	16,0±1,6	17,1±0,7	0,1
Story Based (pc)	16,2±1,6	17,2±0,6	0,117

Valutazione antropometrica

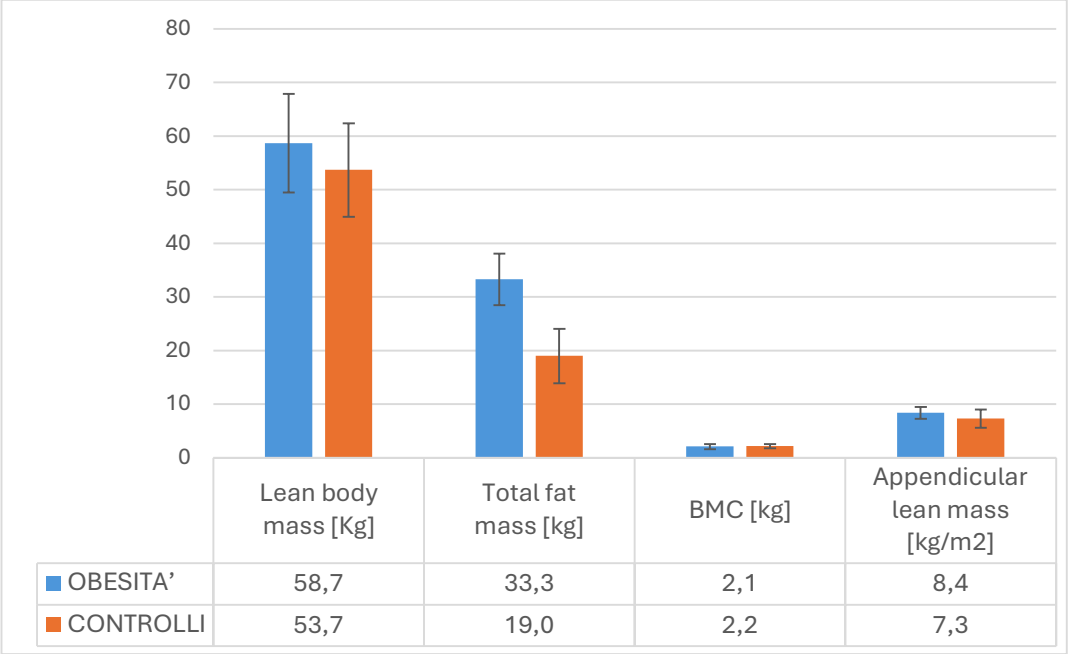
Il gruppo OB presenta un'età media di 72,2±5,2 anni, il gruppo HC 71,2±4,4. Sono state misurate altezze di 72,2±5,2 cm (OB) e 168,9 ±8,2 cm (HC); peso di 93,4±10,2 kg (OB) e 71,9±10,3 kg (HC); circonferenza della vita di 117,1±9,5 (OB) cm e 95,5±11,8 cm (HC). Le medie del BMI nei due gruppi sono 34,6±2,8 (OB) e 25,1±3,4 (HC) kg/m^2.

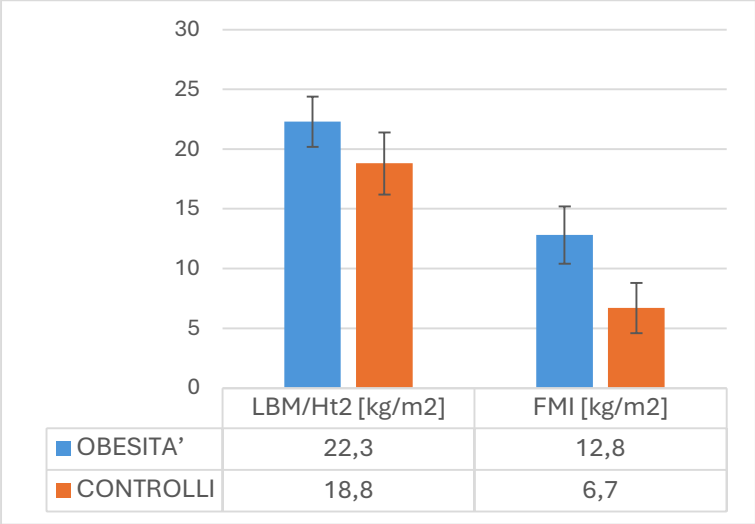


	N	Age [years]	Height [cm]	Weight [kg]	Waist circumference [cm]	BMI [kg/m2]
OBESITA'	14	72,2	164,8	93,4	117,1	34,6
CONTROLLI	26	71,2	168,9	71,9	95,5	25,1

Composizione corporea

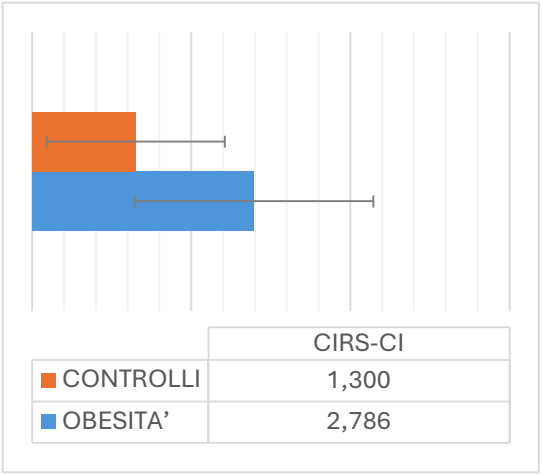
Tramite DEXA è stata valutata la massa magra complessiva (*Lean Body Mass)*, corrispondente a 58,7±9,2 kg (OB) e 53,7±8,7 kg (HC) e la massa grassa totale *(Total Fat Mass),* di 33,3±4,8 kg (OB) e 19,0±5,1 kg (HC); il contenuto minerale osseo medio dei pazienti (*Bone Mineral Content, BMC*), di 2,1±0,5 kg (OB) e 2,2±0,4 kg (HC); la massa magra appendicolare (*Appendicular Lean Mass, ALM*) di 8,4±1,1 (OB) e 7,3±1,7 (HC).





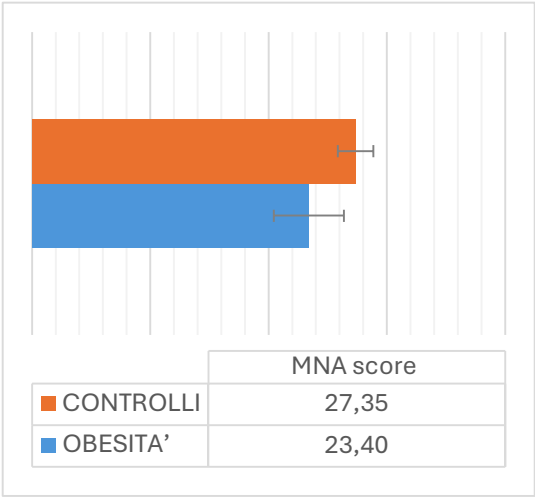
Inoltre, essa ha calcolato i valori di LBM/Ht^2, che misurano 22,3±2,1 (OB) e 18,8±2,6 (HC) kg/m^2, i FMI di 12,8±2,4 kg/m2 (OB) e 6,7±2,1 kg/m2 (HC).

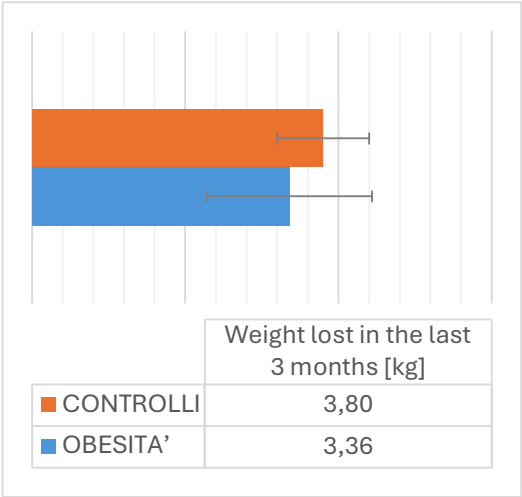
Comorbidità e stato nutrizionale



La valutazione dello stato di salute generale è stata effettuata attraverso lo studio dell'Indice di comorbidità (CI), ottenuto dalla *Cumulative Illness Rating scale (CIRS)* e con media corrispondente a 2,786±1,5 (OB), nettamente superiore a 1,3±1,12 (HC).

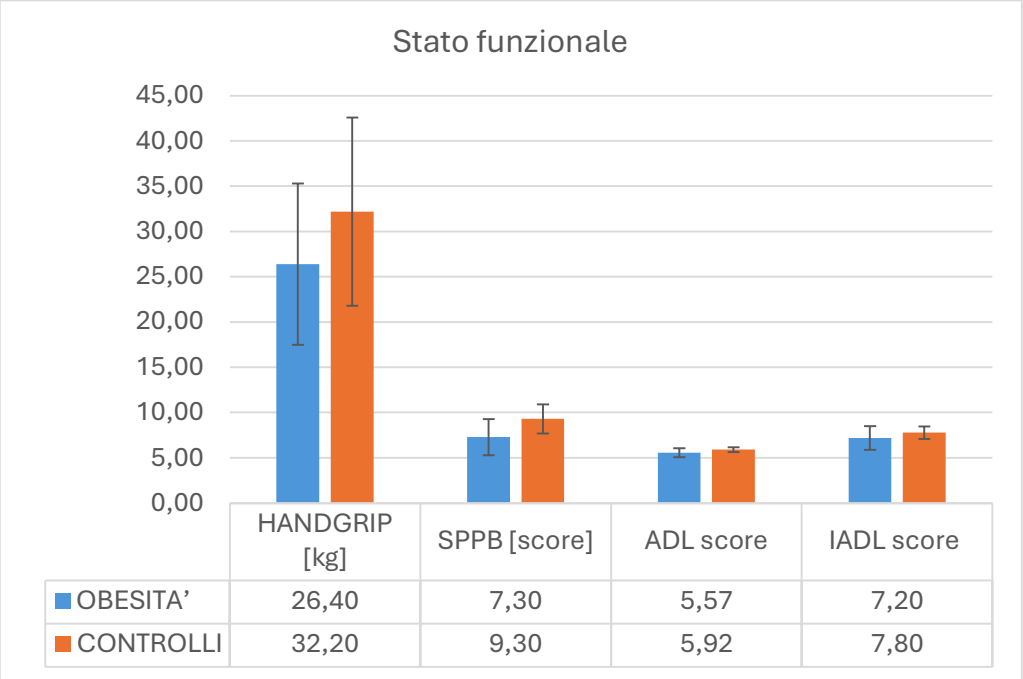
La stima dello stato nutrizionale con MNA score ha dato come risultato 23,34±2,97 (OB) e 27,35±1,5 (HC). Inoltre, è stato testimoniato un calo di peso nei 3 mesi precedenti la misurazione uguale a 3,357±1,08 kg (OB) e 3,8±0,6 kg (HC).





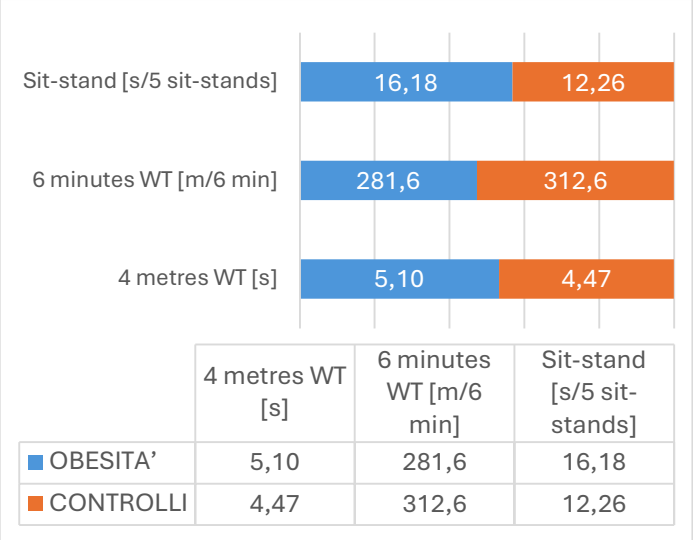
Stato funzionale

Lo stato funzionale dei pazienti è stato studiato attraverso diversi test: la misurazione della forza della presa, o *handgrip*, con medie di 26,4±8,9 kg (OB) e 32,2±10,4 kg (HC); la Short Physical Performance Battery (SPPB), i cui score medi risultano uguali a 7,3±2,0 (OB) e 9,3±1,6 (HC); lo score ADL, con media 5,571±0,5 (OB) e 5,920±0,27 (HC) e lo score IADL, con media 7,2±1,3 (OB) e 7,8±0,69 (HC).



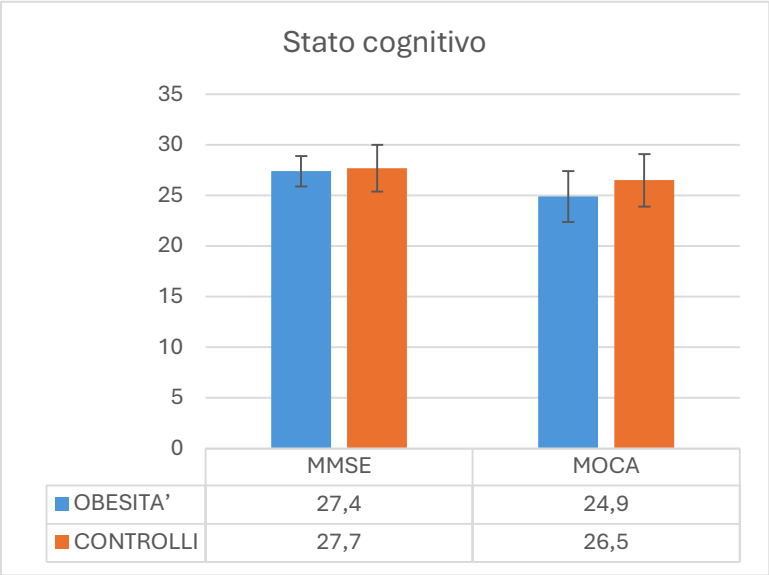
Per approfondire la mobilità nei soggetti dei due gruppi si sono svolti diversi test:

- Il *4 Meters Walking Test*, con medie di 5,1±1,36 s (OB) e 4,47±1,15 s (HC), di cui sono state calcolate le velocità associate, ottenendo 0,78 m/s (OB) e 0,89 m/s (HC).
- Il *6 Minutes Walking Test*, con medie di 281,6±67,8 m (OB) e 312,6±50,05 m (HC).
- Il *Sit to Stand Test*, che presenta medie di 16,18±3,6 s (OB) e 12,26±3,67 s (HC).

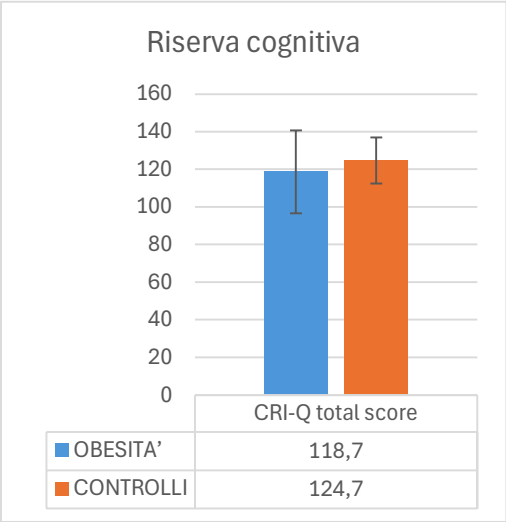


Stato cognitivo

La performance cognitiva nei due gruppi è stata valutata tramite Mini Mental State Evaluation (MMSE), la cui media degli score è di 27,4±1,5 (OB) e 27,7±2,3 (HC), e Montreal Cognitive Assessment (MoCA), con medie di 24,9±2,5 (OB) e 26,5±2,6 (HC).



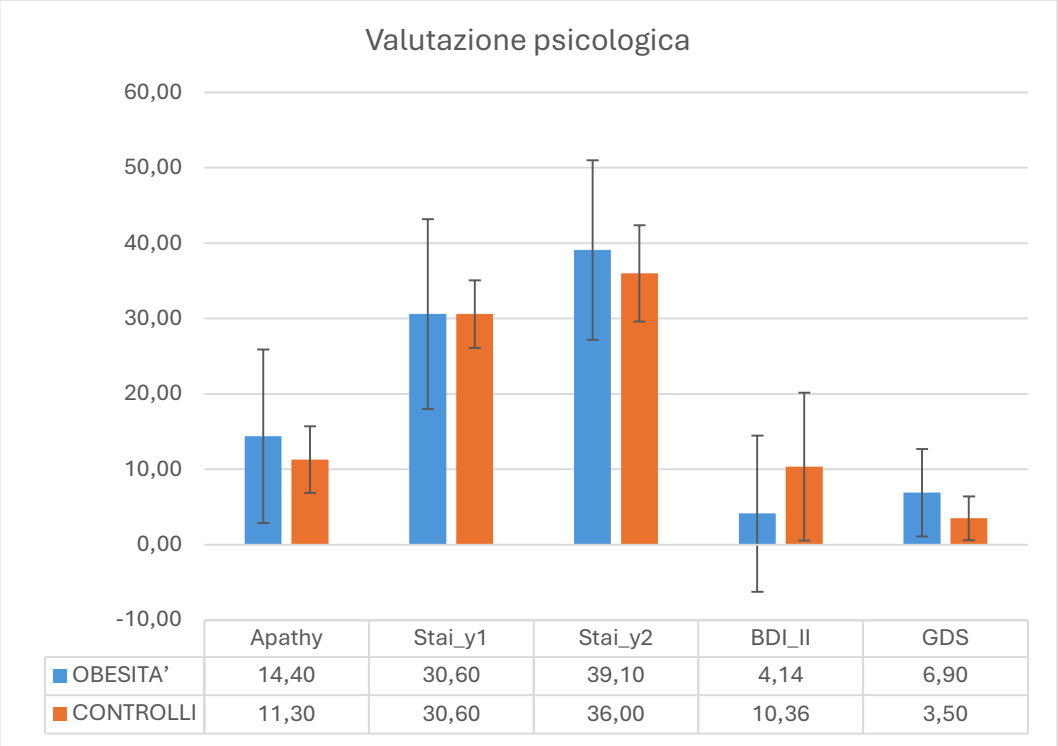
La riserva cognitiva nei due gruppi, misurata con CRI-Q total score, mostra punteggi medi uguali a 118,7±21,97 (OB) e 124,7±12,27 (HC).



Valutazione psicologica: apatia, sintomi depressivi e di ansia

Entrambi i gruppi sono stati testati per apatia per mezzo dell'Apathy Evaluation Scale, con medie di 14,4±11,5 (OB) e 11,3±4,4 (HC).

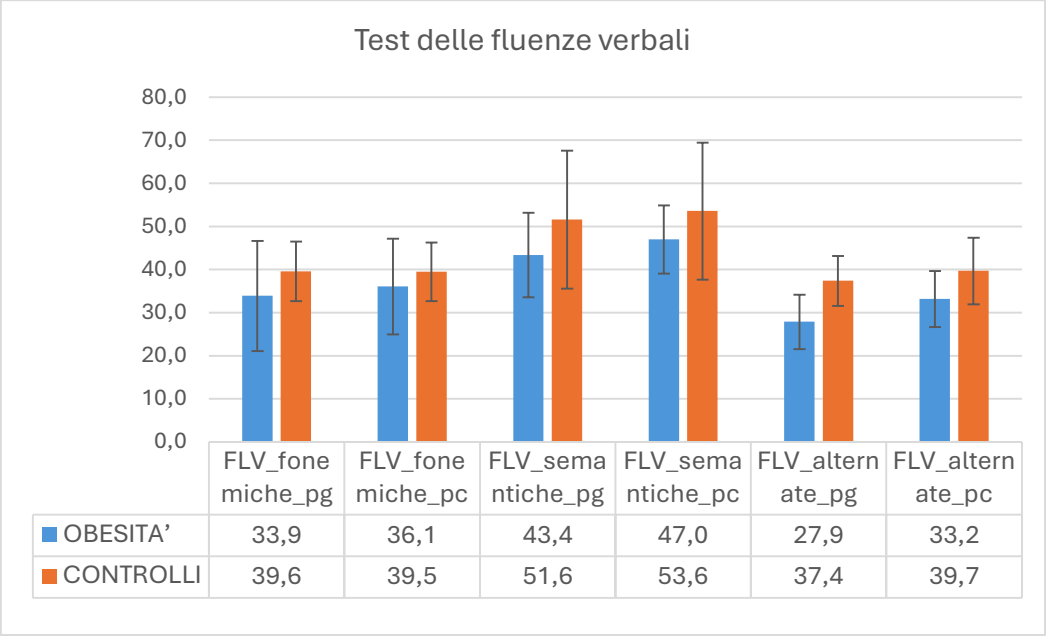
Sono stati indagati anche i sintomi d'ansia con gli score STAY Y1, di media 30,6±12,6 (OB) e 30,6±12,6 (HC), e STAY Y2, di media 39,1±11,9 (OB) e 36,0±6,4 (HC). Per i sintomi depressivi sono stati usati il BDI II e la Geriatric Depression Scale (GDS). Il primo ha medie di 4,14±3,31 (OB) e 10,36±9,8 (HC), il secondo 6,9±5,8 (OB) e 3,5±2,9 (HC).



Valutazione neuropsicologica

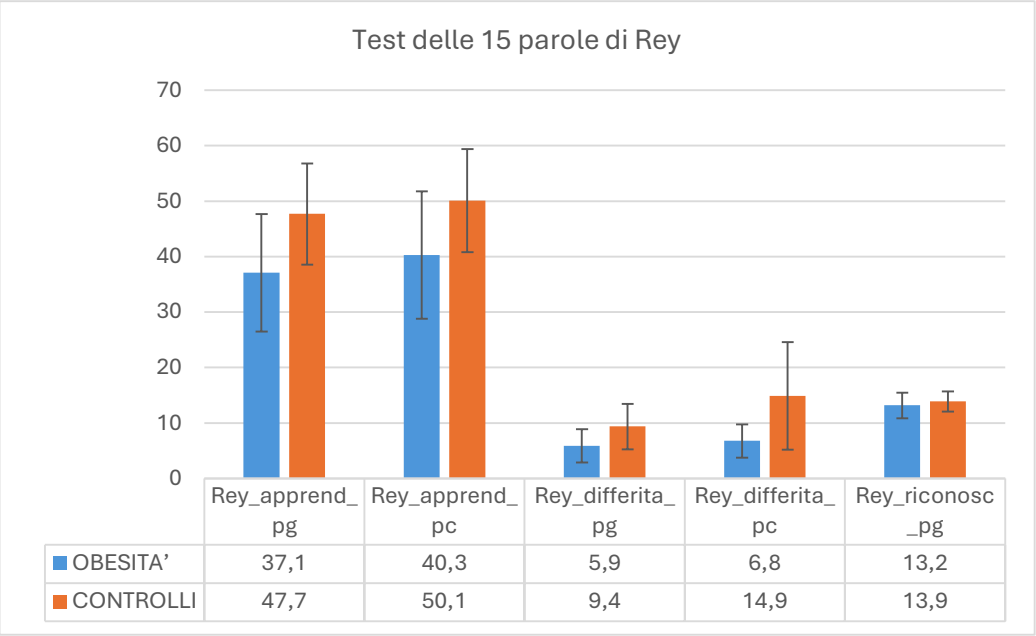
Sono stati svolti, in aggiunta, approfondimenti neuropsicologici.

Nel test delle fluenze verbali (FLV), le medie dei punteggi grezzi (pg) sono: per la FLV fonemica 33,9±12,8 (OB) e 39,6±6,9 (HC), per la FLV semantica 43,4±9,8 (OB) e 51,6±16,0, per la FLV alternata 27,9±6,3 (OB) e 37,4±5,8 (HC); le medie dei punteggi corretti (pc) sono: per la FLV fonemica 36,1±11,1 (OB) e 39,5±6,8 (HC), per la FLV semantica 47,0±7,9 (OB) e 53,6±15,9, per la FLV alternata 33,2±6,5 (OB) e 39,7±7,7 (HC).



	FLV_fonemiche_pg	FLV_fonemiche_pc	FLV_semantiche_pg	FLV_semantiche_pc	FLV_alternate_pg	FLV_alternate_pc
OBESITA'	33,9	36,1	43,4	47,0	27,9	33,2
CONTROLLI	39,6	39,5	51,6	53,6	37,4	39,7

Nel test delle 15 parole di Rey, le medie dei punteggi grezzi (pg) sono: per la prova di apprendimento 37,1±10,6 (OB) e 47,7±9,1 (HC), per la prova differita 5,9±3,0 (OB) e 9,4±4,1 (HC), per il test di riconoscimento 13,2±2,3 (OB) e 13,9±1,8 (HC); le medie dei punteggi corretti (pc) sono: per la prova di apprendimento 40,3±11,5 (OB) e 50,1±9,3 (HC) e per la prova differita 6,8±3,0 (OB) e 14,9±9,7 (HC).

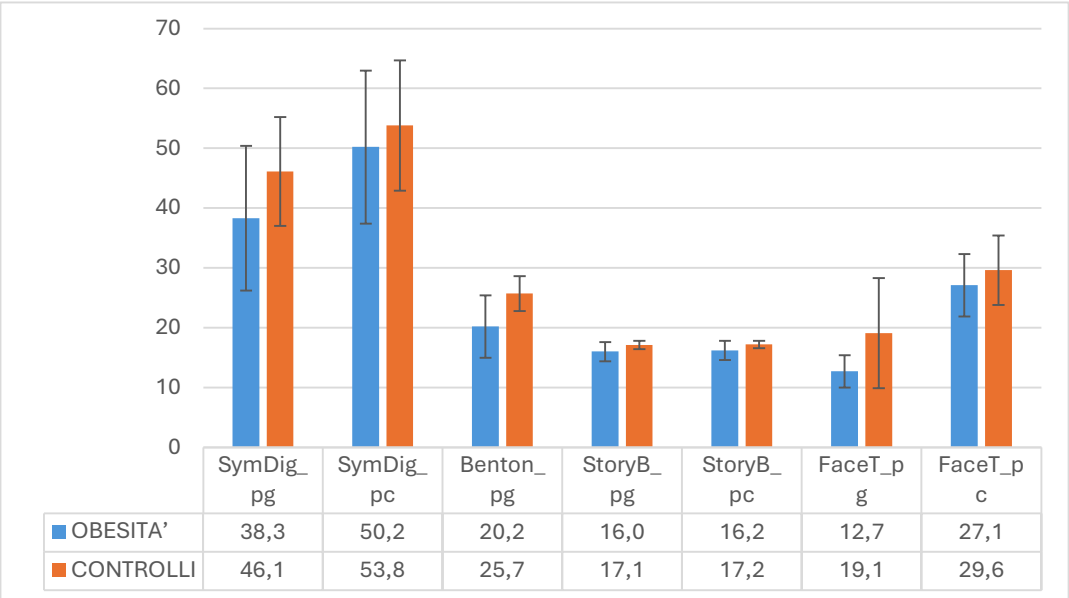


Il Symbol Digit test presenta punteggi medi grezzi di 38,3±12,1 (OB) e 46,1±9,1 (HC), punteggi medi corretti di 50,2±12,8 (OB) e 53,8±10,9 (HC).

Il Benton test presenta punteggi medi grezzi di 20,2±5,2 (OB) e 25,7±2,9 (HC).

Nella Story Based Empathy Task, i punteggi medi grezzi sono 25,7±2,9 (OB) e 17,1±0,7 (HC), i punteggi medi corretti sono 16,2±1,6 (OB) e 17,2±0,6 (HC).

Infine, nel FACE test i punteggi medi grezzi sono 12,7±2,7 (OB) e 19,1±9,2 (HC) e i punteggi medi corretti sono 27,1±5,2 (OB) e 29,6±5,8 (HC).



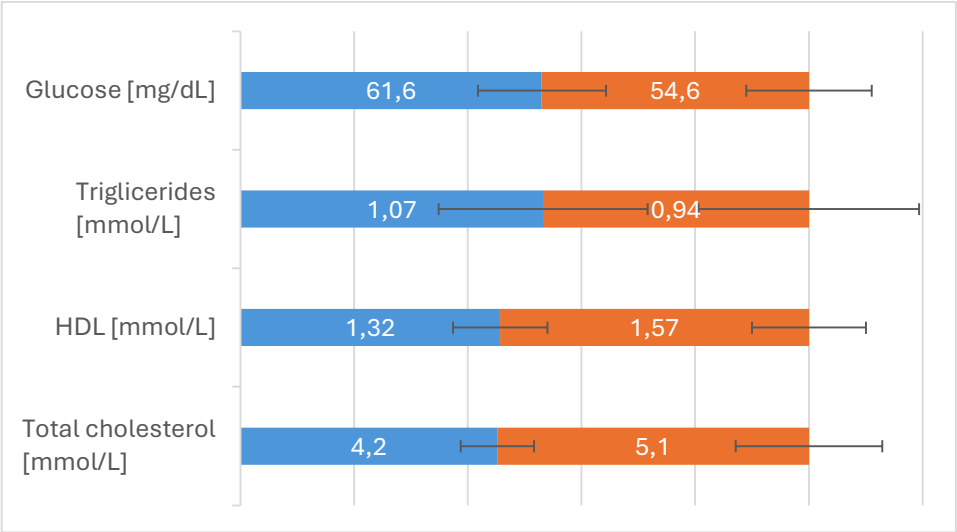
Biomarker ematici: stato di salute generale

I valori medi ±deviazione standard dei biomarcatori ematici sono elencati nella seguente tabella:

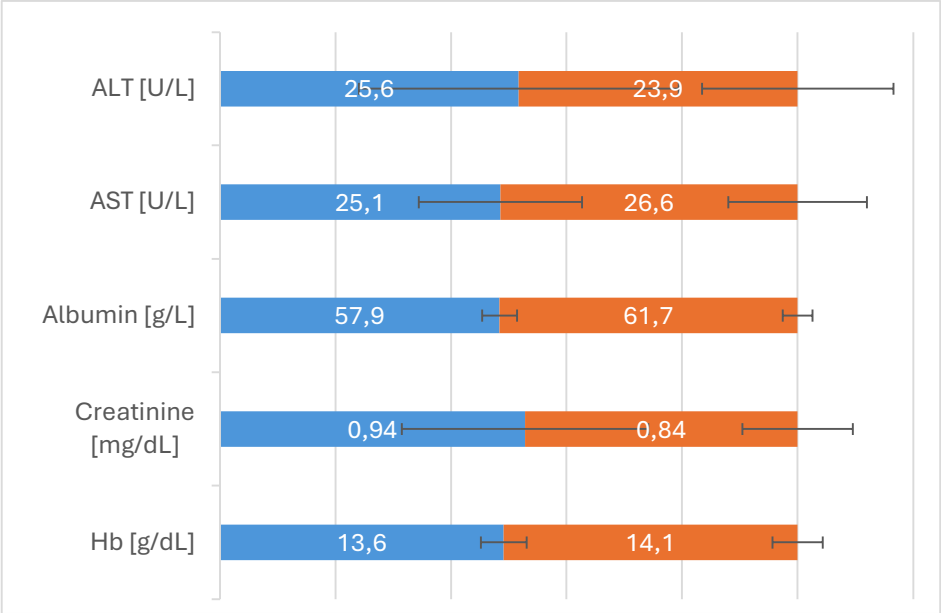
	OBESITÀ (M±SD)	**CONTROLLI** (M±SD)
Hb [g/dL]	13,6±1,1	14,1±1,2
Creatinina [mg/dL]	0,94±0,38	0,84±0,17
Albumina [g/L]	57,9±3,6	61,7±3,1
Colesterolo tot [mmol/L]	4,2±0,6	5,1±1,2
HDL [mmol/L]	1,32±0,24	1,57±0,29
Trigliceridi [mmol/L]	1,07±0,37	0,94±0,39
Glucosio [mg/dL]	61,6±13,1	54,6±12,8
AST [U/L]	25,1±7,3	26,6±6,2
ALT [U/L]	25,6±13,7	23,9±8,2
Cobalamina [ng/L]	471,7±238,5	457,2±228,3
Acido folico [ng/L]	12,85±21,39	9,14±5,53

Le differenze tra le medie dei gruppi OB e HC sono raffigurate di seguito:

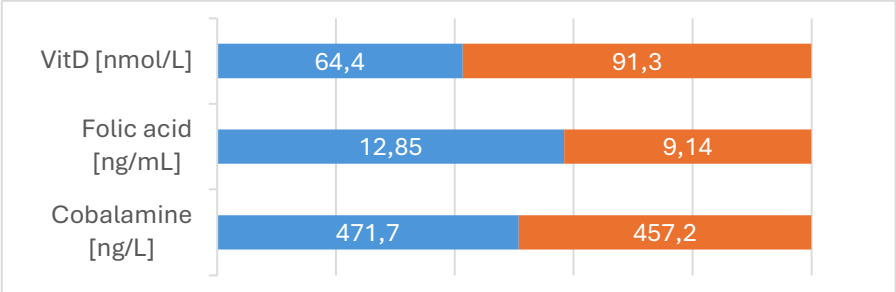
Differenze nell'assetto lipidico/metabolico dei soggetti



Funzionalità renale/epatica e Hb



Assetto vitaminico

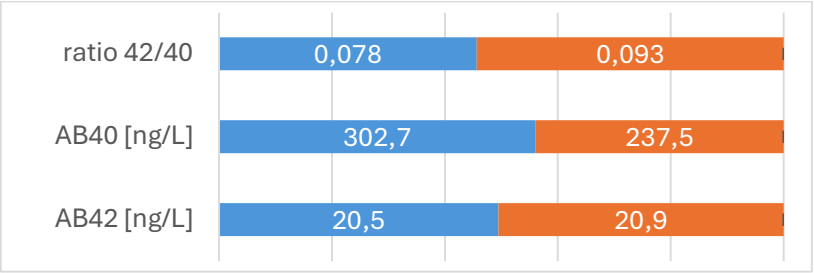


Biomarker ematici: decadimento cognitivo

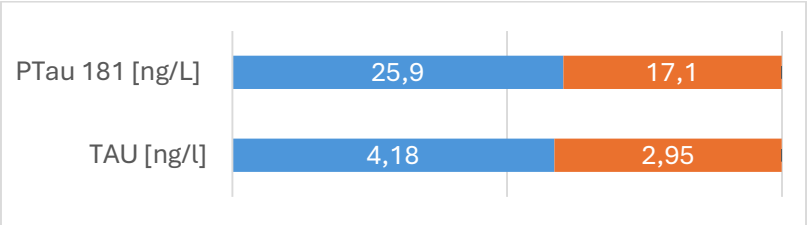
I risultati della rilevazione sierica di biomarker di decadimento cognitivo, espressi sempre come M±SD, sono elencati nella seguente tabella:

	OBESITÀ (M±SD)	**CONTROLLI** (M±SD)
GFAP [ng/L]	216,2±75,1	169,9±82,9
Nfl [ng/L]	16,3±7,3	13,3±7,0
Ab42 [ng/L]	20,5±21,7	20,9±26,1
Ab40 [ng/L]	302,7±78,1	237,5±33,9
Ratio 42/40	0,078±0,112	0,093±0,126
TAU [ng/L]	4,18±1,63	2,95±0,81
pTau 181 [ng/L]	25,9±13,9	17,1±4,4

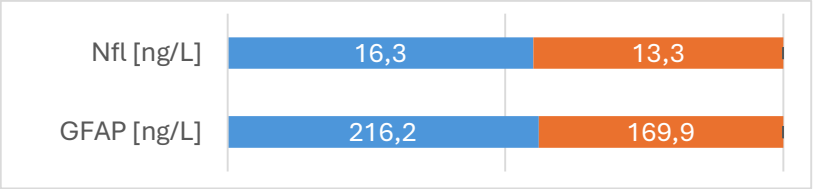
Proteina amiloide sierica



Proteina Tau plasmatica



Danno neuroassonale (Nfl) e astrogliosi (GFAP)



DISCUSSIONE

Negli ultimi decenni si sta assistendo ad un progressivo aumento dell'aspettativa di vita della popolazione mondiale. Nonostante i progressi nel campo della medicina, l'allungamento della vita media è di frequente accompagnato dall'insorgenza di patologie che vanno a incidere sullo stato funzionale degli individui.

Con compromissione dello stato funzionale si intende la riduzione dell'autonomia individuale, in particolare l'incapacità di svolgere le attività quotidiane necessarie alla sopravvivenza ed alla cura di sé, associata spesso a disabilità. Importante rilevanza assumono lo scadimento cognitivo e le demenze, l'obesità e patologie metaboliche, la cui prevalenza è elevata e in aumento.

L'impatto che l'obesità esercita sull'evoluzione di stato cognitivo e funzionale nei soggetti di età superiore ai 65 anni, ambito di indagine del presente studio, può perciò risultare di grande interesse a fini scientifici e di programmazione sociosanitaria.

Attraverso il confronto tra soggetti affetti da obesità e controlli sani, i dati qui rappresentati sono risultati in parte attesi, in gran parte inattesi. Al fine di discutere l'analisi effettuata in maniera chiara e sintetica, si è scelto di riferirsi ai soggetti con obesità con la sigla OB, ai controlli sani con la sigla HC. Ogni valutazione è basata sul confronto tra medie e deviazioni standard di ciascun gruppo.

Stato funzionale

Prevedibilmente, il gruppo OB presenta valori di peso, circonferenza addominale e BMI elevati rispetto al gruppo di controllo, con una forte significatività statistica nella differenza tra le due medie (<0,001). Considerato il valore di circonferenza addominale medio uguale a 117 cm, ben superiore alle soglie di normalità determinate per sesso maschile e femminile, è possibile ipotizzare che i soggetti obesi presentino una maggiore percentuale di tessuto adiposo viscerale rispetto ai controlli.

Il valore medio di BMI nel gruppo OB (34,6 kg/m$^{2)}$ si inserisce negli estremi superiori dell'obesità di I grado. Da notare tuttavia come, sebbene non associabile a obesità, anche il BMI medio del gruppo HC (25,1 kg/m^2) risulti superiore ai range di normalità, più precisamente correlabile a lieve sovrappeso.

La misurazione della composizione corporea tramite DEXA conferma i precedenti riscontri. Sia la *total fat mass* che il *Fat Mass Index* (FMI) appaiono maggiori in OB, con P value altamente significativo. Anche il rapporto tra massa magra ed altezza (LBM/ht^2) dà risultati significativamente superiori nel gruppo OB, a differenza della concentrazione minerale ossea (BMC) poco differente nei due gruppi. Sembra, dunque, che i soggetti con obesità del campione presentino una componente maggiore non solo di tessuto adiposo, ma anche di tessuto muscolare scheletrico rispetto ai controlli sani.

Nel complesso, le medie calcolate confermano la corretta selezione del campione, il quale rispetta i valori di adiposità e di circonferenza addominale richiesti dalle definizioni di obesità e obesità viscerale. Si osserva invece una prevalenza in fatto di massa muscolare nel gruppo OB, giustificabile considerando la verosimile necessità di mobilizzare masse maggiori. I soggetti OB non sembrano mostrare segni di sarcopenia, specialmente se messi a confronto con la controparte HC.

Il punteggio medio del gruppo OB nel *Mini Nutritional Assessment* (MNA) è ridotto in maniera statisticamente significativa rispetto ai HC. Esso corrisponde a 23,34, valore associato a rischio di malnutrizione, diversamente dai che risultano generalmente ben nutriti. In assenza di un miglioramento della composizione corporea o delle abitudini alimentari, i soggetti con alimentazione meno salutare sono a maggiore rischio di incremento dell'adiposità e sviluppo di sarcopenia. A ciò è inoltre connesso a lungo andare lo sviluppo di patologie come diabete, patologie cardiovascolari, osteoporosi, etc.

Nelle analisi ematiche si osservano valori in parziale contraddizione con le precedenti valutazioni e con i normali riscontri nella popolazione generale. Infatti, i valori medi OB indicano un colesterolo totale inattesamente inferiore rispetto al gruppo HC (4,2 rispetto a 5,1), nonostante la predisposizione all'ipercolesterolemia associata all' obesità stessa.

Una possibile causa sta nell'assunzione, da parte dei pazienti con obesità, di farmaci ipocolesterolemizzanti. I soggetti del gruppo OB sono stati infatti selezionati a partire da un *pool* di pazienti seguiti dal Ce.S.T.I.O, il quale fornisce assistenza medica e farmacologica per la gestione dell'obesità e delle comorbidità associate.

L'indice di comorbidità derivato dalla CIRS scale esprime la numerosità e/o la severità delle patologie che affliggono mediamente i due gruppi. Queste risultano correlate alla presenza di obesità, un dato che si accorda con la letteratura. Il gruppo OB presenta infatti un CI medio di 2,786 su un massimo di 5, significativo sia come singolo valore che al confronto con il 1,3 medio dei HC. I soggetti con obesità risultano, di conseguenza, più "debilitati".

Il punteggio medio della *Short Physical Performance Battery* (SPPB) è significativamente peggiore nel gruppo OB. Inoltre esso presenta un valore inferiore a 8, al di sotto del quale si presenta compromissione del funzionamento degli arti inferiori.

Ad un'analisi più approfondita, la performance del gruppo OB nelle prove di mobilità e resistenza si è dimostrata non solo peggiore rispetto al gruppo HC, ma addirittura inferiore alle soglie di normalità definite sulla popolazione generale:

- Nel *4 Meters Walking Time* e nel *Sit-Stand Test* (prove appartenenti alla SPPB), i valori di 5,1 s/4m (= a 0,78 m/s) e 16,18 s sono rispettivamente inferiore e superiore alle soglie di 0.8m/s e 15 secondi.
- Nel *6 minutes Walking Test,* la media di 281,6 m è nettamente inferiore al valore minimo di normalità di 400 m.

Inoltre, nonostante le misurazioni del gruppo OB indichino una massa muscolare scheletrica superiore al gruppo HC, nel primo la prova di forza muscolare dell'*Handgrip test* ha prodotto punteggi inferiori.

I dati raccolti sembrano evidenziare una compromissione della mobilità degli arti inferiori nei soggetti OB, con tuttavia performance non ottimali nemmeno negli HC: con l'esclusione del punteggio complessivo della SPPB e del *sit-stand test,* le differenze tra medie dei due gruppi non risultano statisticamente significative. Inoltre, anche gli HC presentano performance sottosoglia nel 6MWT.

Dal calcolo dell'ADL score risulta un'associazione positiva tra obesità e ridotta capacità di svolgere le attività basilari della vita quotidiana. Lo stato funzionale dei soggetti OB si configura, perciò, come inferiore rispetto ai soggetti HC. Nonostante ciò, è necessario evidenziare che per entrambi i gruppi i valori medi (5,571 in OB, 5,92 in HC) risultano ben superiori rispetto al cutoff di 4, indice di ridotta autosufficienza. Lo stato funzionale di questi soggetti risulta essere, di

conseguenza, generalmente conservato, sebbene forza e mobilità appaiano compromessi.

Nel complesso, la massa muscolare OB sembra essere ben presente ma meno efficace nello svolgimento di attività e negli spostamenti rispetto agli HC. La ragione non è facilmente individuabile: è possibile che parte dell'attività muscolare dei partecipanti con obesità venga dissipata nel sostegno dei più pesanti segmenti corporei e non possa venire pienamente espressa nel movimento; in alternativa, potrebbe essersi verificata una compromissione della funzionalità del muscolo scheletrico negli individui OB perché soggetti ad alterazioni metaboliche secondarie a obesità come insulino-resistenza, carenza nutrizionale da malnutrizione, infiltrazione adiposa del tessuto muscolare.

Se a ciò si associa lo stato di salute generale, in cui il CI rivela una numerosità e gravità maggiore di complicanze, e l'alterazione della composizione corporea data dalla scorretta alimentazione, si comprende come questi individui si trovino in uno stato di equilibrio precario, in cui eventi avversi come lesioni, patologie, anche temporanee immobilizzazioni possano facilmente comportare l'insorgenza di perdita della mobilità indipendente.

La mobilità e lo stato di salute hanno un grosso peso sulla capacità di svolgere le ADL, e di conseguenza al mantenimento dell'autonomia individuale. Già i punteggi delle ADL negli OB sono significativamente più bassi, un ulteriore scadimento dello stato funzionale può facilmente portare a dipendenza dall'altrui assistenza e disabilità.

Stato cognitivo

Il decadimento della funzione cognitiva è un fenomeno complesso tipico dell'età avanzata. Presenta una componente fisiologica data dal naturale invecchiamento del SNC. È un processo la cui evoluzione può rallentare in funzione dello stile di vita, dello stato socioeconomico e dal livello di educazione, della stimolazione cognitiva derivata dal lavoro, dalle attività di svago e dall'integrazione sociale. Espressione complessiva di questi fattori protettivi è il concetto di "riserva cognitiva". Nello studio, soggetti esaminati attraverso il CRI-q test presentano medie di 118,7 (OB) e 124,7 (HC), con differenza statisticamente non significativa, punteggi che risultano medio-elevati. Perciò, mediamente, i partecipanti allo studio si distinguono per la buona riserva cognitiva la quale, a parità di deterioramento organico, dovrebbe ridurre la sintomatologia di un eventuale declino cognitivo.

Al declino fisiologico, tuttavia, si accompagnano spesso forme patologiche neurodegenerative come il Morbo di Alzheimer, o non neurodegenerative come la demenza vascolare, altamente prevalenti nei soggetti > 65 anni.

Nello studio si è inizialmente effettuato uno screening generale della capacità cognitiva attraverso i test MMSE e MoCA, le cui medie non hanno riportato significative differenze nei gruppi OB e HC. Anche lo stato psicologico dei pazienti è stato esaminato per valutare la presenza di sintomi di ansia e depressione, fattori spesso associati in maniera bidirezionale al peggioramento della performance cognitiva, e talvolta sintomi prodromici per lo sviluppo del decadimento stesso. Tuttavia le differenze tra le medie di OB e HC non sono risultate in alcun test statisticamente significative: i soggetti OB non presentavano più marcate alterazioni dello stato emotivo rispetto ai controlli.

Per quanto storicamente la misurazione dei biomarker del Morbo di Alzheimer (AD) sia sempre stata effettuata su liquido cefalorachidiano, metodiche emergenti ne hanno permesso il dosaggio su campioni plasmatici. Si è scoperto in aggiunta il valore predittivo dei biomarker sierici di demenza associati a marker di attivazione astrocitaria (GFAP) e danno neuroassonale (Nfl).

Nello studio, la misurazione di GFAP e Nfl non ha portato al riscontro di differenze significative nelle medie. Si è osservata invece un'associazione positiva tra obesità e livelli più elevati di proteina Ab40, di proteina TAU e della isoforma pTau 181.

Particolarmente rilevanti si sono dimostrati i valori plasmatici di proteina TAU, che presenta media OB di 4,18 ng/L e media HC di 2,95 ng/L, e isoforma pTau 181 ng/L, con media di 25,9 ng/L (OB) rispetto a 17,1 ng/L dei HC. I livelli di proteina TAU sono, infatti, associati al rischio di sviluppo di AD, specialmente se ad aumentare è l'isoforma pTau181 che, da letteratura, detiene il maggiore valore predittivo. Anche i quantitativi minori di proteina Ab42 e la presenza di un minore rapporto Ab42/40 del gruppo OB comportano un aumentato rischio per lo sviluppo di tale patologia, tuttavia in questi casi le differenze tra medie non si sono ritenute statisticamente significative.

Nel complesso, dunque, sembra che i soggetti appartenenti al gruppo OB siano maggiormente predisposti dei soggetti HC allo sviluppo di Morbo di Alzheimer e al conseguente decadimento cognitivo.

Non esistono marker specifici per la diagnosi di demenza vascolare. In compenso, è possibile valutare i fattori di rischio per lo sviluppo della patologia, tra cui in maniera importante la presenza di obesità, specialmente se viscerale, dislipidemia e diabete. Obesità e obesità viscerale, come già illustrato e come, del resto, atteso, presentano valori preponderanti nel gruppo OB; la colesterolemia totale è mediamente ridotta nei pazienti obesi dello studio anche se, come anticipato, è possibile si tratti di una condizione iatrogena, mentre entrambi i livelli di trigliceridi e glucosio ematici rientrano ben all'interno dei valori di riferimento. In assenza di ulteriori dati quali presenza di ipertensione, tabagismo, o ulteriori indagini strumentali, l'unica condizione indagabile che può predisporre allo sviluppo della patologia è l'obesità viscerale misurata nel gruppo OB. È noto, infatti, che alcune alterazioni associate all'obesità viscerale e indipendenti da ipertensione e fattori metabolici, come ad esempio lo sviluppo di infiammazione sistemica, possono favorire ugualmente l'insorgenza di questa forma di demenza.

Al fine di completare la valutazione cognitiva, sono stati somministrati ai pazienti dei test neuropsicologici per determinare la performance in relazione a diverse funzioni cognitive.

Un riscontro di significative differenze tra le medie si è verificato nei punteggi grezzi del test di fluenza verbale alternata (linguaggio e *shifting* tra forme di linguaggio), nel FACE test (cognizione sociale) e nel Benton test (capacità visuo-

spaziali), tutte prove in cui il gruppo OB ha riportato performance peggiori rispetto al gruppo HC.

Per quanto la significatività dei punteggi grezzi sia statisticamente provata, altrettanto non si può affermare per i punteggi corretti. Ciò indebolisce il valore delle conclusioni ottenibili dai risultati, in quanto basate o su differenze non statisticamente rilevanti o sui valori grezzi possibilmente inquinati da fattori confondenti.

Unica eccezione è il Benton test di orientamento di linee: essendo i campioni già abbinati per sesso ed età, non vi è necessita di applicare le correzioni. I punteggi grezzi del test risultano, perciò, confrontabili tra loro.

Nel caso del test di rievocazione differita delle 15 parole di Rey (memoria) entrambe le differenze tra medie dei punteggi grezzo e corretto presentano significato statistico. Ne consegue che il gruppo OB, con media dei pc uguale a 6,8 e nettamente inferiore al 14,9 dei controlli, presenta una peggiore memoria a breve termine, compatibilmente con i riscontri della letteratura.

Al di là delle valutazioni di significatività dei confronti, è importante evidenziare una tendenza piuttosto evidente: in ciascuna prova effettuata, il gruppo OB ha sempre avuto risultati inferiori rispetto ai controlli sani. Per questa ragione non parrebbe del tutto scorretto sottolineare che nel complesso, benché i confronti statisticamente confermati indichino una ridotta performance solamente nei campi della memoria e delle abilità visuo-spaziali, il campione OB dimostra ridotte capacità anche nel campo della fluenza verbale e della cognizione sociale.

I punteggi nell'*assessment* delle capacità socio-emotive (*Story Based Empathy Task)*, infine, non mostrano grosse differenze.

Limiti dello studio

Lo studio è caratterizzato da alcuni limiti che potrebbero condizionarne l'accuratezza analitica.

Una prima problematica è rappresentata dalla ridotta numerosità del campione. Questa si evidenzia principalmente nel gruppo dei soggetti affetti da obesità, costituito da soli 14 partecipanti. I criteri di selezione si sono infatti rivelati inaspettatamente restrittivi: è risultato particolarmente complesso individuare

soggetti complianti, affetti da obesità e di età superiore ai 65 anni che non fossero affetti da comorbidità tali da alterare la significatività dei risultati nell'ambito dello studio, i quali presentassero inoltre mobilità sufficiente a svolgere le attività fisiche inserite nel protocollo. Ne è conseguita una disparità numerica importante rispetto ai controlli sani, 26 soggetti, e un'impossibilità nell'effettuare valutazioni stratificate per sesso nei casi, ad esempio, in cui i limiti di riferimento fossero diversi tra uomini e donne, in quanto ciò avrebbe implicato un ulteriore frazionamento del campione. Il matching del gruppo OB e dei HC sulla base di sesso ed età ha permesso ugualmente la confrontabilità delle medie nei diversi gruppi grazie al mantenimento in ciascuno di essi delle proporzioni M/F, sacrificando tuttavia la possibilità di determinare se i valori fossero più o meno tendenti al patologico sulla base dei range di normalità.
L'esiguità campionaria ha reso inoltre debole l'assunzione di distribuzione gaussiana dei valori misurati, la quale risulta tuttavia necessaria all'esecuzione del *t test* e, di conseguenza, alla determinazione della rilevanza statistica del confronto tra medie.

Un'altra difficoltà è stata determinata dall'impossibilità di accedere in maniera diretta al database contenente anamnesi farmacologica, patologica e dati complessivi dei singoli partecipanti al progetto. L'acquisizione dei risultati già espressi come M ± DS ha impedito eventuali revisioni dei calcoli effettuati e delle procedure seguite, ostacolando in aggiunta l'esecuzione di ulteriori elaborazioni statistiche qualora si fossero rivelate utili all'interpretazione dei dati.

Non è stata possibile la verifica dell'attendibilità di alcuni rilevamenti, ad esempio la misurazione di valori vitaminici, delle quote di colesterolo totale o della glicemia, per l'assenza di informazioni su eventuali terapie farmacologiche atte a supplementare carenze, terapie ipocolesterolemizzanti o ipoglicemizzanti. Di conseguenza, alcune ipotesi riguardanti dati inattesi non hanno potuto essere approfondite.

Infine, l'assenza di livelli di riferimento condivisi nel mondo scientifico per valori plasmatici dei biomarker di neurodegenerazione che siano francamente patologici o correlabili ad aumentato rischio, è stato possibile tenere conto unicamente delle differenze tra gruppi senza identificare effettive condizioni di predisposizione ad AD.

Conclusioni

I partecipanti affetti da obesità hanno dimostrato, complessivamente, stati funzionale e cognitivo ridotti in confronto ai controlli sani.

Nell'ambito funzionale, sebbene né il gruppo OB né il gruppo HC abbiano totalizzato punteggi tali da ricadere nella categoria del franco deficit, il primo si è contraddistinto per forza muscolare e mobilità ridotte, in associazione a maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di condizioni debilitanti, quali tendenza alla malnutrizione e maggiori comorbidità.

Per quanto riguarda l'ambito cognitivo, sebbene anche in questo caso i due gruppi non abbiano dimostrato particolare compromissione cognitiva allo screening, la misurazione di biomarker ematici per neurodegenerazione ha evidenziato nel gruppo OB la presenza di un maggiore rischio per lo sviluppo di demenza in forma neurodegenerativa e non neurodegenerativa. Inoltre, valutazioni neuropsichiatriche hanno rilevato non solo performance tendenzialmente peggiori di questi soggetti in tutti i test di valutazione di fluenza verbale e cognizione sociale, ma anche significative differenze nel campo della memoria a breve termine e delle capacità visuo-spaziali.

L'obesità sembra dunque presentare una correlazione positiva con il decadimento funzionale e cognitivo nell'anziano. Queste ipotesi necessitano, tuttavia, di ulteriori approfondimenti.

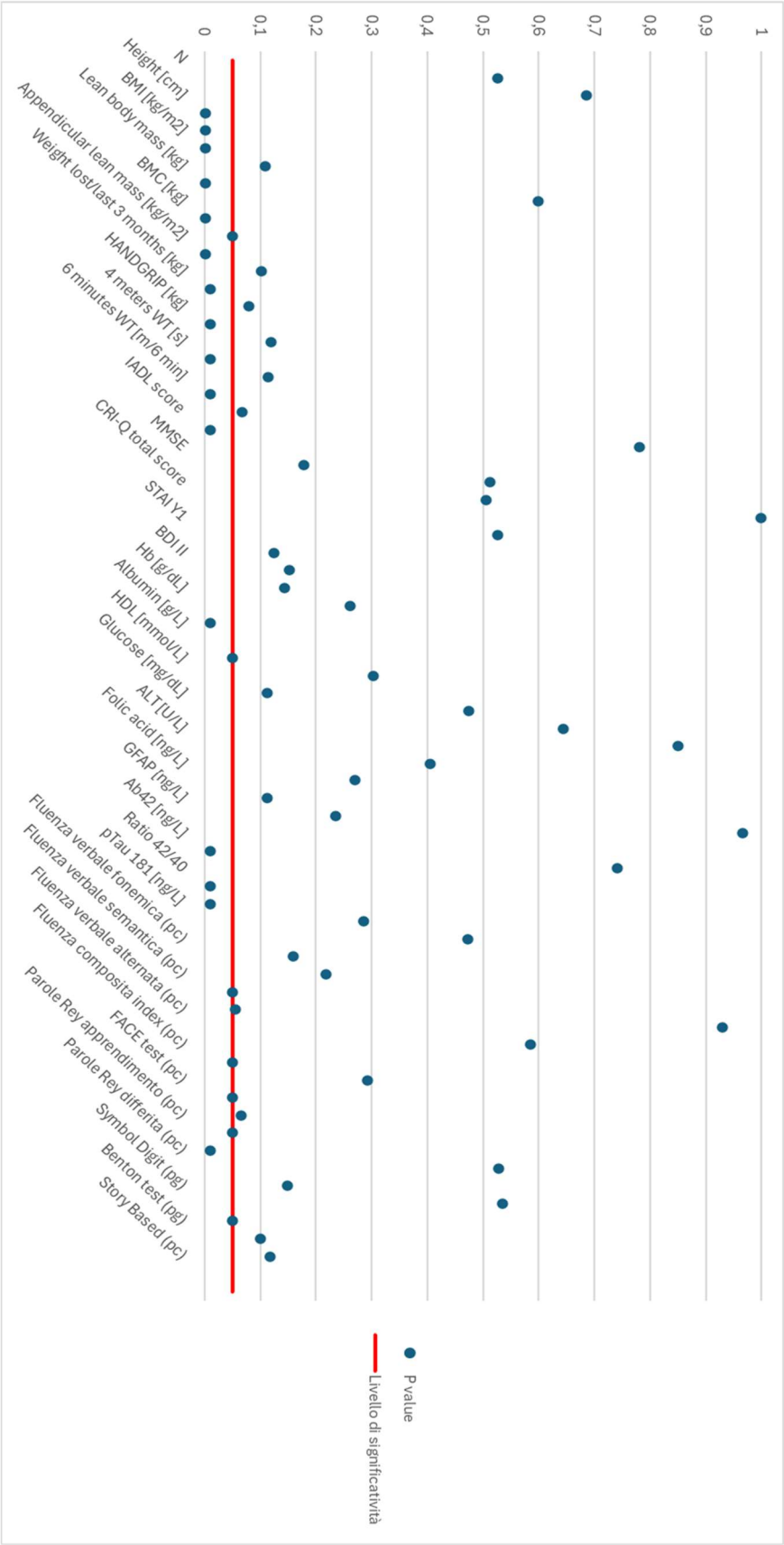
APPENDICE

P value – significatività statistica dei dati

Le variazioni tra medie sono state considerate statisticamente significative qualora il P value misurato fosse <0,05. Dei parametri misurati, diversi ricadono al disotto del livello di significatività:

PARAMETRI	P VALUE
Weight [kg]	<0,001
BMI [kg/m^2]	<0,001
Waist circumference [cm]	<0,001
Total fat mass [kg]	<0,001
LBM/Ht^2 [kg/m^2]	<0,001
FMI [kg/m2]	<0,001
CIRS-CI	<0,01
MNA score	<0,01
SPPB	<0,01
Sit-stand [s/5 sit-stands]	<0,01
ADL score	<0,01
Albumin [g/L]	<0,01
Total cholesterol [mmol/L]	<0,05
HDL [mmol/L]	<0,05
Ab40 [ng/L]	<0,01
TAU [ng/L]	<0,01
pTau 181 [ng/L]	<0,01
Fluenza verbale alternata (pg)	<0,05
FACE test (pg)	<0,05
Parole Rey apprendimento (pg)	<0,05
Parole Rey differita (pg)	<0,05
Parole Rey differita (pc)	<0,01
Benton test (pg)	<0,05

Rappresentazione grafica dei P value rispetto al livello di significatività (P=0,05)



BIBLIOGRAFIA

[1] «Obesity and overweight n.d. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (accessed February 25, 2025).».

[2] «Masocco M, Minardi V, Contoli B, Minelli G, Manno V, Cobellis L, et al. Sovrappeso e obesità nella popolazione adulta in Italia: trend temporali, differenze socio-anagrafiche e regionali con focus sulla Regione Campania. BEN 2023.».

[3] «Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. Abdom Radiol 2012;37:730–2. https://doi.org/10.1007/s00261-012-9862-x.».

[4] «Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. Obesity Reviews 2004;5:145–51. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00144.x.».

[5] «28. Haliloglu, B. & Bereket, A. (2015). Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 28(5-6), 503-513. https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0512».

[6] «29. Baldini, G., & Phelan, K. D. (2019). The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. Journal of Endocrinology, 241(1), R1-R33. Retrieved Jan 28, 2025, from https://doi.org/10.1530/JOE-18-0596».

[7] «Orphanet: Sindrome di Prader-Willi n.d. https://www.orpha.net/it/disease/detail/739#:~:text=La%20sindrome%20di%20Prader%2DWilli,aumento%20di%20peso%20e%20iperfagia (accessed February 25, 2025).».

[8] «Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, on behalf of the World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obesity Reviews 2017;18:715–23. https://doi.org/10.1111/obr.12551.».

[9] «Ferrulli A. Obesity: Classification and Diagnosis. In: Luzi L, editor. Thyroid, Obesity and Metabolism, Cham: Springer International Publishing; 2021, p. 73–93. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80267-7_6.».

[10] Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Niccolini P, Lamacchia M, et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. Int J Obes 2009;.

[11] «Van Der Valk ES, Van Den Akker ELT, Savas M, Kleinendorst L, Visser JA, Van Haelst MM, et al. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. Obesity Reviews 2019;20:795–804. https://doi.org/10.1111/obr.12836.».

[12] «Lengton R, Schoenmakers M, Penninx BWJH, Boon MR, Van Rossum EFC. Glucocorticoids and HPA axis regulation in the stress–obesity connection: A comprehensive overview of biological, physiological and behavioural dimensions. Clinical Obesity 2024:e12725. htt».

[13] «Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. Physiology & Behavior 2007;91:449–58. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.011.».

[14] «Kuckuck S, Van Der Valk ES, Scheurink AJW, Van Der Voorn B, Iyer AM, Visser JA, et al. Glucocorticoids, stress and eating: The mediating role of appetite-regulating hormones. Obesity Reviews 2023;24:e13539. https://doi.org/10.1111/obr.13539.».

[15] «De Wit L, Luppino F, Van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: A meta-analysis of community-based studies. Psychiatry Research 2010;178:230–5. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.015.».

[16] «Dakanalis A, Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, Spanoudaki M, Vasios GK, et al. The Association of Emotional Eating

with Overweight/Obesity, Depression, Anxiety/Stress, and Dietary Patterns: A Review of the Current Clinical Evidence. Nutrients 20».

[17] «Sengupta S, Avtanski D. Obesity and Inflammation. In: Avtanski D, Poretsky L, editors. Obesity, Diabetes and Inflammation, Cham: Springer International Publishing; 2023, p. 15–53. https://doi.org/10.1007/978-3-031-39721-9_2.».

[18] «Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. Biomedicine & Pharmacotherapy 2021;137:111315. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315.».

[19] «Miao P, Ruiqing T, Yanrong L, Zhuwen S, Huan Y, Qiong W, et al. Pyroptosis: A possible link between obesity-related inflammation and inflammatory diseases. Journal Cellular Physiology 2022;237:1245–65. https://doi.org/10.1002/jcp.30627.».

[20] «Shaw LM. The insulin receptor substrate (IRS) proteins: At the intersection of metabolism and cancer. Cell Cycle 2011;10:1750–6. https://doi.org/10.4161/cc.10.11.15824.».

[21] «De Mello AH, Costa AB, Engel JDG, Rezin GT. Mitochondrial dysfunction in obesity. Life Sciences 2018;192:26–32. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.019.».

[22] «Eskridge W, Cryer DR, Schattenberg JM, Gastaldelli A, Malhi H, Allen AM, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: The Patient and Physician Perspective. JCM 2023;12:6216. https:/».

[23] «Paniagua JA, Vidal-Puig A. Obesity in the Pathophysiology of Diabetes. In: Rodriguez-Saldana J, editor. The Diabetes Textbook, Cham: Springer International Publishing; 2023, p. 217–45. https://doi.org/10.1007/978-3-031-25519-9_14.».

[24] «https://zbib.org/#:~:text=%5B1%5D-,Drager%20LF%2C%20Togeiro%20SM%2C%20Polotsky%20VY%2C

%20Lorenzi%2DFilho%20G.%20Obstructive%20Sleep,Edit,-Bibliography».

[25] «Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15015. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.15.».

[26] «Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2003;32:869–94. https://doi.org/10.1016/S0889-8529(03)00069-0.».

[27] «Shams E, Kamalumpundi V, Peterson J, Gismondi RA, Oigman W, De Gusmão Correia ML. Highlights of mechanisms and treatment of obesity-related hypertension. J Hum Hypertens 2022;36:785–93. https://doi.org/10.1038/s41371-021-00644-y.».

[28] «Do T, Van A, Ataei A, Sharma S, Mohandas R. Microvascular Dysfunction in Obesity-Hypertension. Curr Hypertens Rep 2023;25:447–53. https://doi.org/10.1007/s11906-023-01272-2.».

[29] «Sobel BE, Taatjes DJ, Schneider DJ. Intramural Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 and Coronary Atherosclerosis. ATVB 2003;23:1979–89. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000091250.53231.4D.».

[30] «Schütten MTJ, Houben AJHM, De Leeuw PW, Stehouwer CDA. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. Physiology 2017;32:197–209. https://doi.org/10.1152/physiol.00037.2016.».

[31] «Chan DC, Pang J, Watts GF. Dyslipidemia in Obesity. In: Ahima RS, editor. Metabolic Syndrome, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 1–18. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12125-3_30-1.».

[32] «Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. Nat Rev Cardiol 2009;6:399–409. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.55.».

[33] «Aryee EK, Ozkan B, Ndumele CE. Heart Failure and Obesity: The Latest Pandemic. Progress in Cardiovascular Diseases 2023;78:43–8. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.05.003.».

[34] «Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ 2020;192:E875–91. https://doi.org/10.1503/cmaj.191707.».

[35] «Gao Q, Mei F, Shang Y, Hu K, Chen F, Zhao L, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis. Clinical Nutrition 2021;40:4633–41. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.009.».

[36] «Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. Obes Facts 2022;15:321–35. https://doi.org/10.1159/000521241.».

[37] «About Obesity. EASO n.d. https://easo.org/education/about-obesity/ (accessed February 25, 2025).».

[38] «Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts 2015;8:402–24. https://doi.org/10.1159/000442721.».

[39] «Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. The American Journal of Clinical Nutri».

[40] «Ageing and health n.d. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health (accessed February 26, 2025).».

[41] «Valutazione multidimensionale della persona anziana. ISS n.d. https://www.iss.it/-/valutazione-multidimensionale-persona-anziana-1 (accessed February 26, 2025).».

[42] «López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell 2023;186:243–78. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001.».

[43] «Organization WH. World report on ageing and health. World Health Organization; 2015.».

[44] «Organization WH. Integrated care for older people: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. World Health Organization; 2017.».

[45] «Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept: (See Editorial Comments by Dr. William Hazzard on pp 794–796). J American Geriatrics Society 2007;55:780–91. https».

[46] «Prevenzione e trattamento delle lesioni da pressione. ISS n.d. https://www.iss.it/-/prevenzione-trattamento-lesioni-da-pressione (accessed February 26, 2025).».

[47] «Iglseder B, Frühwald T, Jagsch C. Delirium in geriatric patients. Wien Med Wochenschr 2022;172:114–21. https://doi.org/10.1007/s10354-021-00904-z.».

[48] «Leng S, Chen X, Mao G. Frailty syndrome: an overview. CIA 2014:433. https://doi.org/10.2147/CIA.S45300.».

[49] «Proietti M, Cesari M. Frailty: What Is It? In: Veronese N, editor. Frailty and Cardiovascular Diseases, vol. 1216, Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 1–7. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_1.».

[50] «Leonardi M, Bickenbach J, Ustun TB, Kostanjsek N, Chatterji S. The definition of disability: what is in a name? The Lancet 2006;368:1219–21. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69498-1.».

[51] «Elsawy B, Higgins KE. The Geriatric Assessment. Afp 2011;83:48–56.».

[52] «Salvador-Carulla L, Gasca VI. Defining disability, functioning, autonomy and dependency in person-centered medicine and integrated care. Int J Integr Care 2010;10. https://doi.org/10.5334/ijic.495.».

[53] «Dye L, Boyle NB, Champ C, Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. Proc Nutr Soc 2017;76:443–54. https://doi.org/10.1017/S0029665117002014.».

[54] «Balasubramanian P, Kiss T, Tarantini S, Nyúl-Tóth Á, Ahire C, Yabluchanskiy A, et al. Obesity-induced cognitive impairment in older adults: a microvascular perspective. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2021;320:H740–61. http».

[55] «Tang X, Zhao W, Lu M, Zhang X, Zhang P, Xin Z, et al. Relationship between Central Obesity and the incidence of Cognitive Impairment and Dementia from Cohort Studies Involving 5,060,687 Participants. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2021;130:301–13. h».

[56] Anand S, Schoo C. Mild Cognitive Impairment. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025..

[57] Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. The American Journal of Medicine 2018;131:1161–9. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022..

[58] Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Alzheimer Disease. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025..

[59] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. International Journal of Nanomedicine. 2019 Jul 19;14(1):5541–54..

[60] Martin-Jiménez CA, Gaitán-Vaca DM, Echeverria V, González J, Barreto GE. Relationship Between Obesity, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease: an Astrocentric View. Mol Neurobiol 2017;54:7096–115. https://doi.org/10.1007/s12035-016-0193-8..

[61] «Mantellatto Grigoli M, Pelegrini LNC, Whelan R, Cominetti MR. Present and Future of Blood-Based Biomarkers of Alzheimer's Disease: Beyond the Classics. Brain Research 2024;1830:148812. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148812.».

[62] «Sanders AE, Schoo C, Kalish VB. Vascular Dementia. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.».

[63] «Weintraub S. Neuropsychological Assessment in Dementia Diagnosis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2022;28:781–99. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001135.».

[64] «Manuale di Competenze in Geriatria | SIGG Società Italiana di Gerontologia e Geriatria n.d. https://www.sigg.it/manuale-di-competenze-in-geriatria/ (accessed February 26, 2025).».

[65] «Balasubramanian P, Kiss T, Tarantini S, Nyúl-Tóth Á, Ahire C, Yabluchanskiy A, et al. Obesity-induced cognitive impairment in older adults: a microvascular perspective. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2021;320:H740–61. http».

[66] «Carvalho C, Moreira PI. Cognitive Impairment in Obesity and Diabetes. In: Faintuch J, Faintuch S, editors. Obesity and Diabetes, Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 399–414. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53370-0_29.».

[67] «1. Dye, Louise, Neil Bernard Boyle, Claire Champ, and Clare Lawton. 2017. "The Relationship between Obesity and Cognitive Health and Decline." Proceedings of the Nutrition Society 76(4): 443–54. doi: 10.1017/S0029665117002014.».

[68] «Cheke LG, Bonnici HM, Clayton NS, Simons JS. Obesity and insulin resistance are associated with reduced activity in core memory regions of the brain. Neuropsychologia 2017;96:137–49. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.01.013.».

[69] «Sabia S, Kivimaki M, Shipley MJ, Marmot MG, Singh-Manoux A. Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the

Whitehall II Cohort Study. The American Journal of Clinical Nutrition 2009;89:601–7. https://doi.org/10.3945/ajcn.200».

[70] «Linn BS, Linn MW, Gurel L. CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE. J American Geriatrics Society 1968;16:622–6. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x.».

[71] «Katz S, Downs TD, Cash HR, et al: "Progress in the development of the index of ADL." Gerontologist 10:20-30, 1970. Copyright © The Gerontological Society of America.».

[72] «Lawton, M.P., & Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist, 9(3), 179-186.».

[73] «Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition 1999;15:116–22. https://doi.org/10.1016/S0899-9007(98)00171-3.».

[74] «Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing 2019;48:16–31. https://doi.org/10.1093/ageing/afy169.».

[75] «Matos Casano HA, Anjum F. Six-Minute Walk Test. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.».

[76] «Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. The Journals of Gerontology: Series A 2014;69:547–58. https://doi.org/1».

[77] «Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. Euro J of Neurology 1996;3:198–202. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1996.tb00423.x.».

[78] «Santangelo G, Siciliano M, Pedone R, Vitale C, Falco F, Bisogno R, et al. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. Neurol Sci 2015;36:585–91. https://doi.org/10.1007/s10072-014-1995-y.».

[79] «Massimo Nucci, Daniela Mapelli, Sara Mondini. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. Aging Clinical and Experimental Research 2012;24. https://doi.org/10.3275/7800.».

[80] «Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Pati».

[81] «Pedrabissi, L. and Santinello, M. (1989) STAI State-Trait Anxiety Inventory Forma Y Manuale. Organizzazioni Speciali, Firenze.».

[82] «Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 1992 May;4(2):134–9.».

[83] «Costa A, Bagoj E, Monaco M, Zabberoni S, De Rosa S, Papantonio AM, et al. Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. Neurol Sci 2014;35:365–72. h».

[84] «Terruzzi S, Funghi G, Meli C, Barozzi N, Zappini F, Papagno C, et al. The FACE test: a new neuropsychological task to assess the recognition of complex mental states from faces. Neurol Sci 2023;44:2339–47. https://doi.org/10.1007/s10072-023-06697-w.».

[85] «Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G, Fadda L, Gallassi R, Lorusso S, et al. The Mental Deterioration Battery: Normative Data, Diagnostic Reliability and Qualitative Analyses of Cognitive Impairment. Eur Neurol 1996;36:378–84. https://doi.org/10.1159/0».

[86] «Nocentini U, Giordano A, Di Vincenzo S, Panella M, Pasqualetti P. The Symbol Digit Modalities Test - Oral version: Italian normative data. Funct Neurol. 2006 Apr-Jun;21(2):93-6. PMID: 16796824.».

[87] «Gullett JM, Price CC, Nguyen P, Okun MS, Bauer RM, Bowers D. Reliability of Three Benton Judgment of Line Orientation Short Forms in Idiopathic Parkinson's Disease. The Clinical Neuropsychologist 2013;27:1167–78. https://doi.org/10.1080/13854046.2013.8277».

[88] «Dodich A, Cerami C, Canessa N, Crespi C, Iannaccone S, Marcone A, et al. A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. Neurol Sci 2015;36:1907–12. https://doi.org/10.1».