UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA

Presidente Prof.ssa Valérie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

RUOLO BENEFICO DELLE MODIFICHE DIETETICHE A MEDIO TERMINE IN MENOPAUSA

Relatore: Prof.ssa Valérie Tikhonoff

Correlatore: Prof.ssa Romina Valentini

Laureanda: Aurora Favaro

Anno accademico 2021-2022

INDICE

ABSTRACT 1
INTRODUZIONE 3
Capitolo 1. IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE 5
1.1 Definizione 5
1.2 I fattori di rischio cardiovascolare 5
1.3 Le patologie cardiovascolari 11
1.4 Epidemiologia 11
1.5 L'impatto della menopausa sul rischio cardiovascolare 14
1.6 Prevenzione 19
1.7 Trattamento 20
Capitolo 2. ALIMENTAZIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE 23
2.1 L'influenza dell'alimentazione sui fattori di rischio cardiovascolare 23
2.1.1 Alimentazione e ipertensione 23
2.1.2 Alimentazione e obesità 26
2.1.3 Alimentazione e dislipidemie 28
2.1.4 Alimentazione e diabete mellito 30
2.1.5 Alimentazione e aterosclerosi 32
2.2 I pattern alimentari 34
2.2.1 Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 35
2.2.2 Dieta Mediterranea 37
2.2.3 Low Carb Diet 40
2.2.4 Low Fat Diet 42
Capitolo 3. SCOPO DELLO STUDIO 43
Capitolo 4: MATERIALI E METODI 44
4.1 Protocollo di studio dell'intervento 44
4.2 Valutazione dei parametri antropometrici 46
4.3 Analisi della composizione corporea 48
4.4 Valutazione performance fisica 52
4.5 Misurazione della pressione arteriosa 53
4.6 Valutazione delle abitudini alimentari 54
4.7 Gli schemi dietetici 56

4.8 Statistica 58
Capitolo 5: RISULTATI 59
5.1 Caratteristiche generali alla prima visita 61
5.2 Risultati ad un anno 63
5.3 Pattern dietetici a 6 mesi 76
Capitolo 6: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI 77
APPENDICE 82
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA 90
RINGRAZIAMENTI 103

ABSTRACT

Introduzione: il rischio cardiovascolare nella donna incrementa drasticamente con la menopausa e si osservano modificazioni sfavorevoli nella composizione corporea. Recentemente diverse società scientifiche hanno sottolineato l'importanza della prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne, ma pochi sono gli studi sul ruolo del cambiamento delle abitudini alimentari sui fattori di rischio cardiometabolici nelle donne in post-menopausa. Il nostro studio d'intervento si propone di valutare l'efficacia a medio termine di diversi pattern dietetici nel ridurre la prevalenza e la progressione delle malattie cardiovascolari nelle donne.

Materiali e metodi: donne in menopausa sia naturale che chirurgica con un Body Mass Index (BMI) compreso tra 24 e 39 kg/mq e con almeno un altro fattore di rischio cardio-metabolico vengono reclutate in modo random. Ognuna viene seguita con un follow-up trimestrale per un anno presso l'Ambulatorio del Rischio Cardiovascolare dell'Unità Operativa di Dietetica e Nutrizione Clinica. In sede ambulatoriale, si sono somministrati questionari dettagliati su anamnesi patologica prossima e remota, stile di vita, attività fisica (IPAQ) ed alimentare (recall alimentare settimanale, questionari di aderenza e questionario di frequenza degli alimenti FFQ). Inoltre, si sono ottenute misurazioni antropometriche comprensive di circonferenza vita, fianchi e braccio, plicometria con valutazione della composizione corporea, analisi bioimpedenziometrica vettoriale (BIVA), handgrip e misurazione della pressione arteriosa (PA). All'arruolamento è stato fornito uno schema dietetico ipocalorico equilibrato con consigli quantitativi o uno dei 4 pattern dietetici (Mediterranea, DASH, Low Carb e Low Fat).

Risultati: L'analisi è stata effettuata su 52 partecipanti con dati completi ad un anno con schema dietetico ipocalorico equilibrato con consigli quantitativi. Si sono evidenziate riduzioni significative ($p<0.01$) del peso (Δ= -4.3 Kg), del BMI (Δ= -1.6 Kg/m^2), della prevalenza di obesi (-21.1% con BMI≥30 Kg/m2), delle circonferenze vita (Δ= -4.1 cm) e

fianchi (Δ= -3.0 cm), della percentuale di donne con obesità addominale (-10%), degli spessori delle pliche sottoscapolare (Δ= -5.2 mm), soprailiaca (Δ= -2.9 mm) e tricipitale (Δ= -4.5 mm) con una riduzione del 9.6% di pazienti con obesità tronculare, dell'area adiposa del braccio (AFA) (Δ=-6.4 cm^2), della massa grassa (MG) ottenuta dalla plicometria (Δ= -4.2 kg) e della MG ottenuta dalla BIVA (Δ= -2.5 kg) e della massa magra ottenuta con la BIVA (Δ= -1.8 kg). Dal punto vista cardiovascolare, si sono evidenziate ad un anno una riduzione significativa ($p<0.0001$) della PA sistolica (Δ= -7.4 mmHg) e diastolica (Δ= -3.6 mmHg). Si sono osservate correlazioni positive significative fra variazione di peso ad un anno e variazione delle circonferenze vita e fianchi e degli spessori delle pliche sottoscapolare e tricipitale e di AFA. Dal punto di vista nutrizionale, sempre ad un anno, si sono osservate riduzioni significative del metabolismo basale (Δ= -45.7 Kcal/die, $p <0.0001$) che correla positivamente con la variazione di peso ad un anno e dell'introito calorico giornaliero (Δ= -99.8 Kcal/die, $p= 0.04$), da ricondurre alla riduzione dell'introito lipidico dal 36.6% al 33.6% che correla positivamente con la variazione di peso ad un anno, in particolare degli acidi grassi saturi dal 12 al 10.8% e del colesterolo (Δ =-23.1 mg/die) con mantenimento del livello medio di attività fisica. Dai questionari di aderenza Low Fat e Mediterranea e dal questionario FFQ, si sono evidenziati riduzione significative ($p<0.01$) del consumo di carni animali con eliminazione del grasso visibile, riduzione delle carni processate e riduzione del consumo di dolci e prodotti da forno oltre che riduzione dell'olio d'oliva.

Conclusioni: il presente studio di intervento nutrizionale sottolinea l'utilità a medio termine (un anno) di una dieta ipocalorica equilibrata nelle donne in menopausa sui fattori di rischio cardiovascolare comprensivi di parametri antropometrici, indici di adiposità viscerale e pressione arteriosa. Altresì viene messo in evidenza come i questionari di aderenza possano essere uno strumento versatile e di facile somministrazione rispetto al questionario FFQ, in grado di guidare il dietista in un corretto counseling in questa tipologia di soggetti.

INTRODUZIONE

Le patologie cardiovascolari (MCV) si trovano tra le cause di mortalità più frequenti e rappresentano una problematica sanitaria crescente e diffusa a livello mondiale. Negli ultimi anni si è indagato come nonostante l'incidenza delle patologie cardiovascolari aumenti drasticamente dopo la menopausa in seguito a modificazioni metaboliche e ormonali sfavorevoli, in letteratura ci sono pochi studi ed evidenze riguardanti la salute cardiovascolare nella donna. Ciò comporta che la malattia cardiovascolare nella donna sia sottodiagnosticata e sottotrattata.

Le abitudini alimentari hanno un ruolo fondamentale della patogenesi delle MCV. Abitudini scorrette impattano nell'instaurarsi dei fattori di rischio cardiovascolare e nel grado di severità; un'alimentazione sana ed equilibrate è invece protettiva sulla salute cardiovascolare. In letteratura i modelli alimentari ai quali è stata attribuita una protezione dal punto di vista della salute cardiovascolare, o che vanno a prevenire l'instaurarsi di alcune condizioni che incidono negativamente su di quest'ultima, sono la dieta Mediterranea, la dieta DASH, la dieta Low Carb e la dieta Low Fat.

La presente Tesi, condotta nell'ambito del progetto CAR-PREDIME (CARdiovascular PREevention with DIet in MEnopause) si pone come obbiettivo di valutare l'efficacia di un intervento nutrizionale con uno schema ipocalorico equilibrato sui fattori di rischio cardiometabolici rilevati ad un anno nelle donne in menopausa, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare. Si andrà inoltre a confrontate l'efficacia di 4 pattern dietetici (dieta Mediterranea, dieta DASH, dieta Low Carb e dieta Low Fat) dopo 6 mesi dall'inizio dell'intervento.

Lo scopo finale del progetto CAR-PREDIME sarà quello di poter identificare i modelli dietetici errati che determinano un aumento del rischio cardiometabolico, e di ottenere dati utili all'individuazione di possibili linee di indirizzo e di intervento rivolte a promuovere la prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne in menopausa.

Capitolo 1. IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

1.1 Definizione

Il rischio cardiovascolare globale assoluto indica la probabilità di ammalarsi di un evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) stimando il livello di alcuni fattori di rischio e considerando un arco di tempo definito (solitamente 10 anni dal calcolo del rischio)(1). I fattori di rischio cardiovascolare comprendono le condizioni che si sono dimostrate statisticamente correlate all'insorgenza di una malattia cardiovascolare in modo indipendente. Data l'eziologia multifattoriale delle patologie cardiovascolari, nell'identificazione del rischio cardiovascolare di un soggetto, i fattori non vengono valutati singolarmente ma viene presa in considerazione la loro valutazione globale. Inoltre, la modificazione di ciascuno dei singoli fattori può influenzare in maniera chiaramente prevedibile il rischio assoluto (1).

1.2 I fattori di rischio cardiovascolare

I fattori di rischio cardiovascolare sono il punto di partenza per la valutazione del rischio del singolo individuo (2); vengono classificati in non modificabili e modificabili, questi ultimi rappresentano i targets per gli interventi comportamentali e le azioni terapeutiche mirate (3).

Tra i fattori modificabili si includono:

- Età: il processo di invecchiamento implica numerosi cambiamenti funzionali (perdita di funzione) e morfologici (rimodellamento) a livello cardiaco e vascolare. Lo stress ossidativo viene considerato il principale fattore coinvolto in questi processi.(4).

- Sesso: le differenze legate al sesso nella salute cardiovascolare riguardano non solo l'anatomia e la fisiologia del cuore e dei vasi ma anche diversi meccanismi di regolazione ormonale (5). Secondo la letteratura scientifica degli ultimi 20 anni le

donne nella prima parte della loro vita sono più protette dagli eventi CV e di solito soffrono di complicazioni CV in età più avanzata rispetto agli uomini. Questa protezione è generalmente attribuita agli effetti degli estrogeni, infatti si riduce con il loro fisiologico calo della produzione ni durante la menopausa, che è inoltre associata a disturbi legati all'insulino-resistenza e a diverse alterazioni metaboliche patologiche (6). Altre condizioni legate al ciclo riproduttivo che vanno ad impattare sulla salute cardiovascolare sono la sindrome dell'ovaio policistico e la gravidanza (diabete gestazionale, ipertensione gestazionale e preeclampsia) (7).

- Storia familiare di malattia cardiovascolare: la familiarità per CHD è stata ben studiata come fattore di rischio indipendente per gli eventi CV a breve termine (<10 anni) (8). L'impatto della storia familiare nella stratificazione del rischio è dato principalmente dalla componente genetica (9).

Tra i fattori modificabili si includono:

- Tabagismo: contribuisce in modo significativo alla morbilità e mortalità cardiovascolare in quanto impatta su tutte le fasi dell'aterosclerosi, dalla disfunzione endoteliale agli eventi clinici acuti (in particolare trombotici), con una maggiore sensibilità da parte delle donne (10). Sia l'esposizione attiva che quella passiva (ambientale) al fumo di sigaretta predispongono a eventi cardiovascolari (11).

- Ipertensione arteriosa: l'elevata pressione del sangue nelle arterie, definita come valori superiori a 140/90 mmHg, è uno dei fattori di rischio cardiovascolari più importanti e largamente diffuso nella popolazione (2). L'ipertensione arteriosa accelera il processo di formazione delle placche aterosclerotiche a livello dei vasi ed è ampiamente coinvolta nella formazione di lesioni croniche all'endotelio dei vasi. La conseguenza più importante di questo processo fisiopatologico è l'irrigidimento delle grandi arterie, il cui gold standard di misurazione è la pulse wave velocity (PWV)(9).

- Alterazioni del profilo lipidico: secondo l'OMS valori di colesterolemia totale ≥ 200 mg/dL e valori di trigliceridemia ≥150 mg/dL aumentano sensibilmente il rischio cardiovascolare (9). Il parametro colesterolemia rappresenta la concentrazione ematica delle lipoproteine plasmatiche circolanti che trasportano i lipidi, insolubili nel sangue per la loro struttura chimica. La colesterolemia si distingue in colesterolemia totale, LDL, non-HDL e HDL; livelli elevati dei primi tre parametri rappresentano un maggiore rischio cardiovascolare in quanto alimentano il processo aterosclerotico: le LDL, infatti, veicolano il colesterolo ai tessuti periferici favorendo l'accumulo a livello dell'endotelio vascolare, le HDL invece veicolano il colesterolo dai tessuti periferici al fegato con un'azione atero-protettiva (12).

- Diabete mellito: la cui diagnosi, secondo le linee guida dell'OMS, si conferma con il rilevamento random della glicemia ≥200 mg/dl associata alla presenza di sintomi (poliuria, polidipsia, calo di peso involontario) oppure glicemia a digiuno ≥126 mg/dl o glicemia ≥200 mg/dl dopo 2 ore l'assunzione del carico orale di glucosio (confermate in due prelievi) in assenza di sintomi. La presenza di diabete aumenta il rischio cardiovascolare dell'individuo (13). Recenti studi hanno dimostrato che l'iperglicemia causa disfunzione endoteliale e che insieme all' insulino-resistenza e all' iperinsulinemia sono responsabili del danno dell'endotelio (14).

- Obesità: secondo il rapporto *The Heavy Burden of Obesity, OECD 2019* 1 persona su 4 della popolazione è definita obesa, ovvero con un indice di massa corporea superiore a 30 kg/m^2. Il tessuto adiposo è metabolicamente attivo e secerne ormoni e mediatori bioattivi ed è coinvolto nei processi omeostatici dal controllo dello stimolo della fame al dispendio energetico, al metabolismo del glucosio e dei lipidi, al controllo della pressione sanguigna o alla modulazione degli stati pro-coagulativi. È quindi strettamente correlato alla patogenesi del rischio cardiovascolare, in particolare è noto che il grasso viscerale secerne molte citochine che promuovono l'insulino-resistenza (TNF-α, IL6, leptina, resistina e visfatina), agendo in direzione pro-aterosclerotica (15).

- Abitudini alimentari scorrette: una dieta che presenti le seguenti caratteristiche influenza in modo negativo la salute cardiovascolare (9):
    - un pattern alimentare basato su alimenti di origine animale
    - un apporto di acidi grassi saturi > 10% dell'apporto energetico totale
    - alto apporto di acidi grassi trans e alimenti processati
    - alto apporto di sale (> 5 g al giorno)
    - basso introito di fibre (< 30-45 g al giorno) per cui un basso apporto di frutta e verdura (< 5 porzioni al giorno)
    - alto apporto di carne rossa e carne processata (> 350-500 g a settimana)
    - alto apporto di zuccheri semplici

Un valido strumento per stratificare il rischio cardiovascolare sono le carte del rischio SCORE (Figura 1.1 e Figura 1.2) che permettono di determinare il rischio di un evento cardiovascolare fatale a 10 anni (16). Questo sistema è stato costruito sulla raccolta di dati da 12 studi di coorte europei (88080 donne e 117098 uomini) e si differenzia per popolazioni con basso o alto rischio cardiovascolare. La stima totale di basa su:

- sesso
- età
- fumo
- pressione arteriosa sistolica
- colesterolo totale

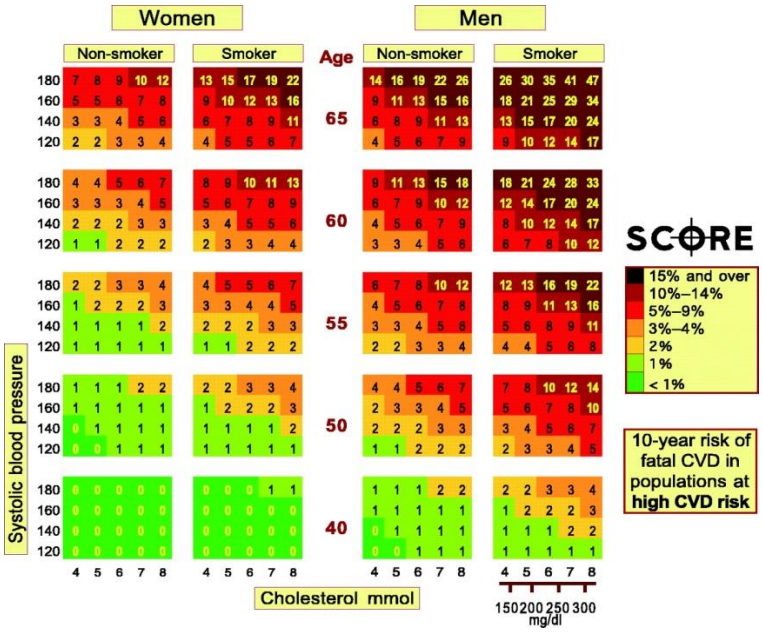


Figura 1.1 – Stratificazione del rischio decennale di malattia cardiovascolare fatale nelle popolazioni ad alto rischio cardiovascolare. Grafico basato sul colesterolo totale.

Fonte: R. Conroy *et al*., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*, European Heart Journal, Volume 24, Issue 11, (2003), P. 987–1003

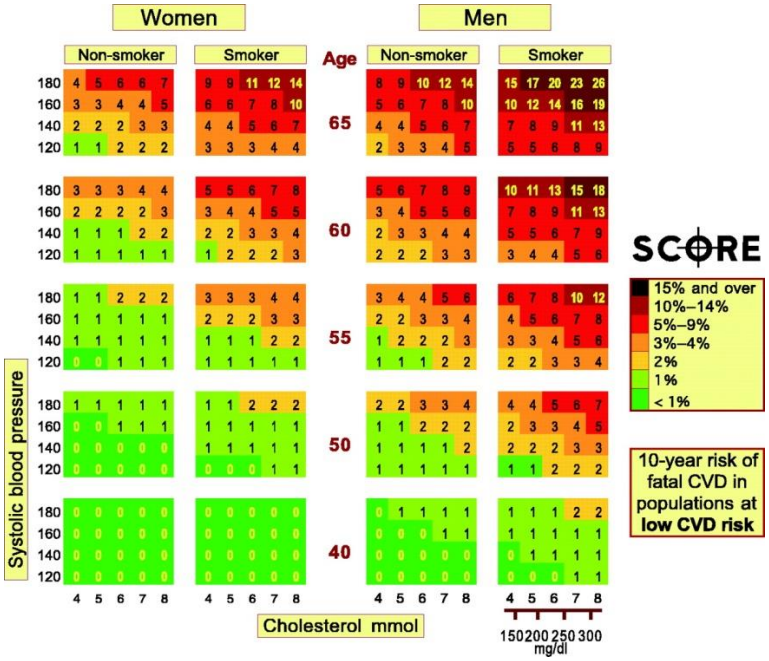


Figura 1.2 – Stratificazione del rischio decennale di malattia cardiovascolare fatale nelle popolazioni a basso rischio cardiovascolare. Grafico basato sul colesterolo totale.

Fonte: R. Conroy *et al*., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*, European Heart Journal, Volume 24, Issue 11, (2003), P. 987–1003

Una delle limitazioni riscontrate nel sistema SCORE chart è che si basa solamente sui fattori principali, non includenti elementi che hanno un impatto significativo come la storia familiare, i trigliceridi e le alterazioni del metabolismo dei glucidi. Il sistema SCORE chart resta comunque un valido strumento di prevenzione primaria per le patologie cardiovascolari (16)

1.3 Le patologie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari sono, insieme ai tumori, alle patologie respiratorie croniche e al diabete, uno dei principali problemi di salute pubblica a livello globale; rappresentano la prima causa di morbilità, invalidità e mortalità e il loro impatto sui pazienti comporta danni umani, sociali ed economici elevati (17).

Rientrano in questa categoria di patologie le coronaropatie, le malattie cerebrovascolari e le arteriopatie periferiche. Le prime riguardano le arterie coronarie, ovvero i vasi sanguigni che apportano sangue al cuore, e si sviluppano quando si verifica una riduzione o blocco dell'apporto di sangue al muscolo cardiaco, con eziologia di origine congenita o in seguito alla formazione di una stenosi aterosclerotica o non aterosclerotica. Le patologie cerebrovascolari sono alterazioni dei vasi sanguigni che affluiscono al cervello, mentre le arteriopatie periferiche riguardano alterazioni dei vasi sanguigni che irrorano gli arti (2). Le malattie cardiovascolari sono in gran parte prevenibili, in quanto una parte dei fattori di rischio sono modificabili, ovvero legati a comportamenti e stili di vita (fumo, alcol, scorretta alimentazione, sedentarietà) messi in atto dal paziente e per questo correggibili (18).

1.4 Epidemiologia

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2019 si sono verificati, a livello mondiale, 18,6 milioni di decessi a causa di una patologia cardiovascolare; tra le 10 più frequenti cause di mortalità si pone infatti al primo posto la cardiopatia ischemica, responsabile del 16% dei decessi a livello globale con un trend in ascesa; al secondo posto si trova l'ictus, responsabile del 11% dei decessi (19).

Secondo i dati ISTAT 2019 anche in Italia le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte con 220.456 decessi, così distribuiti: 62.434 per malattie ischemiche del cuore, 55.434 alle malattie cerebrovascolari e 53.901 per altre malattie cardiache (2).

L'analisi più dettagliata di questi dati permette di far emergere delle specificità. Secondo il rapporto 2019 di Meridiano Sanità (The European House- Ambrosetti) gli uomini muoiono principalmente a causa delle malattie ischemiche del cuore mentre le donne per le malattie cerebrovascolari. Per quanto riguarda la distribuzione per età più del 90% dei decessi è stata rilevata in soggetti sopra i 65 anni di età (Figura 1.3) (20).

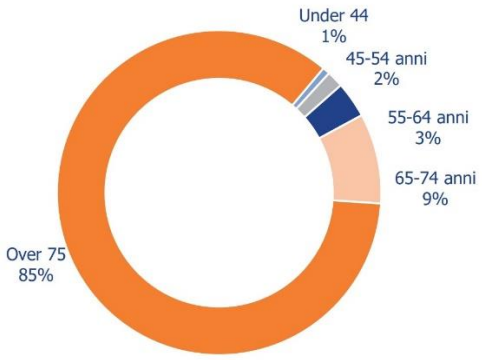


Figura 1.3 – Ripartizione dei decessi cardiovascolari in Italia, per fascia d'eta (%), 2016
Fonte: *The European House - Ambrosetti su dati Istat, 2019*

Dall'analisi dei tassi di mortalità per patologie ischemiche del cuore e per patologie cerebrovascolari standardizzati risulta evidente il trend in aumento al crescere della classe di età in entrambi i sessi: negli uomini la mortalità è trascurabile fino a 45 anni, emerge dai 50 anni e poi cresce in maniera esponenziale dopo i 75 anni; nelle donne si manifesta circa 10 anni dopo, a partire dai 60 anni (2) (21).

Inoltre, il rapporto di Meridiano Sanità (The European House- Ambrosetti) del 2019 ha analizzato la prevalenza di ipertensione e ipercolesterolemia, due fattori di rischio cardiovascolare fortemente implicati nel processo di formazione dell'aterosclerosi. È stato

analizzato l'andamento della prevalenza della pressione arteriosa degli ultimi anni registrando una leggera diminuzione della fascia d'età 50-69 anni, un andamento simile è stato registrato per l'ipercolesterolemia (Figura 1.4) (20). Infatti, dall'ultima rilevazione del progetto Cuore dell'Istituto Superiore della Sanità solo poco più di un quarto della popolazione è consapevole del proprio stato di salute ed è adeguatamente trattato.

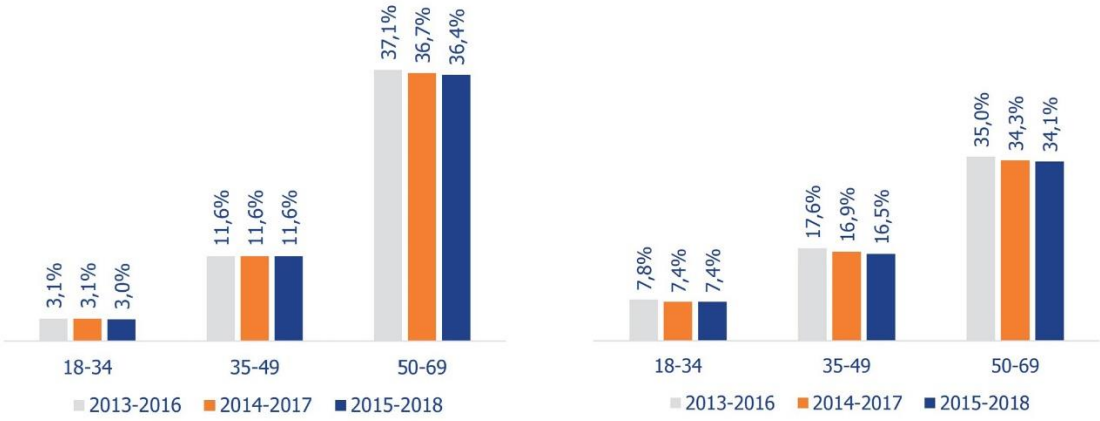


Figura 1.4 – A sinistra: prevalenza dell'ipertensione per fasce di età (%), confronto 2013-2016, 2014-2017, 2015-2018 A destra: prevalenza dell'ipercolesterolemia per fasce di età (%), confronto 2013-2016, 2014-2017, 2015-2018 Fonte: *The European House – Ambrosetti su dati ISS, 2019*

Le malattie dell'apparato cardiocircolatorio rappresentano la prima causa di ricovero in Italia, pari a circa il 14,3% di ricoveri in Regime Ordinario. Questo comporta un impatto importante a livello economico, secondo alcune stime i costi sanitari legati a questa tipologia di patologie sarebbe pari a 14-16 milioni di euro annui di cui l'80% da ospedalizzazioni e meno del 10% da prestazioni diagnostiche e specialistiche (22).

1.5 L'impatto della menopausa sul rischio cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nelle donne a livello mondiale, in particolare la malattia coronarica è responsabile da sola di un terzo delle morti femminili globali. Nonostante il peso di queste patologie sulla salute femminile stia man mano raggiungendo maggior consapevolezza da parte della popolazione, la rivista *The Lancet* riporta la necessità di ampliare la conoscenza scientifica in materia. È stata infatti identificata in letteratura una minor inclusione di soggetti femminili negli studi clinici; ciò comporta minor prevenzione, sotto diagnosi e sotto trattamento della malattia cardiovascolare nella donna (23).

Nel corso della loro vita le donne subiscono importanti modificazioni dell'assetto degli ormoni sessuali che impattano sul rischio cardiovascolare. Tra queste si ritrova la menopausa che è stata associata da numerosi studi longitudinali ad un aumento del rischio e dell'incidenza di eventi cardiovascolari (24) (25). La media mondiale dell'età di esordio della menopausa è intorno ai 50 anni con variazioni individuali, quando si verifica prima dei 40 anni si definisce menopausa precoce e quando si verifica dopo i 56 anni si definisce menopausa tardiva. Tenendo conto del trend di incremento dell'aspettativa di vita, è stato stimato che un numero significativo di donne spende circa il 40% della propria vita in fase post-menopausale (24). Risulta quindi lampante la necessità di azioni preventive e di una tempestiva e adeguata presa in carico di questa tipologia di pazienti.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la menopausa si definisce come la cessazione permanente dei cicli mestruali conseguente alla perdita della funzione follicolare ovarica. Si diagnostica retrospettivamente dopo 12 mesi consecutivi di amenorrea non collegabile ad un'altra causa fisiologica o patologica. Quando la cessazione dei cicli mestruali è conseguente a rimozione chirurgica di entrambe le ovaie o a soppressione iatrogena della funzione ovarica, si definisce menopausa indotta.

Il dosaggio dei parametri ormonali (FSH e LH) va a supportare il quadro clinico; un ulteriore supporto di tipo descrittivo, da tenere in considerazione nella diagnosi, è l'eventuale presenza di sintomatologia (ad esempio manifestazioni vasomotorie o disturbi del sonno).

Uno strumento per la definizione e nomenclatura delle fasi di passaggio dall'età fertile alla menopausa è lo STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) + 10 che divide in tre macro-fasi l'età riproduttiva della donna (Figura 1.5).

Menarche — FMP (0)

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	**REPRODUCTIVE**				**MENOPAUSAL TRANSITION**		**POSTMENOPAUSE**			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	*variable*				*variable*	1-3 years	2 years (1+1)		3-6 years	*Remaining lifespan*
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/ Length	*Variable Length* Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of >=60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low		Stabilizes Very Low Very Low	
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	**Low**	Very Low		Very Low	
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms *Likely*	Vasomotor symptoms *Most Likely*			*Increasing* symptoms of urogenital atrophy

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated
**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard[67-69]

Figura 1.5 - The Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 staging system for reproductive aging in women. Fonte: SD. Harlow *et al.*, *Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 97, Issue 4, (2012), P. 1159–1168

La prima fase, che inizia con il menarca, è la *reproductive stage* a cui segue la *menopausal transition* ovvero il periodo che va dalle prime irregolarità dei cicli mestruali e modificazioni biologiche, endocrine e cliniche al FMP (Final Mestrual Period). L'ultima fase è definita *post menopause*. In questa classificazione si individua inoltre una fase "a cavallo" del FMP definita *perimenopause*, che comprende tutta la *menopausal transition* e i primi due anni della *post menopause*. È la fase in cui si raccolgono i maggiori cambiamenti in termini

di variabilità dei cicli mestruali e assetto ormonale. Nuovi dati hanno infatti evidenziato che i livelli di FSH continuano ad aumentare e quelli di estradiolo a diminuire approssimativamente fino a due anni dopo l'ultimo ciclo mestruale per poi stabilizzarsi (26).

La causa dell'aumento del rischio cardiovascolare legato alla menopausa è stata individuata proprio nelle modificazioni dell'assetto ormonale, ovvero il calo di produzione degli estrogeni. È infatti responsabili della sintomatologia tipica del passaggio in menopausa (sintomi vasomotori, vampate di calore, perdita di massa ossea, disfunzioni sessuali, disturbi del sonno e dell'umore), ma anche di una serie di modificazioni del quadro metabolico sfavorevoli per la salute cardiovascolare (25) (24) (27).

La prevalenza dell'obesità è maggiore nelle donne in postmenopausa rispetto alle donne in premenopausa e conseguenza di un processo multifattoriale in cui entrano in gioco la riduzione del dispendio energetico, del metabolismo basale e della massa muscolare dovuta all'inattività fisica e le alterazioni della regolazione degli stimoli di fame e sazietà (28).

Il calo dei livelli degli estrogeni è inoltre fortemente associato ad alterazioni della composizione corporea in termini di aumento della massa grassa e suo accumulo principalmente a livello centrale, determinando il passaggio da un pattern ginoide a quello androide (Figura 1.6).

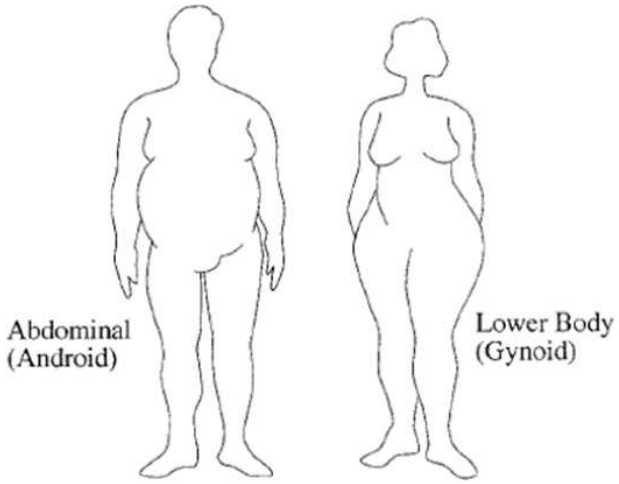


Figura 1.6 – Pattern di distribuzione del grasso corporeo. Fonte: Molly C. Carr, *The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 88, Issue 6, Pages 2404–2411 (2003).

Il tessuto adiposo viscerale secerne una serie di mediatori biochimici, tra cui l'interleuchina 6 e la retinol-binding protein 4 che sono pro-infiammatori ed aumentano lo stress ossidativo. Bassi livelli di estrogeni sono inoltre associati ad un aumento della sintesi di lipolisi che porta ad un aumento del flusso di FFA (acidi grassi liberi) al fegato. La presenza di questi due fattori porta a insulino-resistenza con conseguente predisposizione allo sviluppo di diabete mellito di tipo 2, che è un forte fattore di rischio cardiovascolare (29).

Nella transizione verso la menopausa si osserva un cambiamento del profilo lipidico con una maggiore tendenza a sviluppare dislipidemie dovute al rapido aumento dei livelli di colesterolo totale, LDL-C e apolipoproteina B, andando a costituire un profilo pro-aterogenico.

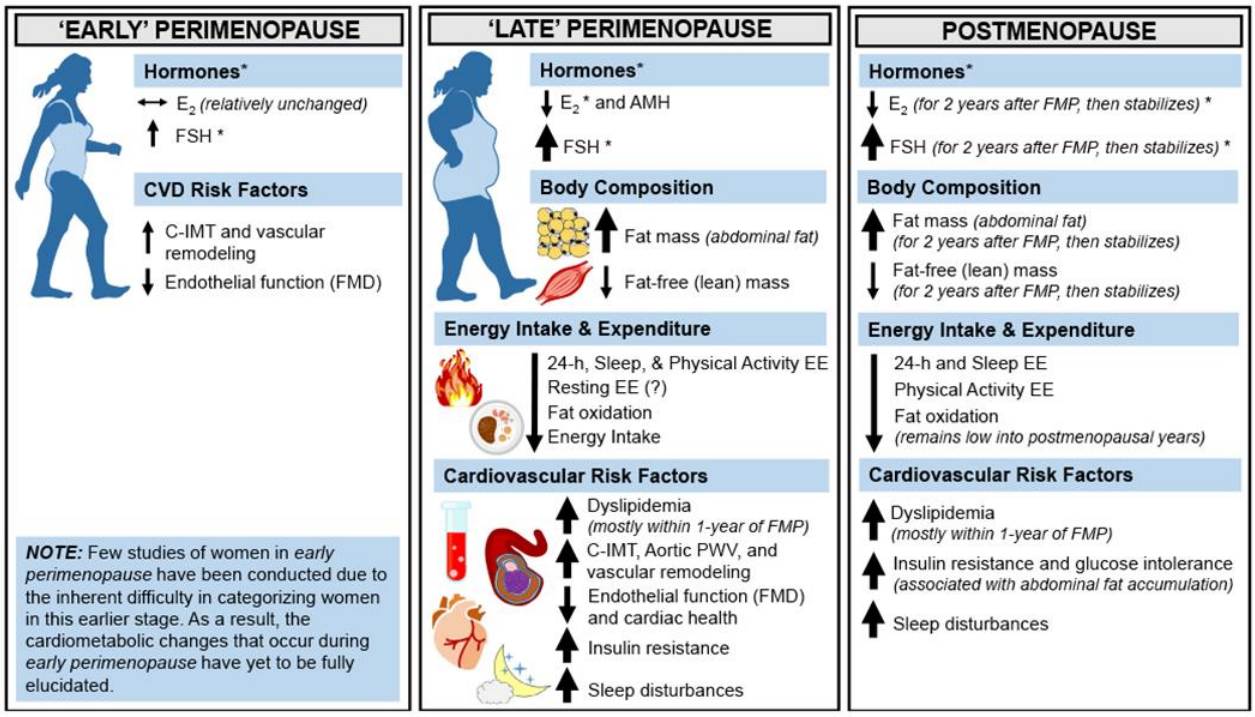


Figura 1.7 – Composizione corporea e salute cardiometabolica nella transizione alla menopausa. Fonte: Marlatt KL *et al*, Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition, *Obesity (Silver Spring)* (2022)

Questo insieme di componenti metaboliche sfavorevoli, a cui si aggiunge l'ipertensione, si riassume in un quadro di sindrome metabolica che è fortemente associata agli eventi CVD; la sua prevalenza nelle donne, infatti, aumenta notevolmente dopo la menopausa (30).

L'ipertensione rimane il fattore modificabile più impattante sulla salute cardiovascolare (24) e nonostante le modificazioni metaboliche sopra descritte siano associate all'instaurarsi dell'ipertensione, il calo degli estrogeni sembra avere effetti diretti sulla pressione sanguigna.

Gli estrogeni sono dei potenti ormoni vasoattivi che promuovono la vascolarizzazione, il rimodellamento, l'elasticità dei vasi ed hanno un'azione protettiva verso l'endotelio (28). Questi effetti vengono chiaramente a mancare in seguito alla menopausa; è stato visto che il declino della funzione endoteliale comincia nella fase perimenopausale prima della comparsa di segni di aterosclerosi subclinica (25). Il calo degli estrogeni porta inoltre all'attivazione del

sistema renina-angiotensina, la sovraproduzione dell'endotelina che è un potente vasocostrittore ed alla compromissione della vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico (28). Tutti questi fattori vanno ad aumentare lo stress ossidativo, che a sua volta si associa ad una maggior rigidità ed un maggior spessore dei vasi, a calcificazioni a livello dei vasi coronarici e al progredire del processo aterosclerotico (31) (25) (27).

1.6 Prevenzione

Secondo l'Istituto Superiore della Sanità per contrastare l'insorgenza delle malattie cardiovascolari è necessaria l'adozione di un approccio integrato, che comprenda sia strategie di popolazione sia un approccio individuale. Le strategie di popolazione hanno come obiettivo la riduzione della presenza dei fattori di rischio attraverso interventi informativi e promozionali dei comportamenti salutari, azioni volte ad aumentare la consapevolezza sulla tematica ed azioni amministrative/legislative (divieti, tassazione, pianificazione). L'approccio individuale si pone come obiettivo la valutazione del rischio complessivo del singolo per pianificare interventi mirati (32). In Italia i principali strumenti di prevenzione nazionali sono il programma "Guadagnare salute. Rendere facili le scelte alimentari" e il "Piano Nazionale della Prevenzione".

Il progetto "Guadagnare salute. Rendere facili le scelte alimentari", approvato dal Governo con il DPCM del 4 maggio 2007 in accordo con Regioni e Province autonome, è un intervento complesso che include interventi comunicativi specifici, campagne informative ed un programma in collaborazione con il sistema scolastico (33). È sviluppato intorno a quattro tematiche principali, cioè i fattori di rischio più frequenti in Italia e maggiormente coinvolti nella patogenesi delle malattie croniche:

- comportamenti alimentari scorretti
- tabagismo
- abuso di alcol
- inattività fisica

All'interno del progetto è presente una piattaforma focalizzata sulla prevenzione cardiovascolare chiamata "Progetto Cuore" che oltre a fornire materiale informativo sui

comportamenti da adottare per preservare la salute cardiovascolare, permette attraverso la compilazione di un questionario di calcolare una stima del rischio cardiovascolare (34).

Il piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025 è un documento adottato il 6 Agosto 2020 con Intesa Stato-Regioni ed è lo strumento fondamentale per la pianificazione a livello centrale degli interventi di prevenzione e promozione alla salute da attuare nel territorio nazionale. Le malattie cardiovascolari sono trattate nella macroarea delle malattie croniche non trasmissibili in cui vengono spiegate le strategie di gestione. È riconosciuta la necessità di una presa in carico tempestiva del paziente possibile grazie ad un programma di screening organizzato ed efficiente, a cui deve seguire un approccio multidisciplinare, con interventi coordinati a diversi livelli e setting (35).

1.7 Trattamento

Secondo il rapporto OsMed 2021 all'interno della sulla distribuzione dei consumi farmaceutici suddivisi per categoria, i farmaci destinati al trattamento delle patologie dell'apparato cardiovascolare si trovano ai primi posti (36), in linea con il trend degli anni precedenti (37). I farmaci più utilizzati sono gli ACE-inibitori, seguiti da sartani (AT1-antagonisti), statine, calcio-antagonisti diidropiridinici e beta-bloccanti (36).

Per quanto riguarda la gestione dell'ipertensione l'inizio della terapia farmacologica è raccomandato in pazienti con ipertensione di grado 1 o pazienti con livelli pressori medio-alti ed un rischio cardiovascolare alto. Il primo approccio deve comprendere modificazioni dello stile di vita, che possono prevenire e/o ritardare l'instaurarsi dell'ipertensione e la necessità di terapia farmacologica. I cambiamenti raccomandati riguardano la restrizione del consumo di sale, abbondante consumo di frutta e verdura, legumi e cereali integrali ed un basso apporto di carne rossa e processata. Vanno associati anche un moderato consumo di bevande alcoliche, regolare attività fisica e cessazione del fumo (38). L'approccio farmacologico raccomandato è la combinazione di due tipologie di farmaci, il trattamento più efficace risulta essere l'utilizzo combinato di ACE-inibitori o sartani con calcio antagonisti e diuretici (39) (9).

Anche nella la gestione dell'ipercolesterolemia, nei pazienti con rischio cardiovascolare medio-basso l'inizio della terapia farmacologica deve essere preceduto da modificazioni dello stile di vita in termini di abitudini alimentari e attività fisica, che devono comunque essere adottate anche dopo l'inizio della terapia farmacologica. Le statine (inibitori della biosintesi epatica del colesterolo) rappresentano il trattamento di prima linea sia per efficacia che per sicurezza, ma se il target terapeutico non viene raggiunto con il massimo dosaggio o in mancata tolleranza del farmaco viene raccomandato l'ezetimibe (sequestratore degli acidi biliari) (39).

Anche il trattamento del diabete mellito prevede un primo approccio conservativo con un intervento sullo stile di vita, volto a promuovere l'adozione di un modello dietetico equilibrato, ricco in fibre e con un apporto controllato di zuccheri semplici e grassi saturi associato all'attività fisica regolare al fine di migliorare il controllo glicemico e l'insulino-resistenza e di ottenere un calo ponderale, dove necessario. La terapia farmacologica è raccomandata quando i target non vengono raggiunti attraverso l'adozione di un adeguato stile di vita; nel diabete di tipo 2 vengono utilizzati farmaci ipoglicemizzanti orali, insulina o con una combinazione dei due (39). Tra gli ipoglicemizzanti orali il farmaco di prima linea è la metformina, previa valutazione della funzionalità renale (9).

L'obesità, recentemente riconosciuta come malattia cronica, deve essere considerata nella presa in carico di un paziente cardiovascolare, in quanto è spesso associata a tutti i fattori sopra citati. Il trattamento di prima linea del sovrappeso e dell'obesità è quello dietoterapico, basato sull'assunzione di una dieta ipocalorica, composta prevalentemente da alimenti di origine vegetale con un basso apporto di grassi saturi e zuccheri semplici. Anche l'esercizio fisico deve essere compreso e prescritto all'interno della terapia.

Se non si raggiungono gli obiettivi stabiliti con le sole modifiche dello stile di vita può essere prescritta in aggiunta una terapia farmacologica per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità. Se anche questo approccio non risulta sufficiente, in soggetti con BMI > 40 o BMI >35 con comorbilità può essere presa in considerazione la chirurgia bariatrica (39).

Capitolo 2. ALIMENTAZIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

2.1 L'influenza dell'alimentazione sui fattori di rischio cardiovascolare

Nell'eziopatogenesi delle malattie non trasmissibili, tra cui le patologie del sistema cardiovascolare, oltre a fattori genetici anche fattori ambientali, comportamentali e dietetici giocano un ruolo importante (40). Le scelte alimentari contribuiscono allo sviluppo di ipertensione, dislipidemie, diabete, obesità e aterosclerosi; tutti fattori di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari (41).

L'impatto delle abitudini alimentari sulla salute e sul rischio di sviluppare patologie è stato ampiamente riconosciuto e l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Disaease, creato per prevenire e ridurre i fattori di rischio comportamentali per la salute della popolazione, delinea le caratteristiche di un'alimentazione sana (42). Il regime dietetico raccomandato è caratterizzato da un intake energetico bilanciato, un basso apporto di acidi grassi saturi e trans, un maggior apporto di acidi grassi insaturi, un limitato apporto di sale e zuccheri per cui abbondante consumo di alimenti di origine vegetale (frutta e verdura, cereali integrali, legumi, frutta secca) e un moderato consumo di alimenti di origine animale, in particolare un limitato apporto di carne rossa e processata (41).

2.1.1 Alimentazione e ipertensione

L'ipertensione è uno dei fattori che più incide sull'insorgenza delle patologie cardiovascolari. Si definisce con valori di pressione arteriosa superiori o pari a 140 mmHg per SPB e superiori a 90 mmHg per DPB; valori di pressione arteriosa 130-139 mmHg e 85-89 mmHg indicano una pressione normale-alta per cui necessitano di monitoraggio in quanto possono costituire un fattore di rischio cardiovascolare in presenza di almeno altri tre fattori (fumo, ipercolesterolemia, sovrappeso/obesità, diabete mellito, età)(43).

Le modificazioni dietetiche che hanno mostrato efficacia nel controllo e mantenimento della pressione arteriosa sono la riduzione dell'introito di sale, una moderata assunzione di

alcol, un abbondante consumo di frutta e verdura. Altri fattori riguardanti lo stile di vita sono il calo ponderale e il mantenimento di un peso ideale, la cessazione del fumo e la regolare attività fisica (43). È stato dimostrato che, al fine di raggiungere valori pressori ottimali, è importante il mantenimento nel tempo di tali modificazioni dello stile di vita (43).

Il consumo eccessivo di sale influisce sulla pressione arteriosa a causa del ruolo del sodio nel mantenere l'equilibrio dei fluidi corporei. Il sodio è l'elettrolita più rappresentato nel corpo umano e si trova principalmente nel sangue e nel liquido extracellulare. L'aumento dell'apporto di sodio causa ritenzione ed accumulo di liquidi a livello extracellulare, che se prolungato nel tempo porta gradualmente all'aumento della pressione arteriosa (44). La maggior parte della popolazione italiana consuma sale in eccesso, la quantità media introdotta è di 9,5 g (circa 4000 mg di sodio) negli uomini e 7,2 g (circa 2880 mg di sodio) nelle donne. Anche se è stata osservata una riduzione significativa del consumo di sale di circa il 12% negli ultimi 10 anni che corrisponde a più di un terzo dell'obiettivo indicato nel Piano d'azione globale per la prevenzione ed il controllo delle malattie croniche non trasmissibili 2013-2020 dell'OMS (45), si tratta comunque di una quantità ancora elevata rispetto a quella raccomandata dall'OMS, cioè meno di 5 g di sale (circa 2000 mg di sodio) (46). Secondo le linee guida LARN IV Revisione *Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana*, emessi dalla Società di Nutrizione Umana, l'assunzione adeguata di sodio per i soggetti adulti è pari a 1500 mg/die (circa 3,75 g di sale), mentre la riduzione dell'apporto a 2000 mg/die è l'obiettivo nutrizionale per la prevenzione (47) (48).

Per ridurre l'apporto di sodio è necessario non solo ridurre il consumo di sale da cucina preferendo ad esso erbe e spezie per insaporire i piatti ma anche quello di alimenti ad alto contenuto di sale. Tra le numerose "fonti nascoste" di sodio ci sono i prodotti confezionati e industriali, le carni processate, i formaggi stagionati e semi stagionati, i dadi da brodo e le salse. (49).

Anche il potassio, il principale elettrolita presente nelle cellule, svolge un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi cellulare. Agisce sul controllo della pressione attraverso diversi meccanismi: promuovendo la vasodilatazione, l'aumento dell'escrezione di sodio, la riduzione della sensibilità alla vasocostrizione correlata alle catecolamine e proteggendo le cellule dai danni dello stress ossidativo e dell'infiammazione (50). Numerosi

studi epidemiologici hanno confermato l'associazione tra un aumentato intake di potassio e la riduzione della pressione sanguigna (50), ma non è ancora stata quantificata una supplementazione che porti questo effetto (51). I LARN indicano che l'assunzione raccomandata per la popolazione è di 3900 mg/die, ma il consumo medio della popolazione italiana risulta essere inferiore con circa 2,5 g/die negli uomini e 2,2 g/die nelle donne (52). Un'alimentazione che garantisca un adeguato apporto di potassio prevede un alto consumo di alimenti di origine vegetale (frutta, verdura e cereali) (50). Il consumo di frutta e verdura è inversamente correlato allo sviluppo di ipertensione, anche grazie alla presenza di sostanze antiossidanti e di altri micronutrienti in questi alimenti (potassio, magnesio, polifenoli, carotenoidi, flavonoidi) (43).

Il consumo regolare di bevande alcoliche è associato positivamente con l'ipertensione e il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari (43). I meccanismi che collegano il consumo di alcol allo sviluppo di ipertensione non sono ancora del tutto chiari, ma è assodato che l'alcol aumenta la produzione di radicali liberi nell'organismo che creano stress ossidativo e vanno ad alterare la funzionalità dei vasi (53). Una metanalisi pubblicata dalla rivista *The Lancet* ha riportato che la riduzione della pressione correlata alla riduzione del consumo di alcol è dose dipendente, non è possibile tuttavia stabilire una dose raccomandata di alcol dati i suoi effetti dannosi dose-indipendenti (54). Secondo le linee guida la quantità giornaliera massima di alcol tale da non portare un danno significativo non deve superare 1 unità alcolica (12 g di etanolo) al giorno per le donne e le 2 per gli uomini (49).

Ad oggi il pattern alimentare associato ad una riduzione più significativa dei valori pressori è la dieta DASH, studiato principalmente come intervento dietetico per trattare l'ipertensione. Questo pattern alimentare prevede un abbondante consumo di frutta e verdura, cereali integrali, legumi e frutta secca oleosa, consumo di latte e prodotti derivati low-fat, moderato consumo di carne bianca e prodotti della pesca e limitato consumo di alimenti contenenti grassi saturi (55).

Anche il pattern Mediterraneo ha dimostrato significativi risultati in termini di riduzione della pressione (43) in quanto prevede abbondante consumo di frutta e verdura, limitato consumo di alimenti processati e industriali, moderato consumo di alcol da associare alla regolare attività fisica e al mantenimento di un peso ideale.

2.1.2 Alimentazione e obesità

Un soggetto viene definito obeso se il suo indice di massa corporea è superiore a 30 kg/m^2. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'obesità come malattia cronica le cui complicanze sono conseguenti all'eccessivo accumulo di tessuto adiposo (56). Questa condizione è associata ad una minore aspettativa di vita, infatti, diversi studi epidemiologici mostrano la relazione tra BMI e mortalità con una curva ad U per cui si ha la mortalità minima per valori intorno al 22 ed un continuo incremento della mortalità per valori inferiori a 18 e superiori a 28 (56). L'eziologia è multifattoriale in quanto sono coinvolti oltre agli stili di vita scorretti, i cambiamenti ormonali, alcune condizioni mediche concomitanti, i fattori ambientali, la predisposizione genetica e i meccanismi epigenetici (56).

Tra gli stili di vita scorretti che portano allo sviluppo di obesità ci sono la tipologia di alimentazione, le abitudini alimentari e il ridotto dispendio energetico, conseguente all'inattività fisica. Non ci sono infatti categorie alimentari obesogene, ma è necessaria una visione d'insieme tenendo conto di porzioni, frequenze, metodi di cottura e combinazioni degli alimenti (57). Il modello alimentare Western Diet è fortemente associato allo sviluppo di obesità e aumento della circonferenza vita (58). Questo modello alimentare si è sviluppato in seguito alle rivoluzioni industriali per cui hanno iniziato a diffondersi alimenti più elaborati e processati (59).

È un pattern alimentare caratterizzato da:

- elevato consumo di alimenti processati;
- utilizzo frequente di alimenti pronti o che possono essere preparati velocemente, molto conditi ed elaborati;
- elevato consumo di carne rossa e processata;
- elevato consumo di cereali raffinati e ad alto indice glicemico;
- preferenza di latte e prodotti derivati grassi rispetto alle alternative magre;
- elevato consumo di sale e di alimenti che apportano un quantitativo elevato di sale;
- consumo abituale di bevande zuccherate e gassate;
- elevato consumo di dolci e alimenti ricchi di zuccheri semplici;
- basso consumo di frutta, verdura e altri alimenti di origine vegetale.

Un'alimentazione con queste caratteristiche è associata a modificazioni sfavorevoli di numerosi parametri metabolici tra cui colesterolo totale, antigene polipeptidico tissutale, omocisteina, glicemia, leptina, proteina C-reattiva e bassi livelli di folati (58).

Nella donna la prevalenza dell'obesità aumenta con la menopausa, i cambiamenti dell'assetto ormonale svolgono un'azione importante sull'aumento della massa grassa, soprattutto sulla ridistribuzione a livello addominale. Il declino degli estrogeni è associato anche alla riduzione del dispendio energetico e del metabolismo basale, alla riduzione della massa muscolare dovuta all'inattività fisica e ad alterazioni della regolazione degli stimoli di fame e sazietà (28).

Modelli alimentari come la dieta Mediterranea con un alto introito di alimenti di origine vegetale (verdura e frutta, cereali integrali, legumi, frutta secca), basso introito di carni rosse e lavorate, basso apporto di grassi e zuccheri semplici sono protettivi verso lo sviluppo dell'obesità (57).

2.1.3 Alimentazione e dislipidemie

La dislipidemie sono una classe di patologie definite da un'alterazione di valori dei lipidi circolanti nel sangue, e la loro diagnosi si basa sui valori di: (60):

- colesterolo totale ≥ 200 mg/dl;
- LDL ≥ 116 mg/dl;
- HDL ≤ 50 mg/dl nelle donne e HDL ≤ 60 mg/dl negli uomini;
- trigliceridi sierici ≥ 150 mg/dl.

La presenza di dislipidemie contribuisce alla progressione del processo aterosclerotico in quanto la componente lipidica alimenta la formazione della placca (60). La presenza di aterosclerosi e l'alterato profilo lipidico sono correlati a un aumento del rischio cardiovascolare.

Le abitudini alimentari sono tra le principali cause dello sviluppo di dislipidemie, infatti, il primo approccio terapeutico deve includere modificazioni dietetiche e comportamentali (61). La quantità e la qualità dei lipidi introdotti con la dieta sono strettamente correlate al profilo lipidico. Secondo le linee guida italiane della sana alimentazione i lipidi non devono superare il 35% delle calorie giornaliere, con la seguente ripartizione (49):

- gli acidi grassi saturi non devono superare il 10% delle calorie totali;
- gli acidi grassi polinsaturi devono rappresentare circa il 10-15% delle calorie totali (4-8% come Omega-6 e 0,8-2% come Omega-3);
- gli acidi grassi monoinsaturi devono rappresentare circa il 5-10% delle calorie totali;
- l'apporto di colesterolo dalla dieta non deve superare i 300 mg/die.

Gli alimenti che apportano maggiori quantità di colesterolo sono la carne, le uova i prodotti caseari non magri e i frutti di mare. Gli acidi grassi saturi si trovano principalmente nella carne rossa e processata, prodotti caseari non magri e oli vegetali. Gli acidi grassi trans alimentari sono il risultato di processi industriali e si trovano principalmente in oli vegetali raffinati e in minor parte anche in prodotti di origine animale (41). Un eccessivo apporto di essi porta ad elevati livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi (62).

Il consumo di acidi grassi polinsaturi invece è associato a minori livelli di colesterolo sierico e minore mortalità cardiovascolare (63). Gli acidi grassi polinsaturi sono definiti

essenziali in quanto non sono sintetizzabili dall'organismo per cui devono essere introdotti attraverso gli alimenti, si dividono in due famiglie in base alla posizione del primo doppio legame rispetto al carbonio terminale: Omega-3 e Omega-6 (41). Gli Omega-3, in particolare EPA e DHA, sono stati ampiamente studiati per i loro effetti benefici sulla salute e la loro azione cardioprotettiva, antinfiammatoria, ipotrigliceridemizzante e sull'insulino-resistenza (64). Gli Omega 3 si trovano nei prodotti della pesca, in particolare il pesce grasso, noci, semi di lino e nell'olio derivato da essi. Tra le varie fonti quelle di origine animale sono preferibili in quanto non è noto quanto sia efficiente il nostro organismo nella conversione dei precursori delle fonti vegetali in EPA e DHA (49). Per quanto riguarda i grassi da condimento le linee guida raccomandano di preferire l'olio d'oliva. Esso infatti è ricco di acidi grassi monoinsaturi, in particolare l'acido oleico, e può avere un ruolo nella riduzione dei livelli ematici di LDL e VLDL che trasportano il colesterolo dal fegato ai tessuti (49). Anche il metodo di cottura influisce sulla qualità dei grassi, temperature elevate e tempi prolungati vanno ad alterare in senso peggiorativo la composizione dei grassi, specialmente di quelli polinsaturi (49).

Anche il consumo di prodotti dolci e bevande zuccherate è associato alla comparsa di dislipidemie, questi alimenti infatti apportano elevati quantitativi di zucchero e altre sostanze utilizzate per conferire il sapore dolce, tra cui il fruttosio, uno zucchero che viene metabolizzato nel fegato in trigliceridi (65).

Contrariamente l'intake di fibre ha effetti positivi sul profilo lipidico, in particolare l'effetto delle fibre contenute nei cereali integrali risulta essere maggiore rispetto a quello delle fibre contenute nella frutta e nella verdura. Diversi studi hanno dimostrato l'associazione tra pattern dietetici ad elevato apporto di fibre e la riduzione del colesterolo sierico, di conseguenza anche con un ridotto rischio cardiovascolare (66). Le fibre, infatti, rallentano l'assorbimento degli altri nutrienti, tra cui il colesterolo, aumentandone l'escrezione fecale. Il ridotto assorbimento va a stimolare una maggior sintesi degli acidi biliari nel fegato abbassando ulteriormente la concentrazione di colesterolo circolante nel sangue. Inoltre, la fermentazione delle fibre nel colon da parte dei batteri intestinali produce acidi grassi a catena corta (come il propionato) che possono inibire la sintesi di colesterolo a

livello epatico, contribuendo all'abbassamento dei livelli circolanti (67). Le linee guida suggeriscono un apporto giornaliero di fibre superiore a 25 g (49).

2.1.4 Alimentazione e diabete mellito

Il diabete mellito è un gruppo di malattie croniche del sistema endocrino (insieme di sindromi) la cui caratteristica comune è l'alterato metabolismo del glucosio a causa di una carenza nella secrezione o di un parziale o totale difetto di funzionalità dell'insulina. L'insulina è un ormone prodotto nelle cellule β delle isole di Langerhans del pancreas, la sua funzione principale è di regolare i livelli ematici di glucosio permettendone l'ingresso nelle cellule dove viene usato come substrato energetico (68). Quando questo meccanismo non funziona come dovrebbe il glucosio si accumula nel sangue andando a danneggiare le pareti dei vasi e favorendo il processo di aterosclerosi. Il diabete mellito, infatti, rientra tra i fattori di rischio cardiovascolare (69).

Esistono più forme di diabete con eziopatogenesi diverse, il diabete mellito di tipo 2 è caratterizzato da un deficit parziale di insulina che si instaura su una condizione di insulino-resistenza su base multifattoriale, determinata dall'interazione di fattori genetici e fattori ambientali (alimentazione, attività fisica, stile di vita). In questa forma di diabete un ruolo importante è esercitato dall'eccesso di peso corporeo che determina insulino-resistenza ed influisce negativamente anche sulla secrezione dell'ormone, tanto che modificazioni dello stile di vita e dell'alimentazione sono parte integrante del trattamento della patologia (70).
La diagnosi di diabete viene fatta con:

- glicemia a digiuno misurata in laboratorio è uguale o superiore a 126 mg/dl confermata in due circostanze;
- glicemia è uguale o superiore a 200 mg/dl alla seconda ora dopo una curva da carico confermata in due circostanze;
- glicemia è uguale o superiore a 200 mg/dl in un momento qualsiasi della giornata in presenza di sintomi tipici (poliuria, polidipsia, calo di peso involontario);
- l'emoglobina glicata (HbA1c) è uguale o superiore a 6.5%.

La menopausa influisce sull'alterazione della sensibilità glucidica e sulla predisposizione allo sviluppo di diabete. È correlata, infatti, all'aumento di peso e in particolare ad una ridistribuzione della massa grassa specialmente a livello addominale. Il grasso viscerale secerne citochine pro infiammatorie, aumenta la circolazione di acidi grassi e promuove la formazione di specie reattive dell'ossigeno; tutte queste componenti contribuiscono all'insulino-resistenza (29). Non è chiaro se ci siano ulteriori fattori correlati unicamente alle modificazioni ormonali tipiche della menopausa, sembra infatti che gli estrogeni stimolino la sintesi dell'insulina a livello del pancreas e che ne aumentino la sensibilità nei tessuti target. Il calo degli estrogeni dovuto alla menopausa avrebbe quindi un importante impatto sulla sensibilità glucidica e le sue alterazioni (29).

Diversi studi confermano che un'alimentazione ricca di grassi è associata ad una minore sensibilità all'insulina e quindi un maggior rischio di sviluppare diabete, indipendentemente dalla presenza di una condizione di obesità e dalla distribuzione del tessuto adiposo. Un aumento della porzione di acidi grassi saturi nelle membrane cellulari va a diminuire la fluidità della membrana e l'affinità del recettore per l'insulina (71). Gli acidi grassi polinsaturi Omega-3 invece sembrano avere un'associazione positiva con la sensibilità insulinica (41). Mentre un elevato consumo di zuccheri semplici è associato all'insorgenza di DMT2, sia per l'impatto sulla glicemia essendo carboidrati ad assorbimento rapido sia per il loro effetto sull'aumento ponderale. La Western Diet per l'elevato consumo di carne rossa e processata, alimenti industriali, cereali raffinati privi di fibre e prodotti caseari ricchi in grassi è un fattore di rischio per l'insorgenza di DMT2 (71). Al contrario LA dieta Mediterranea svolge un ruolo protettivo verso l'insorgenza di DMT2 in quanto, grazie all'abbondante consumo di frutta, verdura, cereali integrali, legumi e frutta secca, apporta molte sostante antiossidanti, antinfiammatorie e fibre che migliorano la risposta insulinica. Inoltre la composizione dei grassi della Dieta Mediterranea permette un limitato apporto di grassi saturi a favore dei polinsaturi (70).

2.1.5 Alimentazione e aterosclerosi

L'aterosclerosi è una patologia vascolare cronica e progressiva che consiste nell'accumulo e nell'ossidazione di materiale (lipoproteine, colesterolo, calcio, materiale fibrotico) sulla tonaca intima dei vasi, andando a creare lesioni della parete ed infiammazione. È una condizione asintomatica fino a quando la placca, aumentando di dimensioni, impedisce il corretto afflusso di sangue. L'aterosclerosi è associata infatti a infarto del miocardio, ictus e patologie arteriose periferiche. I fattori di rischio sono l'ipercolesterolemia, l'ipertensione, il diabete mellito, il fumo di sigaretta, storia familiare di aterosclerosi (72).

Secondo alcuni studi recenti anche il sistema immunitario ha un ruolo importante nel processo aterosclerotico in quanto risposte immunitarie disadattive possono creare uno stato infiammatorio cronico a livello delle pareti vasali (73).

La menopausa è un fattore di rischio legato al sesso per lo sviluppo dell'aterosclerosi e di malattie cardiovascolari, indipendente dal processo di invecchiamento. Uno studio di coorte retrospettivo ha concluso che il rischio di sviluppare placche carotidee è quasi due volte maggiore tra le donne in menopausa rispetto alle donne in fase pre-menopausale. Gli estrogeni svolgono un ruolo protettivo sul sistema cardiovascolare riducendo la fibrosi vascolare, stimolando l'angiogenesi e la vasodilatazione, migliorando la funzione mitocondriale e riducendo lo stress ossidativo. Il calo degli estrogeni dovuto alla menopausa comporta una perdita di questi effetti protettivi a cui si aggiungono modificazioni sfavorevoli dell'assetto lipidico (aumento del colesterolo LDL e diminuzione del colesterolo HDL) e della composizione corporea, con accumulo di tessuto adiposo a livello viscerale e il conseguente aumento dei mediatori dell'infiammazione (74).

Le abitudini alimentari possono giocare un ruolo nella patogenesi dell'aterosclerosi sia direttamente sia in maniera indiretta, ovvero quando hanno effetti su fattori di rischio come l'ipercolesterolemia, l'ipertensione e il diabete mellito. Una dieta scorretta che favorisce lo sviluppo di questi fattori di rischio sicuramente predispone alla formazione di aterosclerosi (75).

Ci sono forti evidenze ed un ampio consenso in letteratura sugli effetti positivi sul rischio cardiovascolare della riduzione al minimo del consumo di zuccheri aggiunti e dei

cereali raffinati, dell'eliminazione degli acidi grassi trans industriali dalla dieta e del preferire alimenti di origine vegetale rispetto a quelli di origine animale (75). Per quanto riguarda gli alimenti di origine animale, essendo una categoria molto ampia, è necessario fare delle distinzioni. Il consumo di carne rossa e maggiormente di carne processata è associato ad un aumentato rischio di ACVD ed altri eventi cardiovascolari per il loro contenuto di acidi grassi saturi, sodio e additivi (per quanto riguarda la carne processata), mentre per la carne bianca non è stato riscontrato nessun particolare effetto per cui se assunta nelle porzioni e frequenze adeguate è un'ottima fonte di proteine ad alto valore biologico. Per quanto riguarda i prodotti caseari sembra che gli acidi grassi contenuti in essi siano associati in maniera minore al rischio cardiovascolare rispetto a quelli contenuti nella carne, per cui non è supportato il consumo esclusivo di prodotti caseari low-fat (76). I latticini non magri infatti contengono nutrienti come acidi grassi a media catena, amminoacidi ramificati, calcio, potassio e fosforo che sembrano avere effetti benefici sul profilo lipidico e la pressione (77). Altre fonti di acidi grassi saturi che hanno azione pro-aterogena sono burro, margarina, oli vegetali raffinati e dolci da forno di produzione industriale (76).

Il moderato consumo di pesce e prodotti della pesca è un fattore protettivo verso l'ACVD, dovuto principalmente al contenuto di acidi grassi Omega-3. Di particolare rilevanza è l'effetto benefico sullo stress ossidativo e sull'infiammazione, sulla funzione endoteliale e sul metabolismo lipidico, che possono ritardare l'insorgenza di aterosclerosi. Gli acidi grassi EPA e DHA inibiscono alcune delle vie del processo infiammatorio ed hanno un'azione ipotrigliceridemizzante in quanto vanno a regolare la lipogenesi a livello epatico (75).

Un alto intake di fibre ha effetti benefici sull'ACVD grazie al suo ruolo protettivo verso diversi fattori di rischio come l'iperglicemia, l'insulino-resistenza, l'ipercolesterolemia e l'ipertensione. La fibra solubile prolunga lo svuotamento dello stomaco e il tempo di transito del cibo, modulando la glicemia postprandiale e la risposta insulinica (78). Inoltre, le fibre vanno ad agire anche sul profilo lipidico stimolando la sintesi degli acidi biliari e riducendo i livelli di colesterolo circolante. La fibra, andando a distendere lo stomaco, promuove la sazietà controllando l'aumento di peso. Ciò ha effetti sul metabolismo del glucosio e anche sulla pressione sanguina (79). Per cui alimenti che hanno un alto apporto di fibre come cereali

integrali, frutta e verdura, legumi e frutta secca oleosa hanno effetti benefici sulla salute cardiovascolare.

Infine, sono da considerare l'intake di sale per suoi effetti sulla pressione e il consumo di bevande alcoliche per i suoi effetti sulla pressione, sul metabolismo del glucosio, sul profilo lipidico e sulla funzionalità epatica (80).

Emerge quindi che un pattern che si avvicini a quello Mediterraneo sia protettivo nei confronti dell'aterosclerosi e in generale verso la salute del sistema cardiovascolare; esistono diverse evidenze in letteratura che sostengono il ruolo benefico di questo pattern alimentare per la salute cardiovascolare tra cui lo studio PREDIMED secondo il quale l'aderenza ad un pattern alimentare con le caratteristiche di un pattern Mediterraneo riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari del 28% in 5 anni (81).

2.2 I pattern alimentari

Con il termine pattern alimentare si intende nel complesso l'insieme degli alimenti e delle bevande assunti in diverse combinazioni nella dieta abituale, con una determinata quantità e frequenza di consumo specifiche del pattern che si prende in considerazione. Secondo numerosi studi epidemiologici i pattern dietetici si sono dimostrati più efficaci nel miglioramento della salute nella prevenzione delle malattie cardiovascolari rispetto ai singoli alimenti o a nutrienti (82).

È stata infatti documentata la difficoltà nell'indagare l'associazione tra uno specifico nutriente/alimento ed un eventuale effetto protettivo o negativo sulla salute, in quanto non è possibile eliminare le sue interazioni con gli altri alimenti e nutrienti assunti dal soggetto (83).

In letteratura i pattern dietetici ai quali è stata attribuita una protezione dal punto di vista della salute cardiovascolare sono la dieta Mediterranea, la dieta DASH, la dieta Low Carb e la dieta Low Fat.

2.2.1 Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

Il modello Dietary Approaches to Stop Hypertension è un pattern alimentare basato su alimenti naturali e/o minimamente processati, quindi caratterizzato dall'assunzione di abbondanti quantità di alimenti di origine vegetale, alimenti di origine animale a basso contenuto di grassi e da una definita composizione di micronutrienti (Tabella 2.1). È nato negli anni '90 quando il National Istitute of Health ha disegnato uno studio per verificare se alcuni specifici interventi dietetici, basati su dei nutrienti chiave, potessero risultare efficaci nel trattamento dell'ipertensione arteriosa; lo studio prevedeva solo modificazioni dietetiche per non avere fattori di confondimento. I risultati dell'intervento dietetico furono una diminuzione della pressione arteriosa di 6-11 mmHg sia nei pazienti ipertesi che in pazienti normotesi (55) (84).

I punti chiave della dieta DASH sono:

- elevato consumo di frutta, verdura, cereali integrali, semi oleosi e frutta secca;
- adeguato apporto di magnesio, potassio, calcio e fibre;
- utilizzo di fonti proteiche quali latte e latticini a basso contenuto di grassi, pesce, carne bianca, uova e legumi;
- limitato consumo di alimenti ad alto contenuto di grassi saturi (carne rossa processata ed alimenti industriali);
- ridotta assunzione di dolci e bevande zuccherate.

Table 6
Calculated nutrient profile of the Dietary Approaches to Stop Hypertension combination diet

Nutrient	Energy level (kcal)			
	1,600	2,100	2,600	3,100
% Energy from protein[a]	19	18	18	18
% Energy from carbohydrate	59	58	59	58
% Energy from total fat[a]	26	27	27	27
% Energy from saturated fatty acids[a]	6	7	7	7
% Energy from monounsaturated fatty acids[a]	10	10	10	10
% Energy from polyunsaturated fatty acids[a]	7	8	8	8
Cholesterol (mg)[b]	97	141	166	207
Fiber (g)[a]	24	30	34	41
Vitamin A (IU)	9,735	14,020	16,704	17,698
Thiamin (mg)	1.0	1.5	1.7	2.0
Riboflavin (mg)	1.6	1.9	2.2	2.5
Niacin (mg niacin equivalents)	16	23	26	32
Folate (μg)	309	390	428	492
Vitamin B-6 (mg)	2.1	2.5	2.7	3.3
Vitamin B-12 (μg)	3.4	4.2	4.9	5.7
Vitamin C (mg)	220	266	294	315
Vitamin E (mg tocopherol units)	9.9	2.7	15.0	17.5
Calcium (mg)[a]	1,059	1,220	1,462	1,669
Phosphorus (mg)	1,114	1,481	1,690	1,949
Magnesium (mg)[a]	385	465	535	611
Sodium (mg)[c]	2,330	2,881	3,424	3,955
Potassium (mg)[a]	3,941	4,589	5,181	5,851
Copper (mg)	1.2	1.6	1.9	2.1
Zinc (mg)	7.8	10.4	12.1	14.4
Iron (mg)	14.7	20.2	23.9	29.1

Tabella 2.1 – Composizione bromatologica di più schemi dietetici costruiti secondo le caratteristiche della dieta DASH. Fonte: Karanja NM *et al, Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial*. DASH Collaborative Research Group. J Am Diet Assoc. (1999)

Questo pattern dietetico è stato raccomandato da molte organizzazioni sanitarie come strategia nutrizionale efficace per la prevenzione e la gestione della pressione sanguigna elevata. Si tratta di una dieta con un basso apporto di sodio ed elevato consumo di cibi ricchi di sostanze quali vitamine (vitamina C e folati) e minerali, in particolare Mg, K e Ca che prevengono la disfunzione endoteliale e promuovono il rilassamento della muscolatura liscia endoteliale. Inoltre, la dieta DASH sembra avere effetti positivi antiossidanti, sulla risposta infiammatoria, sull'attivazione simpatica ed sul controllo gluco-insulare (85) (55).

2.2.2 Dieta Mediterranea

La Dieta Mediterranea è un pattern dietetico ispirato ai modelli alimentari e alla cultura gastronomica dei paesi dei paesi facenti parte del bacino del Mar Mediterraneo. Il concetto di Dieta Mediterranea come pattern dietetico venne introdotta per la prima volta nel 1950 da parte dell'epidemiologo e ricercatore Ancel Keys con lo studio epidemiologico longitudinale condotto in forma multicentrica "Seven Countries Study" il cui scopo era identificare un pattern dietetico con caratteristiche comuni nei paesi in studio e la relazione tra esso e lo stato di salute delle popolazioni studiate (86).

Nel 2010 il modello nutrizionale mediterraneo è stato dichiarato bene protetto dall'UNESCO e inserito nella lista dei patrimoni orali e immateriali dell'umanità.

Nel 2016 l'International Foundation of Mediterranean Diet (IFMeD) ha pubblicato una nuova proposta di piramide alimentare per la dieta mediterranea (Figura 2.2) che integrasse altri aspetti oltre a quello nutrizionale, sono rappresentati infatti diversi aspetti di tipo comportamentale (convivialità, stagionalità, attività fisica regolare, riposo adeguato, prodotti locali e tradizionali) ed anche la componente sostenibile ed ecologica; ciò permette di parlare di "stile di vita".

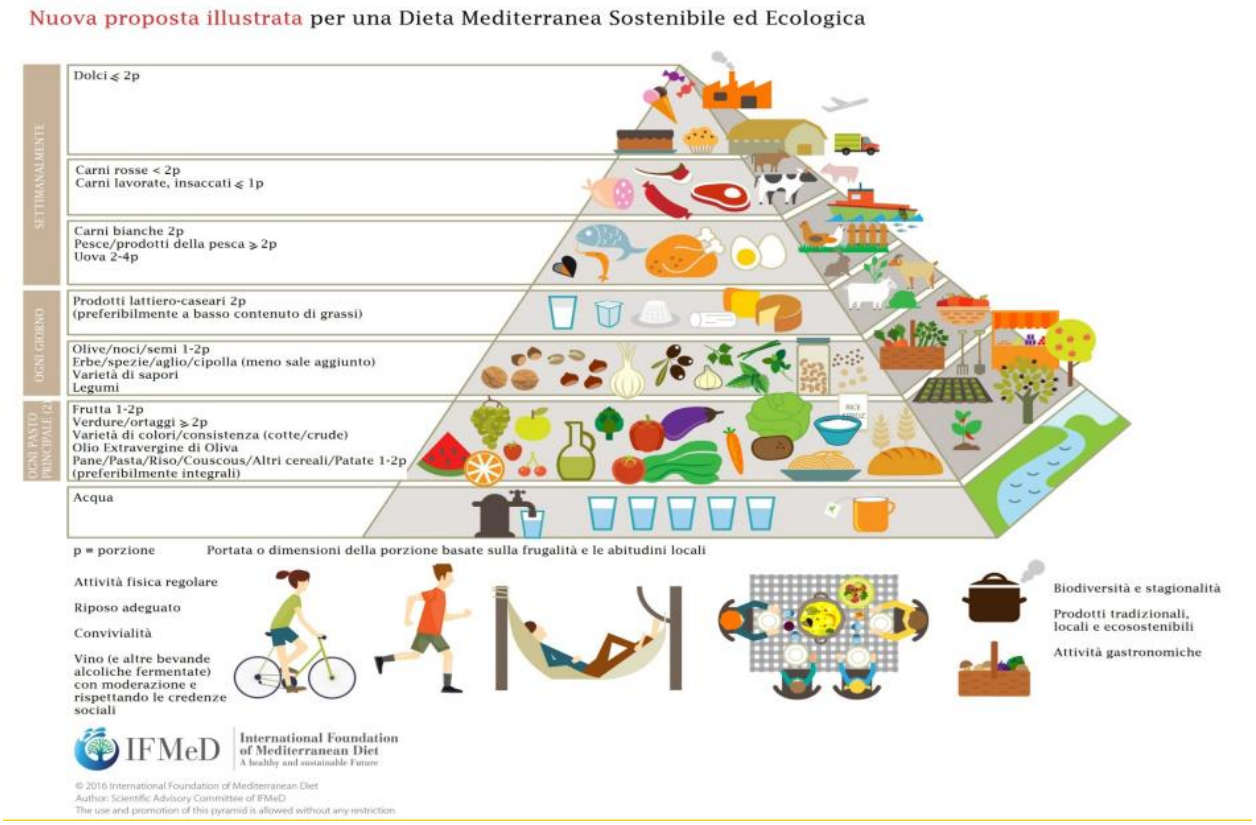


Figura 2.2 – Piramide della Dieta Mediterranea. Fonte: IFMeD - International Foundation of Mediterranean Diet (2016)

Come rappresentato graficamente dalla Piramide alimentare il pattern dietetico mediterraneo include tutti i gruppi alimentari ed esalta la varietà alimentare indicando frequenze consigliate per la popolazione sana.

Gli alimenti di origine vegetale si trovano alla base della piramide per cui devono essere consumati quotidianamente, inoltre l'olio d'oliva deve rappresentare la fonte principale di grassi. Anche i prodotti lattiero-caseari hanno una frequenza di consumo raccomandata giornaliera, preferendo quelli a basso contenuto di grassi, perché sono importanti per l'apporto di calcio e per il mantenimento osseo, pur essendo una fonte di grassi saturi.

Per quanto riguarda altri alimenti di origine animale è raccomandato un consumo moderato di pesce e frutti di mare, carne bianca e uova ed un basso consumo di carne rossa e carne processata. In cima alla piramide, corrispondente ad un consumo occasionale, si

trovano gli alimenti ricchi in zuccheri semplici e grassi saturi trans (dolci, bevande zuccherate...). Il consumo di alcol rientra del pattern dietetico mediterraneo con un consumo moderato e rappresentato principalmente dal vino rosso (87).

Chiaramente il pattern alimentare mediterraneo tradizionale ha subito delle modificazioni nel tempo, dovute al progresso tecnologico, alla globalizzazione dei processi produttivi alimentari e all'omologazione dei comportamenti alimentari. Secondo uno studio condotto in Italia tra il 2008 e il 2012 solo il 20% della popolazione adulta dichiarava un'alimentazione che garantisse una protezione dovuta allo stile alimentare mediterraneo (52).

Diversi studi hanno confermato l'associazione tra l'aderenza ad un pattern mediterraneo e la riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Sono stati riscontrati infatti una riduzione della pressione sanguigna, del colesterolo plasmatico, dei trigliceridi e delle citochine infiammatorie che sono tutti potenti fattori aterogeni. È stata inoltre osservato un ridotto rischio di insorgenza di diabete mellito di tipo 2, obesità e sindrome metabolica, legati al miglior controllo glicemico e miglior profilo lipidico, alla riduzione dell'indice di massa corporea e della circonferenza vita (88). Infine, una analisi di diversi studi di coorte disponibili in letteratura ha stabilito che un aumento di 2 punti nello score di aderenza alla dieta mediterranea determina una riduzione dell'8% della mortalità complessiva (89).

2.2.3 Low Carb Diet

Sebbene il modello Low Carb abbia come caratteristica comune un ridotto intake di carboidrati, non è presente in letteratura un consenso sulla definizione di questo approccio dietetico e sul grado di restrizione in carboidrati che va a determinare una dieta Low Carb (90). Negli anni sono stati sviluppati e studiati diversi pattern dietetici con composizioni bromatologiche differenti.

Table 1 Diet classification based on amount of TDE and grams per day from CHO[20,22–24]

Diet description	Ketogenic	Calories/d	CHO % TDE	Protein % TDE	Fat % TDE
VLCHF/KD	Yes	>1000	<10* (<20–50 g/d)	~10% TDE (1.2–1.5 g/kg)	70–80% TDE
Low-CHO	No	>1000	10–25† (38–97 g/d)	10–30% TDE	25–45% TDE
Moderate-CHO	No	>1000	26–44† (98–168 g/d)	10–30% TDE	25–35% TDE
High-CHO	No	>1000	45–65† (169–244 g/d)	10–30% TDE	25–35% TDE
Very-high-CHO	No	>1000	>65† (>244 g/d)	10–30% TDE	25–35% TDE
VLCalD‡	Varies	<800	Varies	Varies	Varies
Classic KD	Yes	Varies	3	7	90

CHO, carbohydrate; VLCHF/KD, very-low-CHO, high-fat ketogenic diet; VLCalD, very-low-calorie diet; PSMF, protein sparing modified fast; TDE, total daily energy.

Tabella 2.3 – Revisione sistematica della classificazione presente in letteratura delle diete restrittive in carboidrati, basate su un intake energetico di 1500 kcal/die.
Fonte: Kirkpatrick CF *et al*, *Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force*. J Clin Lipidol. (2019)

L'approccio Low-Carb nasce come strategia per la perdita di peso in pazienti in sovrappeso e obesi, nel 1863 infatti viene pubblicato un articolo in cui si descriveva una dieta per il controllo del peso escludendo pane e altri prodotti derivati dai cereali, burro, latte, zucchero, birra e patate (91). Inoltre alla fine del diciannovesimo secolo diete con una restrizione più o meno marcata dei carboidrati sono state utilizzate nel trattamento del diabete (92) (93).

L'ipotesi su cui si basa l'approccio dietetico Low-Carb è definita "modello carboidrati-insulina" per cui una restrizione dell'intake di glucidi produce un abbassamento del livello di insulina, ormone che da un forte stimolo anabolico e quindi promuove l'accumulo dei

nutrienti sottoforma di tessuto adiposo (94). Diversi studi hanno riportato risultati positivi in termini di perdita ponderale e di massa grassa, circonferenza vita e controllo glicemico in soggetti che hanno seguito una dieta Low Carb; tutti fattori associati al rischio di insorgenza di diabete mellito di tipo 2 e di patologie cardiovascolari (95). Vengono riportati risultati positivi anche per quanto riguarda la riduzione della pressione sanguigna, legati per lo più alla perdita di peso (96). I risultati riguardanti le modificazioni del profilo lipidico, invece, sono contrastanti. La riduzione dell'introito dei carboidrati causa inevitabilmente un aumento delle percentuali di lipidi e proteine, per cui un maggiore intake di grassi saturi, colesterolo e proteine di origine animale. Uno studio su donne obese ed in sovrappeso ha riportato che, dopo un intervento di dieci settimane con una dieta Low-Carb, i livelli di colesterolo LDL e il rapporto colesterolo totale/HDL erano aumentati. Lo studio individua la causa proprio nell'introito aumentato di grassi saturi (97). Diversi studi raccolti in una revisione sistematica, che ha messo a confronto la dieta Low-Carb e la dieta Low-Fat, confermano questo risultato riportando un maggior risultato in termini di calo ponderale della dieta Low-Carb nei mesi iniziali, ma associato ad un significativo incremento dei livelli di colesterolo totale e LDL (98). Altri studi invece non riportano differenze significative sul profilo lipidico tra dieta Low-Carb e dieta Low-Fat (90).

Un'altra criticità legata alla dieta Low-Carb è la difficoltà ad aderire a questo pattern dietetico per un periodo di tempo prolungato; infatti, in letteratura si hanno poche evidenze sugli effetti a lungo termine (96).

Dunque, ciò che emerge dalla letteratura è che la dieta Low Carb è efficace nel breve termine in termini di perdita ponderale e fattori di rischio cardiovascolare associati ad essa, ma non mostra altrettanta efficacia nel lungo termine, anzi sembra essere associato ad un incremento della mortalità.

2.2.4 Low Fat Diet

Anche per la dieta Low Fat non c'è una definizione univoca in letteratura e una composizione bromatologica definita. Indica un pattern alimentare in cui l'introito energetico giornaliero derivato da lipidi è inferiore al 30% ed l'intake di colesterolo è inferiore a 300 mg/die (99). L'apporto raccomandato di acidi grassi saturi è inferiore al 7%, mentre per gli acidi grassi trans l'indicazione è quella di ridurli il più possibile. Gli acidi grassi insaturi devono rappresentare almeno il 10% delle calorie totali mentre quelli monoinsaturi più del 20 % delle calorie totali (100).

I lipidi sono nutrienti ad alta densità energetica (9 kcal/g), molti studi hanno infatti riscontrato un'alimentazione ricca di grassi nei pazienti obesi (101). È stata inoltre osservato che l'introito di acidi grassi saturi e trans corrisponde a livelli aumentati di colesterolo totale (102). Sia l'obesità che alterazioni del profilo lipidico sono fattori di rischio cardiovascolari modificabili. Diversi studi hanno invece riportato l'associazione tra una maggior assunzione di PUFA e la riduzione di eventi cardiovascolari (103).

Oltre alla riduzione della quantità, sembra essere importante la qualità dei lipidi assunti, che deve riflettersi nella scelta degli alimenti:

- utilizzare l'olio d'oliva come principale grasso da condimento;
- garantire adeguata assunzione di pesce grasso e frutta secca;
- limitare il consumo di carne rossa e processata, latte e prodotti derivati grassi preferendo fonti proteiche con un minore apporto di grassi come carne bianca, prodotti caseari magri, uova e legumi;
- Limitare il consumo di dolci, condimenti elaborati (burro, margarina, sughi pronti) e prodotti confezionati.

Capitolo 3. SCOPO DELLO STUDIO

Come già menzionato in precedenza, gli studi e le evidenze sul rischio cardiovascolare in menopausa sono limitati, ciò comporta minor diagnosi e una presa in carico non tempestiva (23). Riguardo il trattamento, nonostante sia noto il ruolo dell'alimentazione sui fattori di rischio cardiovascolare modificabili, pochi sono gli studi che mettono a confronto i pattern dietetici per cui si sono riscontrati effetti positivi (104) (105).

Questa tesi è stata condotta all'interno del progetto CARPREDIME (CARdiovascular PREvention with DIet in MEnopause) presso l'Azienda Ospedale Università di Padova con il fine di valutare i potenziali effetti benefici dei quattro pattern dietetici somministrati (dieta Mediterranea, dieta DASH, dieta Low Carb e dieta Low Fat) sui fattori di rischio cardiometabolici nelle donne in menopausa, e quindi il loro impatto sul rischio cardiovascolare complessivo.

Capitolo 4: MATERIALI E METODI

4.1 Protocollo di studio dell'intervento

Lo studio CARPREDIME prevede il reclutamento in modo random 900 donne in menopausa, tra le pazienti che accedono all'ambulatorio del rischio cardiovascolare presso la UOC di Dietetica e Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedale Università di Padova.
I criteri di inclusione allo studio sono:

- stato menopausale fisiologico o indotto chirurgicamente (assenza di mestruazioni per almeno 12 mesi e FSH > 25mIU/ml e di estradiolo < 50 pg/ml)
- età compresa tra i 30 e i 65 anni
- BMI compreso tra 24 e 39 kg/m²

I criteri di esclusione sono:

- assunzione di terapia ormonale sostitutiva
- uso di terapie che impediscano la definizione chiara dello stato menopausale (chemioterapia o radiazioni)
- assunzione di terapia steroidea o immuno-soppressiva
- presenza di malattie croniche (diabete mellito, insufficienza renale cronica moderata-avanzata, cirrosi epatica e steatosi epatica avanzata su base infettiva o iatrogena, neoplasie in fase attiva, patologie cardiovascolari conclamate di grado avanzato) e presenza di patologie tiroidee scompensate o difficilmente controllabili con il trattamento farmacologico
- presenza di patologie psichiatriche evidenti e/o in terapia attiva (depressione, disturbi del comportamento alimentate)
- presenza di patologie o sintomatologia gastrointestinale che ostacolino l'aderenza allo schema dietetico
- presenza di inabilità fisica su base traumatica o causata da una malattia cronica

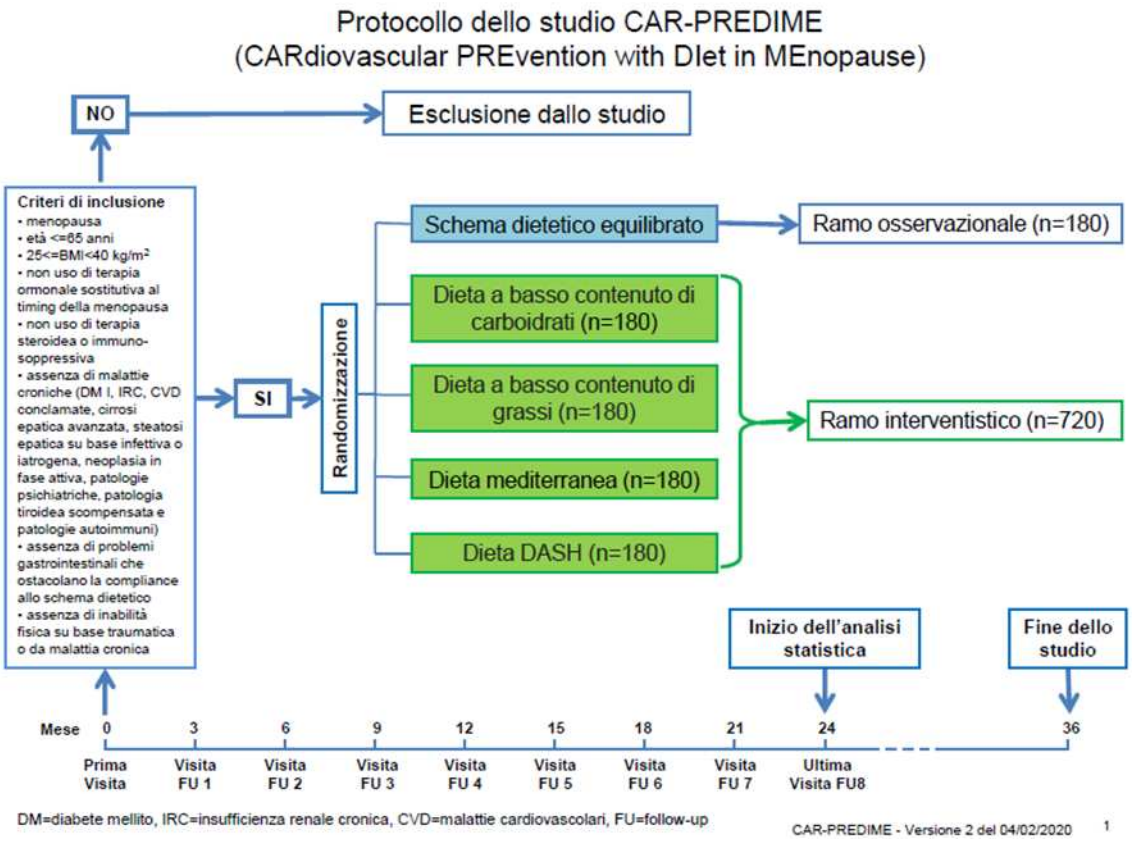


Figura 4.1 – Schema riassuntivo ed esemplificativo del protocollo di studio CAR-PREDIME, con indicazione dei criteri di inclusione, modalità di randomizzazione del campione e progressione temporale dello studio di intervento.

In prima visita viene valutata la rispondenza del soggetto alle caratteristiche definite tramite un questionario che va a raccogliere i dati personali, indaga le abitudini e lo stile di vita (in particolare la presenza di tabagismo, consumo di alcolici, consumo di sale e l'attività fisica tramite il questionario IPAQ). Viene inoltre raccolta l'anamnesi familiare, l'anamnesi patologica prossima e remota, l'anamnesi farmacologica ed infine vengono sottoposti alla paziente dei questionari per indagare le abitudini alimentari.

Successivamente vengono eseguite le misurazioni antropometriche, la bioimpedenziometria, la misurazione della pressione sistolica e diastolica e della frequenza cardiaca (in clino, in ortostatismo e da seduto), valutazione dell'elasticità dei vasi sanguigni,

test di forza e performance fisica. Per la valutazione del quadro metabolico vengono richiesti al soggetto esami bioumorali.

Al termine della visita ogni paziente viene assegnata in modo random ad uno dei cinque schemi dietetici, di uguale numerosità campionaria, previsti dallo studio. Il sottogruppo assegnato ad uno schema dietetico ipocalorico equilibrato costituirà il ramo osservazionale mentre gli altri sottogruppi suddivisi in dieta Mediterranea, dieta DASH, dieta Low Carb e dieta Low Fat andranno a costituire il ramo interventistico. Viene quindi consegnato lo schema dietetico in formato cartaceo insieme ad un diario alimentare da compilare e portare in visione al successivo follow up.

La durata dello studio è di 24 mesi nei quali il soggetto dovrà seguire lo schema somministrato e in cui verrà sottoposto a controlli ambulatoriali regolari a distanza di 3 mesi uno dall'altro. Ad ogni follow up verranno rilevati i parametri antropometrici, la pressione arteriosa, verrà eseguita la bioimpedenziometria, la valutazione della rigidità dei vasi sanguigni e il test di forza. La compliance al pattern dietetico valutata mediante un recall dei 7 giorni (svolto telefonicamente nei giorni precedenti la visita di controllo), un questionario validato sulla frequenza di 138 prodotti alimentari (FFQ), questionari di aderenza alla dieta mediterranea e low fat e un diario alimentare autocompilato nei sette giorni precedenti. Gli esami bioumorali ed ematochimici ed il test di performance fisica saranno eseguiti ogni sei mesi.

4.2 Valutazione dei parametri antropometrici

I parametri antropometrici sono delle misure quantitative del corpo umano utili alla valutazione della composizione corporea (muscolo, osso, tessuto adiposo), sono di rapida esecuzione e non sono invasive.

Le misure antropometriche previste dal protocollo di studio CARPREDIME sono:

- peso corporeo (in kg)
- l'altezza (in m)
- l'indice di massa corporea (in kg/m²)
- le circonferenze di collo, braccio sinistro, vita, addome, fianchi (in cm)

- le pliche tricipitale, sottoscapolare, sovrailliaca e della coscia (in mm)

Il peso corporeo viene rilevato con una bilancia elettronica su cui la paziente sale scalza e con indosso solo la biancheria intima, la misurazione è ripetuta sempre nelle medesime condizioni. L'altezza viene rilevata con uno statimetro, la paziente dovrà essere senza scarpe in posizione eretta, con il capo dritto e le braccia lungo i fianchi, il peso distribuito su entrambi i piedi e le ginocchia non piegate, talloni uniti e le punte dei piedi a formare un angolo di 60°. L'indice di massa corporea (BMI) viene calcolato come rapporto tra il peso in chilogrammi e il quadrato dell'altezza in metri.

Le circonferenze vengono rilevate con un metro flessibile e anelastico collocato intorno alla parte del corpo da misurare, al momento della misurazione il metro deve essere dritto perpendicolare al suolo e appoggiato senza comprimere. Per effettuare la misurazione della circonferenza del braccio deve prima essere individuato il punto di repere, il soggetto deve essere in posizione eretta con il braccio sinistro adeso al corpo e gomito flesso di 90°. Si misura il punto medio del segmento come estremi l'acromion (protrusione ossea sulla spalla) e l'olecrano (punta del gomito) e in quel punto si misura la circonferenza del braccio, la misurazione va effettuata a gomito esteso e con il braccio rilassato. La circonferenza vita si rileva nel punto più stretto dell'addome e la circonferenza dei fianchi nel punto di circonferenza massima dei glutei, con il soggetto rilassato e a piedi uniti.

La misurazione delle pliche viene effettuata sul lato sinistro del corpo con la muscolatura rilassata tramite un plicometro Harpenden con una sensibilità di 0.2 mm e pressione di calibro di 10 g/m^2, in tre rilevazioni di cui verrà utilizzata la media. La plica tricipitale viene rilevata nello stesso punto di repere della circonferenza, per la plica sottoscapolare la misurazione viene effettuata appena sotto l'angolo inferiore della scapola con un' inclinazione di 45°, per la plica sovrailiaca la misurazione viene effettuata sulla linea medio ascellare appena sopra la cresta iliaca sollevando la plica in modo obliquo, per la plica mediana della coscia la misurazione viene effettuata nel punto medio tra la piega inguinale e il margine prossimale della rotula, con il peso del corpo spostato sull'arto opposto a quello da esaminare.

La plicometria permette una valutazione della composizione corporea di tipo bicompartimentale (percentuale di massa grassa e magra), si basa sul presupposto che lo spessore del tessuto adiposo sottocutaneo sia proporzionale al grasso corporeo totale e che le posizioni scelte siano rappresentative dello spessore medio del tessuto sottocutaneo. Le misurazioni rilevate vengono utilizzate per ottenere una stima della percentuale di massa grassa del soggetto, per differenza si risale alla percentuale di massa magra. Nello studio CARPREDIME viene utilizzato il metodo di Jackson-Pollock con tre pliche (tricipitale, sovrailiaca e coscia anteriore).

Il rapporto vita/fianchi (WHR) è stato calcolato dividendo la circonferenza vita (in cm) per la circonferenza fianchi (in cm) ed il rapporto vita/altezza è stato calcolato dividendo la circonferenza vita (in cm) per l'altezza (in cm). L'area adiposa del braccio (AFA) in cm2 è stata calcolata dalla differenza fra area totale del braccio (TAA) e area muscolare del braccio (AMA) secondo la formula AFA=(TAA-AMA), ove a partire dalla circonferenza del braccio (AC in cm) si ottiene TAA=((AC2)/(4*π)) in cm2 e dalla plica tricipitale si ottiene l'area muscolare AMA= [AC-(TSF* π)]2/(4* π) in cm2. Il metabolismo basale (in kcal) si è calcolato applicando la formula di Harris – Benedict validata nella donna: 655,1 + (9,563 x peso in kg) + (1,850 x altezza in cm) - (4,676 x anni) (106).

4.3 Analisi della composizione corporea

Per composizione corporea si intende la misura e la distribuzione dei diversi compartimenti di cui è composto il corpo. Esistono diversi modelli di analisi della composizione corporea (107) (108):

- Modello bi compartimentale: è il modello più semplice e suddivide il corpo in due comparti: la massa grassa (FM) e la massa magra (FFM).
- Modello tri compartimentale: suddivide il corpo in tre comparti: la massa grassa (FM), la massa extracellulare (ECM) di cui fanno parte i fluidi, il collagene e il tessuto osseo, la massa cellulare (BCM) ed è la massa metabolicamente attiva. Una buona strumentazione per tale analisi è l'impedenziometria (BIA).

- Modello tetra compartimentale: suddivide il corpo in quattro parti: massa grassa, acqua, proteine e minerali.
- Modello penta compartimentale: in questa misurazione vengono valutate la FM, la FFM, l'acqua corporea totale (TBW), la massa proteica (MP), la massa minerale (MM) e il glicogeno (G). Le strumentazioni disponibili per queste analisi sono la DEXA, la TAC e l'RMN.

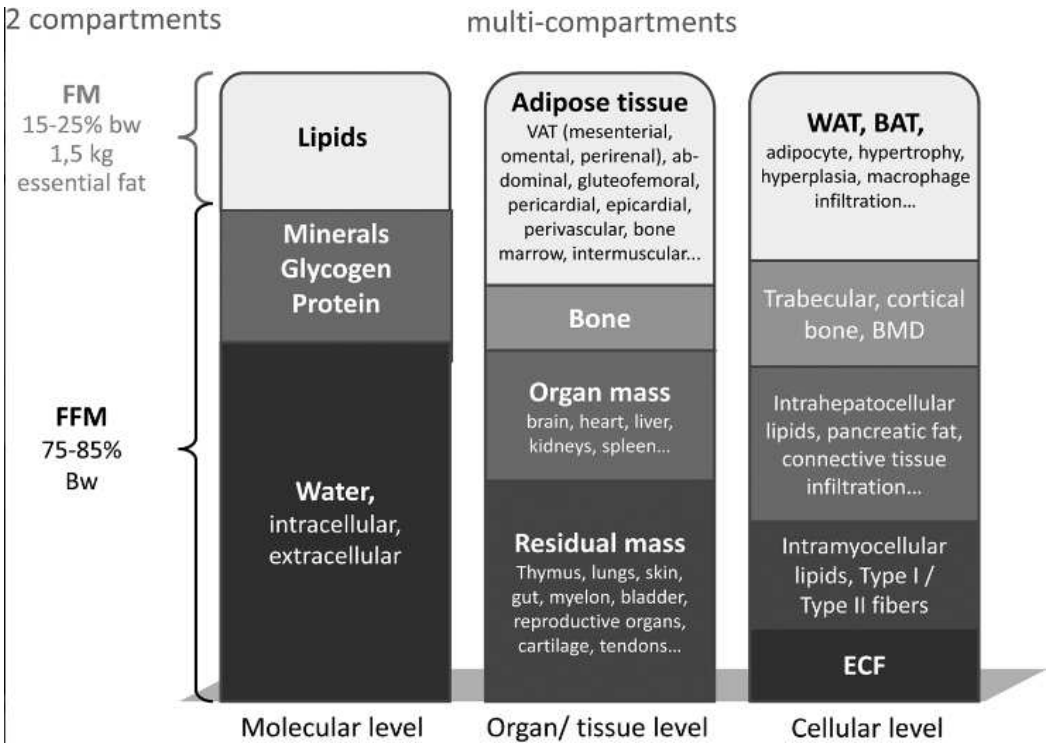


Figura 4.1 - Modelli compartimentali della composizione corporea a diversi livelli. Fonte: Müller M. et al, *Application of standards and models in body composition analysis*, Proceedings of the Nutrition Society, (2016)

La valutazione della composizione corporea è un importante indicatore a lungo termine dello stato nutrizionale in quanto permette di valutare la modificazione del rapporto tra massa magra e massa grassa durante l'intervento dietetico.

Esistono diverse tecniche di misurazione e valutazione della composizione corporea più o meno approfondite. Si tratta di metodiche indirette ovvero in cui i risultati da stime e non da misurazioni.

Queste tecniche comprendono la bioimpedenziometria BIA (Bioelectrical Impedance Analysis) e la bioimpedenziometria vettoriale BIVA ((Bioelectrical Impedance Vector Analysis), l'assorbimetria dei raggi X a doppia energia DEXA (Dual Energy X Ray Absorptiometry), la tomografia computerizzata (CT), la risonanza magnetica (MRI), la pletismografia (BOD POD) e il metodo di diluizione isotopica (idrometria) (107).
La CT e la MRI sono considerate il gold standard per l'analisi della composizione corporea, nonostante ciò, nella pratica clinica le metodiche più utilizzate sono la BIA o la BIVA in quanto metodiche meno invasive, di rapida e facile esecuzione, meno costose e che non richiedono una particolare preparazione del paziente (108).

Gli studi attuali mostrano che un'aumentata massa muscolare è associata ad un minor rischio cardiovascolare in entrambi i sessi, inoltre le misurazioni della funzionalità e forza muscolare, come l'hand grip test si associano ad una protezione cardiovascolare nella popolazione studiata. L'aumento della massa grassa totale invece è associato ad un maggior rischio cardiovascolare, indipendentemente dalla quota di massa muscolare (109).

Anche la distribuzione della massa grassa totale è significativa nella quantificazione del rischio cardiovascolare e va a determinare delle differenze nei due sessi. Nella fase premenopausale le donne hanno una distribuzione del tessuto adiposo favorevole, in quanto questo tende ad accumularsi a livello dell'addome solo al 50%, mentre il restante va ad accumularsi nelle zone periferiche (l'area femorale e dei glutei che si associano ad un profilo metabolico positivo). Durante e dopo il passaggio della donna in menopausa il rapporto androgeni/estrogeni aumenta, a causa della diminuzione dei livelli di estrogeni, che comporta una ridistribuzione del tessuto adiposo maggiormente nella zona addominale, tipicamente maschile. Questo modello di distribuzione è sfavorevole dal punto di vista cardiovascolare, data l'associazione tra l'accumulo a livello centrale del tessuto adiposo e l'aumentato rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari (110).

In un progetto rivolto alla prevenzione cardiovascolare, non deve essere posto l'accento sul calo ponderale in sé, ma sul raggiungimento di una composizione corporea protettiva nei confronti del rischio cardiovascolare, ovvero l'incremento e mantenimento della massa muscolare e la diminuzione della massa grassa (109).

Risulta quindi fondamentale nel contesto dello studio CARPREDIME la valutazione della composizione corporea iniziale e le sue modificazioni durante la durata dell'intervento. Lo studio utilizza come metodica la bioimpedenziometria vettoriale che viene messa in relazione con le misurazioni rilevate con l'utilizzo del plicometro secondo il metodo di Jackson-Pollock.

La BIA è una metodica di analisi della composizione corporea che va a determinare la massa grassa FM, la massa priva di grasso FFM (che si articola in massa cellulare BCM e massa extracellulare ECM) e l'acqua corporea totale TBW (che si articola in acqua intracellulare ICW e acqua extracellulare ECW). Essendo una metodica indiretta, i parametri sopra descritti derivano dell'elaborazione delle misurazioni dirette, che sono la resistenza R (Ω) e la reattanza Xc (Ω), insieme a peso, altezza, sesso ed età del soggetto.

Il rapporto tra Xc e R si definisce angolo di fase Pa e, oltre ad essere indicativo delle proporzioni intra ed extracellulari, è direttamente proporzionale alla massa metabolicamente attiva. Secondo diversi studi l'angolo di fase si è dimostrato un buon indice di morbilità e mortalità ed inoltre contribuisce a definire lo stato nutrizionale del soggetto (111) (112).

Il principio fisico su cui si basa la misurazione tramite bioimpedenziometria è la diversa conducibilità elettrica dei tessuti biologici a seconda della loro composizione. Per eseguire la misurazione vengono applicati al soggetto, in clinostatismo, quattro elettrodi cutanei (due iniettori e due sensori) in posizione metacarpale e metatarsale attraverso i quali viene applicata una corrente alternata di bassa intensità. I tessuti biologici ricchi di acqua (massa magra) oppongono una bassa resistenza al passaggio della corrente alternata in quanto l'acqua è un buon conduttore elettrico, mentre il tessuto adiposo è un cattivo conduttore elettrico quindi oppone un'alta resistenza.

Ci sono alcuni fattori che possono andare a condizionare la misurazione e quindi influenzarne l'attendibilità. Tra questi fattori ci sono quelli legati allo strumento come la variabilità intra-strumentale, la qualità e la conservazione degli elettrodi e la calibrazione periodica dello strumento. Altri fattori riguardano il soggetto e la preparazione alla misurazione; il soggetto infatti deve trovarsi in posizione supina con gli arti leggermente divaricati e non in contatto con il busto, inoltre, la zona in cui vengono applicati gli elettrodi deve essere detersa con alcol o disinfettante per migliorare l'interfaccia elettrica pelle–

elettrodo. Il soggetto deve essere a digiuno da alimenti e liquidi, con la vescica svuotata e con la temperatura corporea nel range di normalità. Anche la temperatura dell'ambiente in cui viene eseguita la misurazione, se non corretta (24-34 °C), va a modificare i risultati in quanto può determinare vasodilatazione o vasocostrizione. È stato visto come modificazioni delle condizioni sopra descritte producano significative variazioni dei parametri rilevati (113).

La BIVA è una metodica alternativa alla BIA che non richiede l'utilizzo di equazioni predittive, è infatti una rappresentazione grafica vettoriale in cui la resistenza R è l'ascissa e l'impedenza Xc è l'ordinata, entrambi normalizzati per l'altezza. Si considera il punto in grafico derivante dalle due variabili, il quadrante nel quale si trova e il rispettivo vettore passante per l'origine; la pendenza del vettore corrisponde all'angolo di fase. La BIVA consente una valutazione semiquantitativa dello stato d'idratazione e della massa cellulare, è inoltre molto utile nel monitoraggio per valutare le variazioni dei parametri nel tempo; lo spostamento del vettore lungo l'asse della reattanza (Xc) indica un aumento o una diminuzione della massa cellulare, lo spostamento del vettore lungo l'asse della resistenza (R) che indica variazioni dello stato di idratazione (114).

Infine, la BIAGRAM è un'altra trasposizione grafica dei parametri di reattanza (in ascisse) e dell'angolo di fase (in ordinate). Il grafico è suddiviso tre zone, la fascia centrale individua la normale proporzione tra gli spazi intra- ed extra-cellulari (rapporto ECM/BCM tra 0,9 e 1) e quindi uno stato di idratazione normale; la fascia superiore corrisponde ad un rapporto ECM/BCM < 1e quindi uno stato di disidratazione, mentre la fascia inferiore corrisponde ad un rapporto ECM/BCM > 1 e quindi ad uno stato di iperidratazione. Andando a valutare lo stato di idratazione questa metodica non è rappresentativa per alcune tipologie di individui come i soggetti con una massa muscolare scarsa o ampiamente sviluppata.

4.4 Valutazione performance fisica

La sarcopenia è una sindrome caratterizzata da una progressiva perdita di massa muscolare, di forza e di funzionalità fisica (performance) ed è un indice prognostico negativo per la salute del soggetto. Tale fenomeno è dovuto all'avanzare dell'età (sarcopenia primaria), oppure può insorgere come conseguenza secondaria a meccanismi patologici

legati a malattie, ridotta attività o deficit nutrizionali (sarcopenia secondaria) (115). Le modificazioni ormonali che si verificano con la menopausa sono un importante fattore che può spiegare l'incremento della prevalenza di sarcopenia nelle donne tra i 60 e i 70 anni d'età (116). Per valutare l'incidenza di tale quadro nel campione di riferimento, sono stati effettuati ogni 6 mesi dei test fisici per verificare il mantenimento dei livelli di forza e performance delle pazienti. I test utilizzati sono stati l'Handgrip Strenght Test (HST), per la valutazione della forza degli arti superiori, mentre TUG (Timed Up and Go) e Gait speed per la valutazione degli arti inferiori. L'HST viene eseguito con la paziente in posizione seduta, con la schiena appoggiata allo schienale, spalle addotte e ruotate in modo neutro, gomito flesso a 90°, avambraccio in posizione neutra e polso tra 0 e 30° di dorsiflessione. Alla paziente viene richiesto di stringere con la massima forza possibile un dinamometro digitale che quantifica la forza della paziente in Kg ed il test viene ripetuto, a partire dal braccio dominante, tre volte per lato (117). Per quanto riguarda il TUG, esso è un test, introdotto nel 1991, eseguito per valutare la mobilità, la forza degli arti inferiori e lo status funzionale del paziente facendogli percorrere in linea retta una distanza definita (nel caso dello studio in oggetto è stata di 3 metri), partendo dalla posizione seduta, per poi girarsi e ritornare sino alla posizione seduta di partenza. Il Gait speed test si differenzia dal TUG in quanto prevede di percorrere una distanza, generalmente di 4 metri, partendo da piedi, alla propria andatura abituale. Per quanto riguarda la strumentazione, viene utilizzato in entrambi i test un cronometro digitale, ed in entrambi viene ricavato sia il tempo percorso che la velocità di camminata espressa in m/s, con un alto valore predittivo del futuro out come del paziente nonché del suo livello di performance fisica (118) (119).

4.5 Misurazione della pressione arteriosa

La misurazione della pressione arteriosa (PA) è stata effettuata con sfigmomanometro elettronico da braccio AND (modello UA-767 Plus, A&D Company, Tokyo, Japan) validato dalla British Hypertension Society (A/A grading). Tutte le partecipanti sono state poste in posizione seduta e dopo 5 minuti di riposo sono stati misurati i valori pressori usando un adeguato bracciale (12-13 cm di altezza x 24 cm di lunghezza per circonferenza braccio entro

31 cm, e 15x35 cm per circonferenza >32 cm) posizionato a livello del cuore.

Alla paziente viene richiesto di non fumare, non assumere alimenti e caffeina, non effettuare esercizio fisico per 30 minuti prima della misurazione e non parlare (sia per la paziente che per il personale sanitario) durante o tra le misurazioni.

Le misurazioni della PA sistolica e diastolica sono state ottenute in entrambe le braccia alla prima visita e le successive rilevazioni sono state effettuate nel braccio in cui la pressione era maggiore. Le misurazioni sono state ripetute tre volte, tenendo conto ai fini dell'analisi la media delle ultime due rilevazioni. Si sono poi misurate le PA sia in clinostatismo che ortostatismo. Oltre alla misurazione pressoria viene valutata la frequenza cardiaca (in battito per minuto, bpm) e la sua ritmicità a livello del polso radiale.

4.6 Valutazione delle abitudini alimentari

All'interno del protocollo di studio CARPREDIME i dati riferiti alle abitudini alimentari delle pazienti vengono raccolte con le seguenti modalità:

- Recall alimentare settimanale
- Diario settimanale compilato dalla paziente
- Questionario di frequenza di assunzione degli alimenti (FFQ)

Durante il recall viene chiesto di descrivere la propria alimentazione della settimana precedente al controllo. Vengono raccolte informazioni riguardo la distribuzione e la composizione dei pasti durante la giornata, riportando quantità e frequenza di assunzione di alimenti e bevande, modalità di preparazione delle pietanze e metodi di cottura.

Il diario alimentare è un metodo di indagine prospettico e auto compilativo che raccoglie dati sugli alimenti e le bevande consumati in un periodo di tempo precedentemente specificato (120). Alle pazienti viene richiesto di riportare tutti gli alimenti e le bevande assunte indicando il peso misurato (gold standard) oppure misure casalinghe. È stata osservata la necessità di fornire indicazioni da parte di un professionista della nutrizione circa la compilazione del diario affinché la paziente riporti le rilevazioni nel modo più accurato riportando informazioni che più frequentemente possono essere omesse quali condimenti,

metodi di preparazione, eventuale marca del prodotto (121). Nell'ambito dello studio CARPREDIME viene consegnato alle pazienti ad ogni visita un modello di diario alimentare prestampato da compilare nei 7 giorni precedenti al successivo controllo e da restituire in visita (vedi Appendice 1).

Il questionario di frequenza di assunzione degli alimenti (FFQ) viene sottoposto alle pazienti durante la visita ambulatoriale. È un metodo di indagine semiquantitativo in quanto vengono ricavate informazioni sulla frequenza di assunzione degli alimenti e approssimamene sulle porzioni. All'interno dello studio CARPREDIME, infatti, il questionario (vedi Appendice 2) viene somministrato insieme all'atlante fotografico delle porzioni degli alimenti dell'Istituto Scotti Bassani, strumento che contiene tre immagini per ogni alimento raffiguranti tre porzioni diverse. La paziente, quindi, deve riconoscere visivamente la porzione che assume per ciascun alimento.

Questi diversi metodi di valutazione delle abitudini alimentari hanno dei bias e dei vantaggi diversi l'uno dall'altro. Variabili come il metodo di somministrazione (autosomministrato o somministrato dall'operatore) o il periodo di tempo preso in considerazione dall'indagine influenza la raccolta delle informazioni (121) (122). Per cui tramite l'integrazione di tutte le metodologie usate si può ottenere una valutazione più completa dell'alimentazione e delle abitudini alimentari di una paziente.

Il protocollo di studio prevede inoltre la valutazione dell'aderenza ai pattern alimentari mediterraneo e low-fat attraverso questionati validati. Per il pattern mediterraneo l'aderenza viene valutata tramite la versione tradotta in italiano (vedi Appendice 3) del questionario MEDAS utilizzato nello studio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea). Il questionario contiene 14 items a cui viene assegnato punteggio 1 se il criterio viene soddisfatto o punteggio 0 se il criterio non viene soddisfatto, alla fine verrà calcolato il punteggio totale (123). Un punteggio totale $\geq$ 10 indica un'aderenza elevata alla Dieta Mediterranea, mentre un punteggio $\leq$ 7 indica una bassa aderenza (124).

L'aderenza alla Dieta Low-Fat viene valutata con le stesse modalità, ovvero tramite un questionario quantitativo basato su 9 items (vedi Appendice 4), anch'esso tratto dallo studio PREDIMED (125).

4.7 Gli schemi dietetici

Il gruppo interventistico dello studio CAR-PREDIME prevede l'assegnazione ad ognuna delle pazienti appartenenti uno dei quattro pattern dietetici che nella letteratura sono stati studiati come potenzialmente utili nella prevenzione del rischio cardiovascolare/protettivi della salute cardiovascolare, ovvero la Dieta Mediterranea, la Dieta DASH, la dieta Low Carb e la Low Fat.

Per ognuno di questi modelli alimentari sono stati elaborati, utilizzando il software nutrizionale (Metadieta 4.5, Italia), 7 schemi dietetici con i seguenti apporti calorici: 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 e 2000 kcal. Lo schema viene quindi consegnato in base al fabbisogno energetico, ricavato dall'elaborazione dei dati antropometrici antropometriche, ed in base al livello di attività fisica.

Per ogni schema dietetico sono previsti cinque pasti giornalieri (colazione, pranzo, cena e due spuntini), gli alimenti sono riportati con le grammature a crudo e al netto degli scarti, eventuali sostituzioni e frequenze di consumo. Insieme allo schema viene consegnato alle pazienti menù settimanale con le caratteristiche del pattern dietetico, questo strumento è utile per facilitare la pianificazione dell'alimentazione e dare suggerimenti per una corretta composizione dei pasti.

Gli schemi elaborati sulla base del pattern mediterraneo hanno una prevalenza di alimenti vegetali ovvero verdura, frutta, cereali preferibilmente integrali, legumi, frutta secca e oleosa. È previsto un consumo moderato di alimenti di origine animale (carne bianca, pesce e altri prodotti della pesca, uova, latte e prodotti derivati preferibilmente magri), mentre il consumo di carne rossa e processata deve essere limitato. L'unica fonte di grasso da condimento deve essere rappresentata dall'olio d'oliva. Il pattern Mediterraneo è caratterizzato da una ripartizione equilibrata dei macronutrienti:

- Le proteine rappresentano circa il 17 % delle calorie totali giornaliere
- I lipidi rappresentano circa il 32-33 % delle calorie totali giornaliere
- I carboidrati rappresentano circa il 50-51 % delle calorie totali giornaliere

Gli schemi elaborati sulla base della dieta DASH prevedono un aumentato consumo di frutta e verdura, cereali integrali, frutta secca e oleosa. L'assunzione di proteine di origine animale deve essere limitata in favore dell'assunzione di proteine di origine vegetale, in particolare la scelta dei prodotti derivati del latte deve orientarsi sulle versioni low-fat. La dieta DASH si focalizza inoltre sulla restrizione dell'intake di sodio tramite la limitazione dell'uso del sale da cucina e del consumo di alimenti naturalmente ricchi di sale, ad esempio, prodotti processati ed industriali. Anche per quanto riguarda la dieta DASH la ripartizione dei nutrienti è equilibrata:

- Le proteine rappresentano circa il 18 % delle calorie totali giornaliere
- I lipidi rappresentano circa il 27-28 % delle calorie totali giornaliere
- I carboidrati rappresentano circa il 54 % delle calorie totali giornaliere

La dieta Low-Carb prevede una restrizione della quota di carboidrati, di conseguenza la percentuale delle calorie giornaliere derivate da proteine e lipidi sarà aumentata. Gli schemi dietetici saranno comunque basati sul consumo quotidiano di frutta, verdura, cereali preferibilmente integrali e l'olio d'oliva come principale grasso da condimento. La dieta Low-Carb prevede inoltre una corretta alternanza delle fonti proteiche vegetali e animali.
La ripartizione dei nutrienti nelle diete Low-Carb è:

- Le proteine rappresentano circa il 21 % delle calorie totali giornaliere
- I lipidi rappresentano circa il 40 % delle calorie totali giornaliere
- I carboidrati rappresentano circa il 39 % delle calorie totali giornaliere

La dieta Low-Fat prevede una percentuale di calorie giornaliere derivate dai lipidi inferiore al 30%. Inoltre, nelle diete previste dallo studio i grassi saturi rappresentano il 6,57%, i MUFA il 16,17%, i PUFA il 3,87% (rapporto medio ω6/ω3 pari a 5,15) ed il colesterolo mediamente pari a 204,57 mg.
La ripartizione dei nutrienti nelle diete Low-Fat è:

- Le proteine rappresentano circa il 17-18 % delle calorie totali giornaliere
- I lipidi rappresentano circa il 27 % delle calorie totali giornaliere
- I carboidrati rappresentano circa il 55 % delle calorie totali giornaliere

4.8 Statistica

I dati sono stati analizzati con il software SAS versione 9.4. I risultati delle statistiche descrittive sono espressi come media ± deviazione standard mentre in percentuale per le variabili categoriche. Tutte le variabili quantitative sono state testate per la distribuzione della normalità utilizzando il test di Kolmogorov-Smirnov. I dati sulla composizione alimentare (assunzione di energia; valori assoluti e percentuale di carboidrati, grassi e proteine) sono stati analizzati utilizzando il software Metadieta 4.5. I confronti statistici di variabili continue tra primo e quarto follow-up sono stati eseguiti con test t di Student per dati appaiati mentre per le variabili categoriche si è usato il test del Chi Quadro. Le correlazioni tra le variazioni ad un anno delle variabili continue sono state effettuate mediante test di Spearman. Le differenze nelle variabili continue nel tempo fra prima visita e follow-up a 6 e 12 mesi sono state valutate con un'analisi per misure ripetute e dati appaiati (repeated measures analysis of variances (ANOVA) for Single factor study). Per tutte le analisi, un valore $p < 0,05$ basato su un test a due code è stato considerato statisticamente significativo.

Capitolo 5: RISULTATI

Lo studio, ancora in corso, oggetto della presente tesi vede arruolate ad oggi 103 donne in menopausa di età media 55.5 ± 4.5 anni. Di queste 87 donne sono state sottoposte ad un primo follow-up a tre mesi, 70 ad un secondo follow-up a 6 mesi, 60 ad un terzo follow-up a 9 mesi e 52 ad un quarto follow-up a 12 mesi. Nelle tabelle I, II e III sono riportate le caratteristiche antropometriche, strumentali e nutrizionali delle partecipanti alla prima visita (n=103), a 6 mesi (n=70) e ad un anno (n=52). Le partecipanti mancanti al follow-up ad un anno (n=51) o hanno abbandonato lo studio (n=29 di cui 34% alla prima visita e 38% a 3 mesi) o devono ancora completare lo studio (n=22). Il campione di 52 partecipanti analizzato non è difforme come caratteristiche alla prima visita dal campione di 103 partecipanti iniziali (vedi tabelle 7.1, 7.2, 7.3, Appendice 5).

	Prima visita (n = 103)	**6 mesi (n = 70)**	**12 mesi (n = 52)**
Peso (Kg)	77.3 ± 11.0	74.3 ± 10.6	74.1 ± 10.2
Indice di massa corporea (Kg/m^2)	29.8 ± 3.4	28.6 ± 3.6	28.6 ± 3.6
Circonferenza vita (cm)	93.2 ± 9.8	91.1 ± 10.7	90.6 ± 9.5
fianchi (cm)	109.3 ± 7.4	107.5 ± 8.0	107.2 ± 7.3
Rapporto vita-fianchi	0.85 ± 0.06	0.85 ± 0.06	0.85 ± 0.06
Rapporto vita-altezza	0.58 ± 0.06	0.57 ± 0.07	0.56 ± 0.07
Plica cutanea tricipitale (mm)	31.4 ± 7.4	27.3 ± 6.4	27.3 ± 6.2
sottoscapolare (mm)	31.6 ± 10.0	29.2 ± 8.7	28.0 ± 8.3
sovrailiaca (mm)	22.2 ± 8.5	20.5 ± 7.6	19.8 ± 7.1
femorale (mm)	49.4 ± 9.6	46.3 ± 9.9	46.3 ± 10.2
Area muscolare del braccio (cm^2)	44.0 ± 9.8	45.0 ± 8.4	45.7 ± 8.2
Area adiposa del braccio (cm^2)	44.6 ± 12.0	38.5 ± 10.7	38.7 ± 10.5

Tabella 5.1 Caratteristiche antropometriche alla prima visita, a 6 mesi e a 12 mesi.

Variabile	Prima visita (n = 103)	6 mesi (n = 70)	12 mesi (n = 52)
PA sistolica (mmHg)	131.5 ± 16.5	124.3 ± 12.7	121.6 ± 11.4
diastolica (mmHg)	81.5 ± 9.0	77.7 ± 6.2	76.8 ± 7.5
Frequenza cardiaca (bpm)	67.0 ± 9.0	64.2 ± 9.1	63.7 ± 8.5
FM braccio destro (Kg)	17.2 ± 4.8	18.3 ± 4.6	18.0 ± 4.9
sinistro (Kg)	16.6 ± 4.8	17.8 ± 4.6	17.3 ± 5.0
Gait Speed medio (s)	8.0 ± 1.4	7.5 ± 1.4	8.0 ± 1.5
Timed Up and Go medio (s)	9.0 ± 1.7	8.6 ± 1.5	8.9 ± 2.0
Angolo di fase (°)	6.1 ± 0.8	5.9 ± 0.6	5.8 ± 0.6
BIA massa grassa (Kg)	27.5 ± 8.1	25.4 ± 8.1	25.6 ± 7.1
massa grassa (%)	34.6 ± 6.2	33.4 ± 7.7	34.1 ± 6.4
massa magra (Kg)	50.1 ± 5.4	48.8 ± 5.2	48.5 ± 5.5
massa magra (%)	65.4 ± 6.2	65.4 ± 8.7	65.8 ± 6.6
Plicometria massa grassa (Kg)	29.6 ± 6.8	26.9 ± 7.5	26.6 ± 6.6
massa grassa (%)	38.0 ± 5.0	35.7 ± 6.5	35.8 ± 6.0
massa magra (Kg)	47.7 ± 6.2	47.7 ± 5.8	47.5 ± 5.3
massa magra (%)	61.9 ± 5.1	64.3 ± 6.5	64.5 ± 5.6

Tabella 5.2. Parametri strumentali alla prima visita, a 6 mesi e a 12 mesi. PA= pressione arteriosa; FM=forza muscolare; BIA=bioimpedenziometria;

Variabile	Prima visita (n = 103)	6 mesi (n = 70)	12 mesi (n = 52)
MB medio sec. HB (Kcal)	1438.5 ± 115.3	1407.3 ± 103.4	1394.6 ± 104.8
Introito calorico (Kcal/die)	1613.4 ± 312.8	1553.4 ± 257.7	1519.7 ± 222.2
Proteine (g/die)	73 ± 13.8	70.8 ± 9.8	68.0 ± 10.9
Proteine (%)	19.1 ± 3	19.3 ± 2.9	18.8 ± 2.6
Carboidrati (g/die)	181.9 ± 48.0	180.2 ± 38.6	183.8 ± 36.8
Carboidrati (%)	43.9 ± 7.2	45.9 ± 6.2	47.3 ± 5.9
Grassi (g/die)	63.1 ± 16.9	57.1 ± 15.1	54.3 ± 12.5
Grassi (%)	36.7 ± 6.4	34.4 ± 6.2	33.6 ± 5.5
Colesterolo (mg/die)	200.3 ± 63.3	179.2 ± 47.4	169.4 ± 46.4
Fibre (g/die)	20.9 ± 5.4	23.2 ± 6.0	23.2 ± 6.0
Alcol (g/die)	4.5 ± 7.8	3.7 ± 7.1	3.5 ± 6.7

Tabella 5.3. Parametri nutrizionali alla prima visita, a 6 mesi e a 12 mesi. MB= metabolismo basale; HB = Harris Benedict

5.1 Caratteristiche generali alla prima visita

La presente tesi analizza i dati delle 52 partecipanti con follow-up ad 1 anno le cui caratteristiche generali alla visita di arruolamento sono riportate nella tabella 5.1.1.

Variabili	Prima visita (n=52)
Età (anni)	55.8 ± 4.9
Età menarca (anni)	12.4 ± 1.6
Età menopausa (anni)	52.2 ± 4.4
Menopausa chirurgica (si, %)	2.0%
Terapia ormonale sostitutiva (si, %)	13.5%
FSH (UI/L)	77.6 ± 27.1
LH (UI/L)	34.9 ± 14.3
Altezza (cm)	160.9 ± 6.1
Circonferenza del collo (cm)	36.8 ± 2.2
del braccio (cm)	33.2 ± 2.8
Scolarità (anni)	12.9 ± 3.4
Obesità (si, %)	51.9%
Obesità tronculare (si, %)	15.4%
Ipertensione arteriosa (si, %)	51.9%
Terapia anti-ipertensiva (si, %)	34.6%
Diabete (si, %)	3.8%
Intolleranza glucidica (si, %)	23.1%
Ipertrigliceridemia (si, %)	15.4%
Ipercolesterolemia (si, %)	48.1%
Sindrome metabolica (si, %)	55.8%
Alcool (si, %)	59.6%
Fumo (si, %)	9.6%

Tabella 5.1.1 Caratteristiche generali alla prima visita delle 52 partecipanti con follow-up ad un anno. Le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard. Le variabili categoriali sono in %.

Il 98% del campione presenta una menopausa spontanea con un'età media di insorgenza di 52.2 ± 4.4 anni e il 13.5% segue una terapia ormonale sostitutiva. Alla prima visita, il BMI delle partecipanti è 30.2 ± 3.4 kg/m^2 (range 24.2-37.1 kg/m^2), il 51.9% risulta affetta da obesità (BMI>30 mg/kg^2) e il 15.4% da obesità tronculare (rapporto spessore plica

sottoscapolare/spessore plica tricipitale≥1.32). La circonferenza vita è pari a 94.8 ± 9.9 cm con il 96.2% delle partecipanti con un'obesità di tipo addominale (circonferenza vita ≥80 cm). Dal punto di vista metabolico, l'15.4% dei soggetti presenta ipertrigliceridemia, il 23.1% intolleranza glucidica ed il 48.1% ipercolesterolemia (inclusi 12 partecipanti in trattamento ipolipemizzante). La percentuale di ipertese è del 51.9% e di queste il 66.7% è in trattamento antipertensivo. I criteri per la definizione di sindrome metabolica (126) (obesità addominale, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa, iperglicemia) risultano quindi soddisfatti nel 55.8% delle partecipanti. Il 59.6% consuma alcolici con un introito mediano di alcol di 9.0 g/die (range 0.3-23.9) e solo il 9.6% dichiara abitudine al fumo di sigaretta. Il 34.6% delle partecipanti dichiara di praticare regolarmente qualche attività sportiva per mediamente 4.8 ore a settimana (range 0.5-40) ed il 73.1% dichiara di camminare regolarmente per mediamente 54 minuti al giorno (range 0.14-3 ore/die) percorrendo una media di 5.4 km/die (range 1.4-17.5). Dal questionario IPAQ emerge un'attività fisica complessiva, espressa come mediana, di 2805 METs-min a settimana (range 960-5415) risultando il 50% nella categoria attiva/molto attiva (METs-min/sett≥2520), il 32.7% nella categoria sufficientemente attiva (2520>METs-min/sett≥700) e il 17.3% nella categoria inattiva (METs-min/sett<700).

La composizione corporea delle partecipanti è stata valutata attraverso la plicometria e la bioimpedenziometria vettoriale (BIVA). I valori percentuali di massa magra (MM) ottenuti con la plicometria si attestano mediamente al 61% e quelli di massa grassa (MG) al 39%. I valori ottenuti invece con la BIVA si discostano da quelli della plicometria di +5.6% per la MM e di -9.2% per la MG, risultati compatibili con le ben note differenze ascrivibili alle metodiche di riferimento (127). Infine, alla visita di arruolamento l'intake calorico giornaliero, stimato mediante il recall settimanale, risulta in media di 1619.5 ± 283.1 kcal con un apporto proteico del 19.3%, un apporto glucidico del 44.1%, un apporto lipidico del 36.6% con valori di colesterolo alimentare medio giornaliero di circa 192.5 mg/die, e un apporto di fibra giornaliero di 21.8 g. Sempre alla prima visita, le partecipanti mostrano una scarsa aderenza alla Dieta Mediterranea valutato con il Mediterranean Dietary Score (MEDAS=6.6±1.7; bassa aderenza per un punteggio ≤ 7 punti).

5.2 Risultati ad un anno

In una analisi statistica per misure ripetute e dati appaiati (ANOVA) in 52 partecipanti con due follow-up semestrali completi, è stata osservata una significativa riduzione del peso corporeo (p for trend <0.0001), e quindi del BMI (p for trend<0.0001), con una variazione ad un anno del 5.5% (Figura 5.2.1, Tabella 5.2.1).

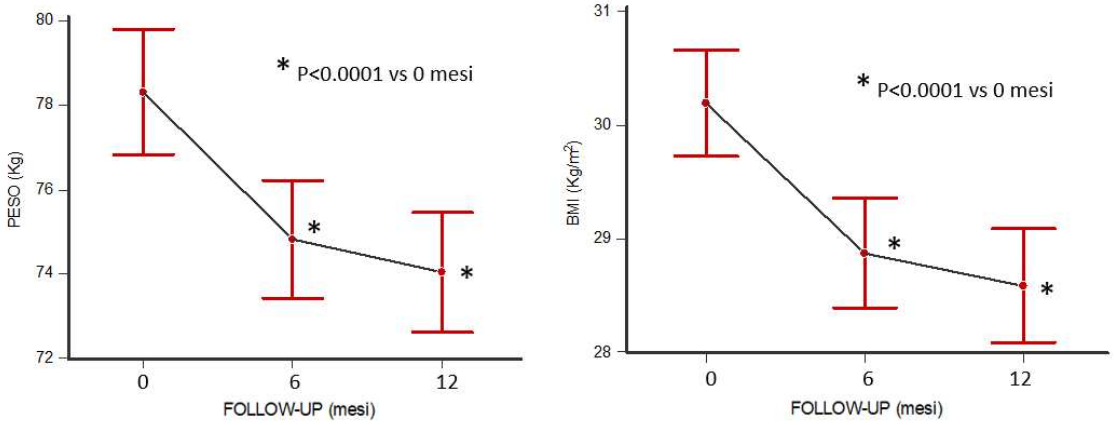


Figura 5.2.1. Valori medi con errore standard del peso corporeo (kg) e del BMI (kg/m^2) alla prima visita e a 6 e 12 mesi

Variabili continue	Media della differenza (95% CI)	t-test	*p* values
Peso (kg)	-4.3 (-6.0, -2.5)	-6.12	<0.0001
BMI (kg/m^2)	-1.6 (-2.2, -1.1)	-5.88	<0.0001
Circonferenza vita (cm)	-4.1 (-6.0, -2.2)	-4.32	<0.0001
Circonferenza fianchi (cm)	-3.0 (-4.5, -1.4)	-3.92	<0.001
Plica sottoscapolare (mm)	-5.2 (-6.9, -3.5)	-6.01	<0.0001
soprailiaca (mm)	-2.9 (-4.7, -1.1)	-3.21	0.002
tricipitale (mm)	-4.5 (-6.2, -2.8)	-5.22	<0.0001
Area adiposa del braccio (cm^2)	-6.4 (-8.9, -3.8)	-4.99	<0.0001
Area muscolare del braccio (cm^2)	2.4 (0.3, 4.4)	2.29	0.03
Plicometria massa grassa (kg)	-4.2 (-5.4, -2.9)	-6.72	<0.0001
massa magra (kg)	-0.2 (-1.0, 4.8)	-0.72	NS
BIA massa grassa (kg)	-2.5 (-3.8, -1.1)	-3.65	<0.001
massa magra (kg)	-1.8 (-2.7, -0.8)	-3.87	<0.001
PA sistolica (mmHg)	-7.4 (-10.2, -4.6)	-5.35	<0.0001
diastolica (mmHg)	-3.6 (-5.1, -2.2)	-5.08	<0.0001
Frequenza cardiaca (bpm)	-2.6 (-4.6, -0.5)	-2.54	0.01

Tabella 5.2.1 Media della variazione ad un anno dei parametri elencati nelle 52 partecipanti con dati appaiati e t-test di Student. CI=confidential interval. BIA=bioimpedenziometria. PA=pressione arteriosa

Ad un anno, si è osservato una significativa riduzione (p for trend=0.027) della percentuale di partecipanti affette da obesità (BMI≥30 kg/m^2) dal 51.9% al 30.8% (Figura 5.2.2).

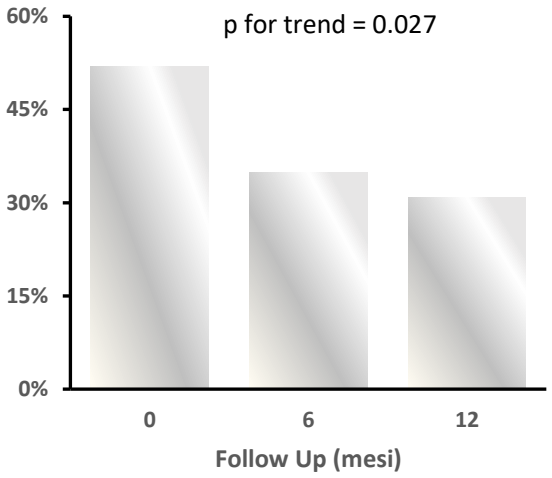


Figura 5.2.2. Percentuale di partecipanti obese (BMI ≥30 kg/m^2) alla prima visita e a 6 e 12 mesi.

Nella figura 5.2.3 mostra la redistribuzione significativa delle classi di BMI ad un anno (p for trend =0.03), con un decremento delle partecipanti con obesità di I grado (35>BMI≥30 Kg/m^2) dal 42% al 25% e con obesità di II grado (40>BMI≥35 Kg/m^2) dal 10% al 6%, mentre si osserva un incremento di quelle in normopeso (BMI<25 kg/m^2) dal 2 al 6% ed in sovrappeso (30>BMI≥25 Kg/m2) dal 46% al 63%.

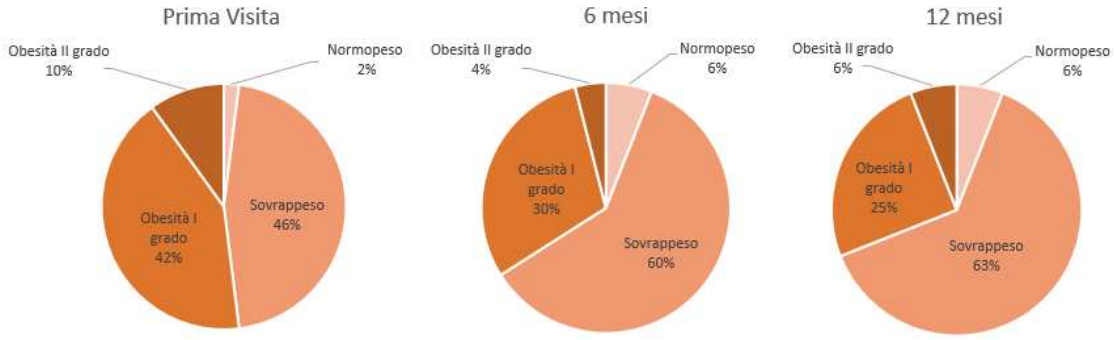


Figura 5.2.3. Distribuzione percentuale delle partecipanti in base a classi di BMI alla prima visita, a 6 mesi e a 12 mesi.

La variazione di peso corporeo osservata ad un anno correla con le variazioni sia della circonferenza vita (r=0.61, p <0.0001) che della circonferenza fianchi (r=0.77, p <0.0001), ed in specifico con una riduzione ad un anno del 4.4% per la vita (p<0.0001) e del 2.7% per i fianchi (p<0.001) (Figura 5.2.4, pannello A e B, Tabella 5.2.1). Il rapporto vita/fianchi si è significativamente ridotto ad un anno (p for trend p=0.04) passando da 0.86 a 0.84 (Figura 5.2.5, pannello A), ossia da un'obesità di tipo androide ad una di tipo ginoide (128). Si è inoltre assistito ad una tendenza al decremento percentuale di partecipanti con obesità di tipo addominale ossia con circonferenza vita ≥ 80 cm (da 96% a 86%, p=0.14). Il rapporto vita/altezza, considerato da alcuni autori (129) come miglior predittore di adiposità viscerale e con un valore soglia nelle donne per obesità viscerale di 0.59, si è ridotto significativamente (p for trend <0.0001) da 0.59 alla prima visita a 0.56 ad un anno (Figura 5.2.5, pannello B).

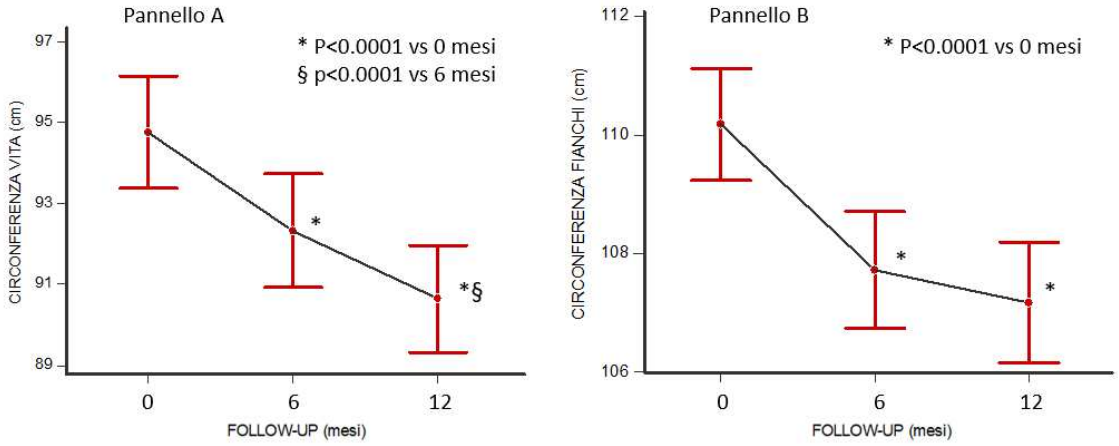


Figura 5.2.4. Andamento nel tempo (prima visita e a 6 e 12 mesi) dei valori medi con errore standard delle circonferenze vita (pannello A) e fianchi (pannello B).

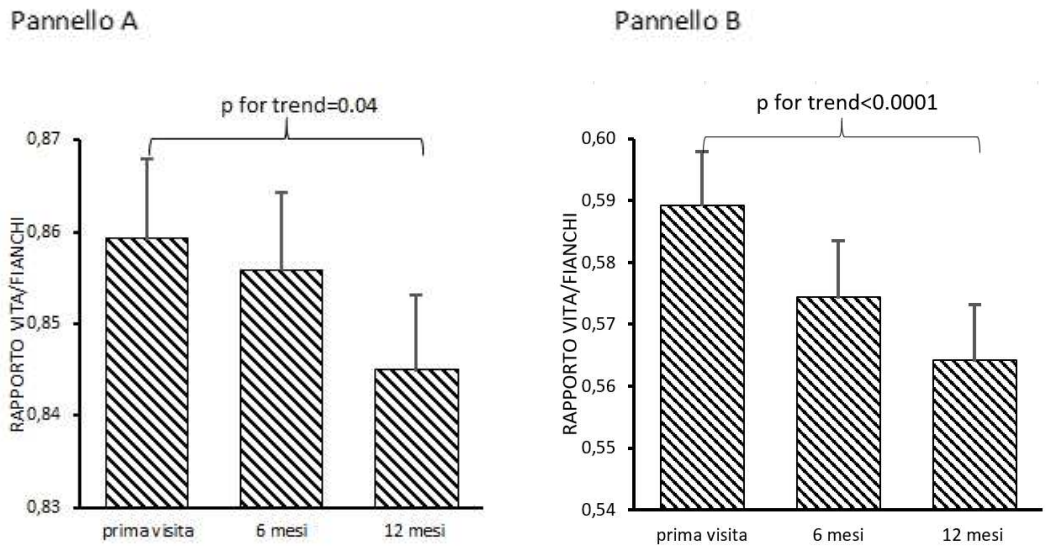


Figura 5.2.5. Andamento nel tempo (prima visita e a 6 e 12 mesi) dei valori medi con errore standard del rapporto vita/fianchi (pannello A) e del rapporto vita/altezza (pannello B).

La variazione di peso corporeo osservata ad un anno correla anche con la variazione ad un anno dello spessore della plica sottoscapolare (r=0.56, p<0.0001) ed in specifico con una riduzione ad un anno del 15.6% (p for trend <0.0001) mentre non correla con la variazione dello spessore della plica soprailiaca con una sua riduzione del 15.7% (p for trend=0.003) (Figura 5.2.6 Pannelli A e B, Tabella 5.2.1).

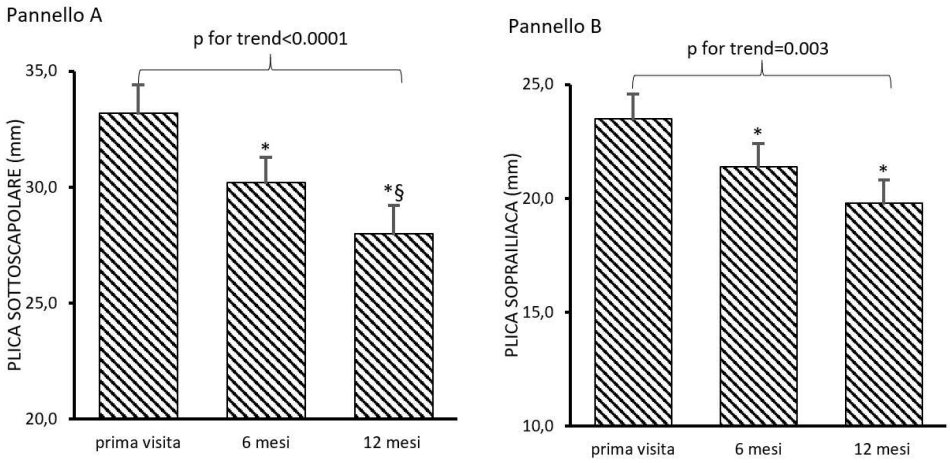


Figura 5.2.6. Andamento nel tempo (prima visita e follow-up a 6 e 12 mesi) dei valori medi con errore standard degli spessori della plica sottoscapolare (mm) [Pannello A] e soprailiaca (mm) [Pannello B]. *p<0.001 vs prima visita e §p<0.05 vs 6 mesi.

La significativa variazione dello spessore della plica tricipitale di -14.1% ad un anno (p for trend<0.0001) correla con la variazione di peso ad un anno (r=0.66, p<0.0001) (Figura 5.2.7, Tabella 5.2.1). Conseguentemente, si è assistito nel tempo al decremento percentuale di partecipanti con obesità tronculare (rapporto plica sottoscapolare/plica tricipitale) dal 15.4% al 5.8% (p for trend=0.04).

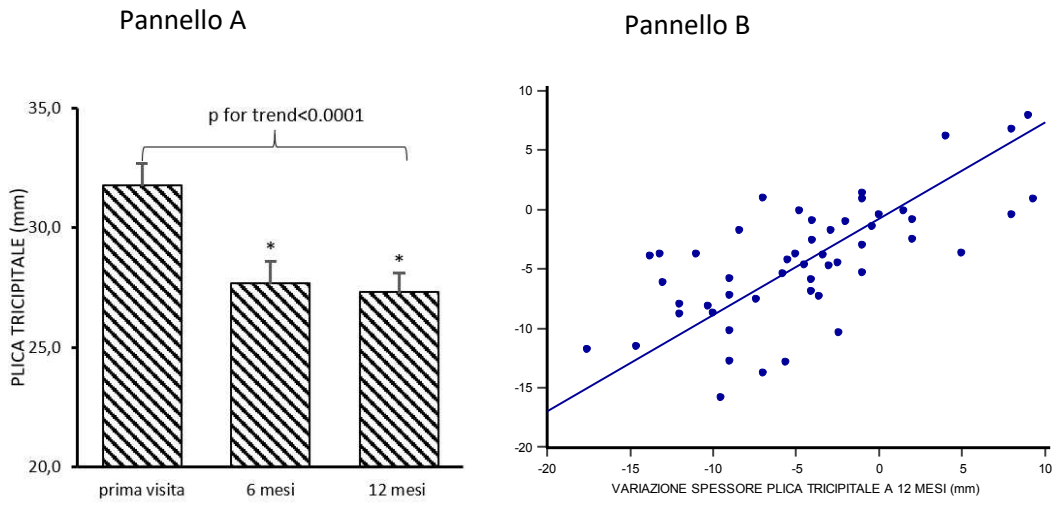


Figura 5.2.7. Panello A: andamento nel tempo (prima visita e follow-up a 6 e 12 mesi) dei valori medi con errore standard dello spessore della plica tricipitale (mm). *p<0.001 vs prima visita.; Panello B: correlazione fra variazione spessore plica tricipitale (mm) e variazione del peso (Kg) a 12 mesi.

La misurazione della circonferenza del braccio unitamente a quella dello spessore della plica tricipitale permette la determinazione sia dell'aree adiposa (AFA) che muscolare (AMA) del braccio. La significativa riduzione di AFA ad un anno (-14.1%, p for trend<0.0001) correla con la riduzione di peso ad un anno (r=0.73, p<0.0001) mentre il significativo aumento di AMA ad un anno (+5.3%, p=0.03) non correla con la variazione di peso (Figura 5.2.8 pannelli A e B, Tabella 5.2.1). Dal questionario IPAQ emerge che l'attività fisica complessiva in termini di consumo energetico settimanale (Mets-min/sett) non è variata ad un anno (p=0.41). La valutazione della forza muscolare mediante handgrip è

risultata anch'essa invariata ad un anno (p=0.81) anche se con valori medi alla prima visita bassi (18.0±5.2 kg) in una coorte di soggetti considerati sani

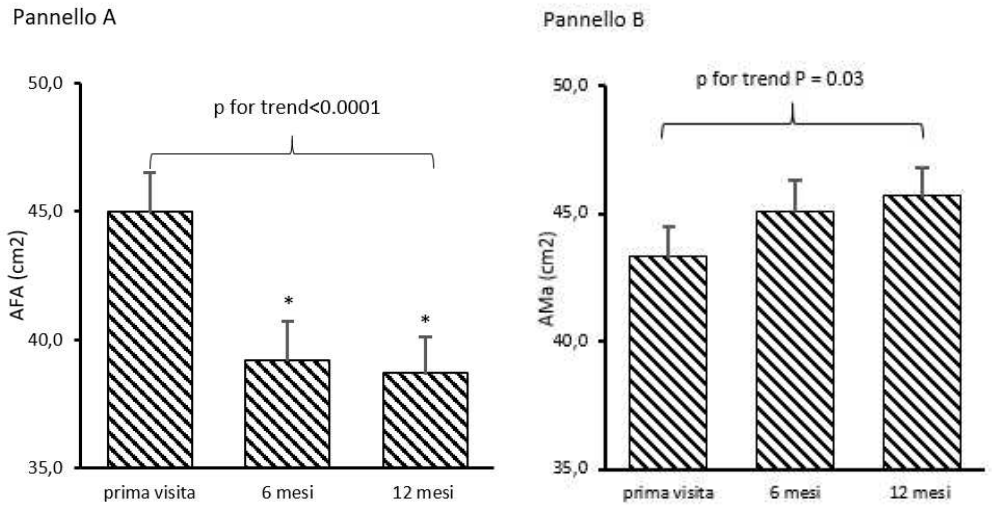


Figura 5.2.8. Andamento nel tempo (prima visita e follow-up a 6 e 12 mesi) dei valori medi con errore standard dell'aree adiposa (AFA) e dell'area muscolare (AMA) del braccio (cm^2). *p<0.001 vs prima visita.

Dal punto di vista della composizione corporea derivata dalla plicometria, si è osservato una riduzione significativa della MG in termini assoluti (p for trend <0.0001) con variazione ad un anno di -13.6% mentre la MM in termini assoluti è rimasta invariata nel tempo (p=0.48) (Figura 5.2.9, pannello A e B, Tabella 5.2.1). In termini percentuali, si è osservato ad un anno un aumento (p for trend <0.0001) della MM passata dal 60.9% al 64.5% ed una riduzione (p for trend <0.0001) della MG passata dal 39.0% al 35.8% ad indicare una maggior perdita di MG rispetto alla MM. Tale quadro è stato in parte confermato dalla bioimpedenziometria vettoriale con una riduzione significativa della MG in termini assoluti (p for trend=0.001) ad un anno di -8.9%. Invece, si è evidenziato una riduzione significativa seppur minima della MM in termini assoluti (p for trend=0.005) ad un anno di -3.3% (Figura 5.2.10, Tabella 5.2.1). In termini percentuali, si è osservato ad un anno una tendenza alla

riduzione della MG passata dal 35.4% al 34.1% (p for trend =0.06) ed una tendenza all'aumento percentuale della MM passata da 64.6% al 65.8% (p for trend 0.09) ad indicare una perdita maggiore di MG che di MM.

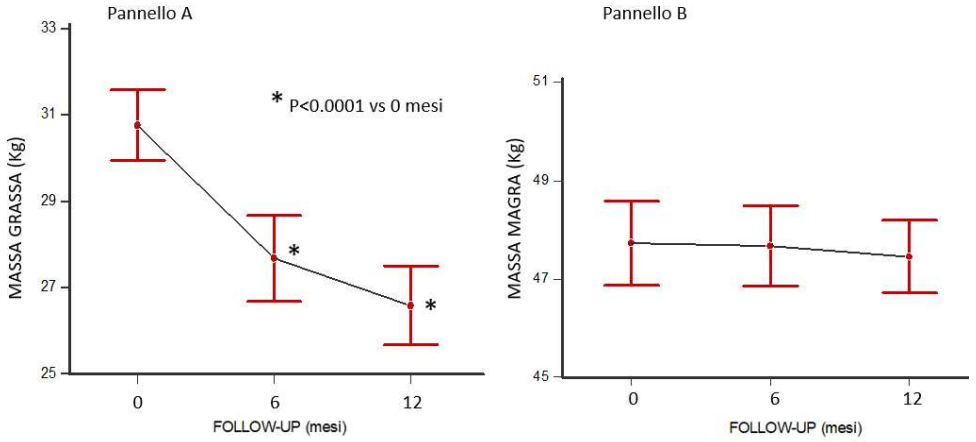


Figura 5.2.9. Andamento nel tempo (prima visita e follow-up a 6 e 12 mesi) dei valori medi con errore standard delle masse grassa e magra in termini assoluti in kg (pannello A e B) derivate dalla plicometria. *p<0.001 vs prima visita

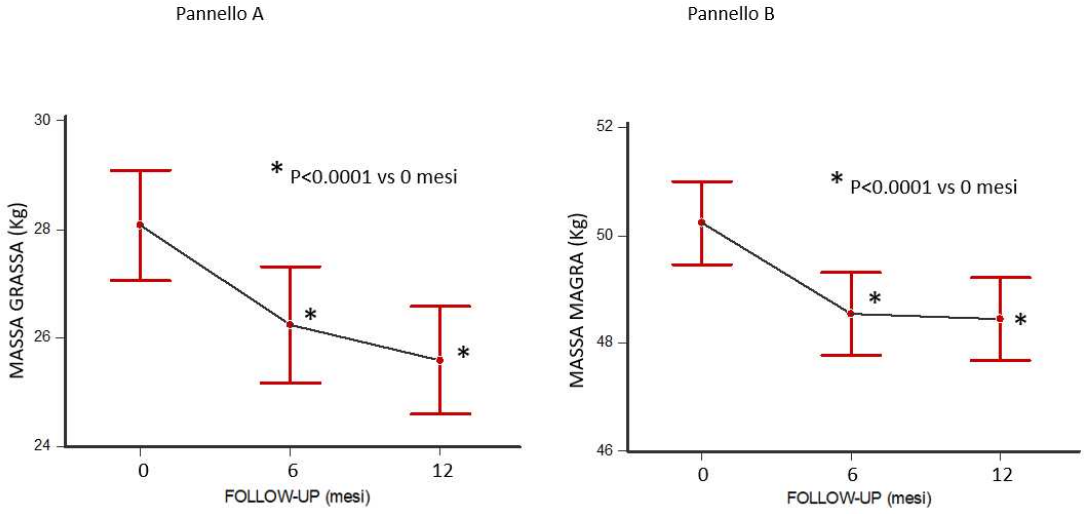


Figura 5.2.10. Andamento nel tempo (prima visita e follow-up a 6 e 12 mesi) dei valori medi con errore standard delle masse grassa e magra in termini assoluti in kg (pannello A e B) derivate dalla bioimpedenziometria corporea. *p<0.001 vs prima visita.

Dal punto di vista cardiovascolare, si è osservato una riduzione significativa ad un anno dei valori di pressione arteriosa (PA) sia sistolica (p<0.0001) del 5.3% che diastolica (p<0.0001) del 6.0% (Figura 5.2.11, Tabella 5.2.1). Considerando l'uso della terapia antipertensiva, nei soggetti non trattati (n=30) si è confermata la riduzione ad un anno del 3% della PA sistolica (p for trend p=0.003) e del 2.5% della PA diastolica (p for trend=0.007). Andamento analogo si è osservato nei soggetti trattati (n=20) con ad un anno una riduzione del -9% per la PA sistolica (p for trend=0.005) e del -6.4% per la PA diastolica (p for trend=0.0008).

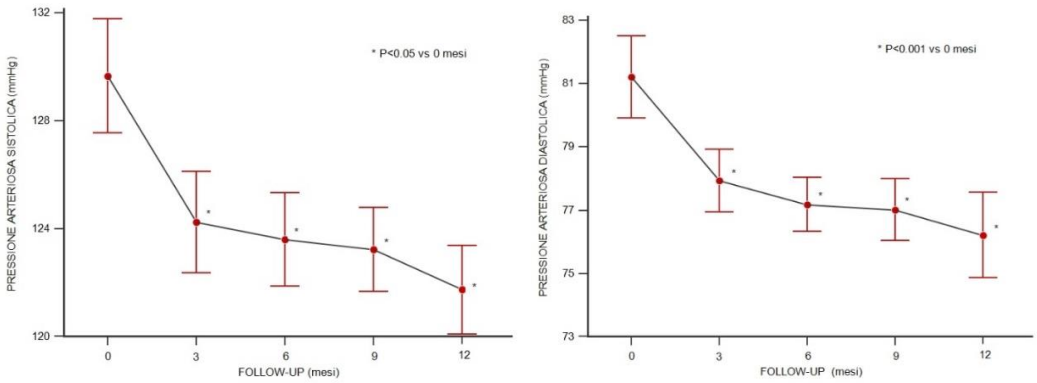


Figura 5.2.11. Andamento nel tempo (prima visita e follow-up a 3, 6, 9 e 12 mesi) dei valori medi con errore standard di pressione arteriosa sistolica e diastolica (mmHg).

Come atteso, si è osservata una significativa riduzione del metabolismo basale calcolato secondo l'equazione di Harris Benedict con variazione ad un anno del 3.3% [Δ=-48.6 kcal/die, (95%CI-66.4, -30.7), t52=-5.48, p<0.0001] che correla con la variazione di peso ad un anno (r=0.68, p<0.0001). Dal punto di vista nutrizionale, il recall settimanale ha evidenziato una riduzione significativa dell'introito calorico giornaliero a 6 mesi del 6.5% che si è mantenuta invariata a 12 mesi [Δ=-99.8 kcal/die, (95% CI -196.9,-2.6), t52=-2.06, p for trend=0.04], da ascrivere principalmente ad una riduzione dell'intake di lipidi sia in termini assoluti del 12.3% a 6 mesi [Δ=-6.7 g/die, p=0.04] e del 13.4% a 12 mesi [Δ=-8.4 g/die, p=0.002] (Figura 5.2.12, pannello A), che in termini di ripartizione percentuale rispetto all'introito calorico giornaliero totale a 12 mesi dal 36.6 al 33.6% (p=0.004). Dato

confermato anche dal questionario FFQ che ha permesso di osservare le significative riduzioni a 6 e 12 mesi degli acidi grassi saturi sia in termini assoluti (Δ=-3.7 g/die, p=0.002) che percentuali (dal 12 al 10.8%, p=0.03) (Figura 5.2.12, pannello B) mentre una riduzione solo in termini assoluti a 12 mesi degli acidi grassi monoinsaturi (Δ=-3.7 g/die p=0.003) mentre nessuna variazione si è osservata per gli acidi grassi poliinsaturi (p=0.10). Inoltre, si è osservata una riduzione significativa dell'introito di colesterolo giornaliero con una variazione ad un anno del 12.0 % [Δ=-23.1 mg/die, (95%CI -40.6, -8.73), t52=-3.11, p=0.01].

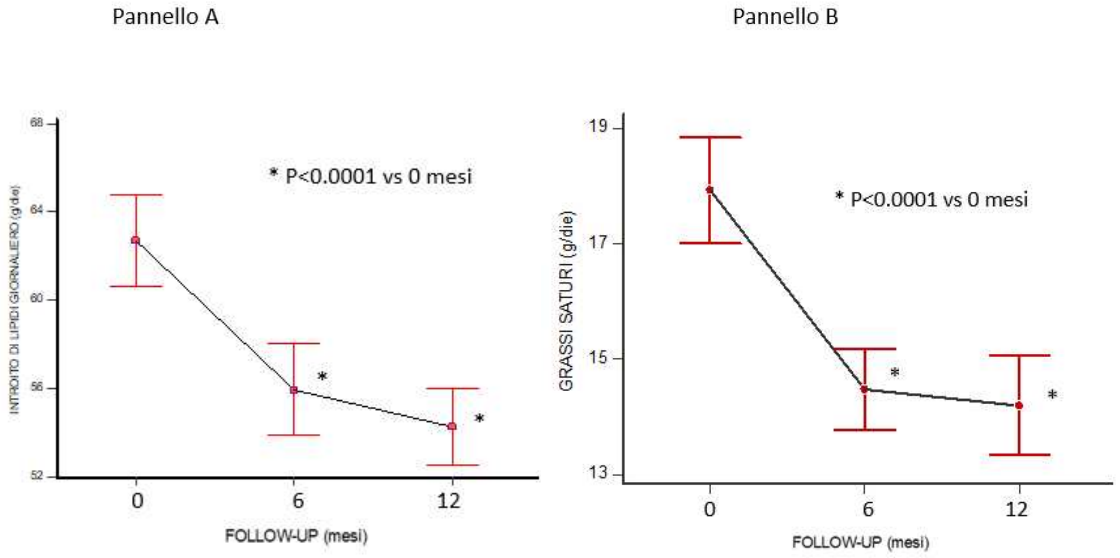


Figura 5.2.12. Andamento nel tempo (prima visita e a 6 e 12 mesi) dei valori medi con errore standard di intake di lipidi medio giornaliero (g/die) ottenuti dal recall settimanale e di grassi saturi (g/die) ottenuti dal questionario FFQ. *p<0.05 vs prima visita.

Tale dato è stato anche confermato dal miglioramento significativo ad un anno dello score di aderenza valutata con il questionario Low Fat (da 5.04 a 5.94, p=0.002) ed in particolare la domanda 1 e 2 del questionario (uso dell'olio d'oliva come grasso da condimento e grasso visibile di origine animale) (vedi Appendice 6). Nel dettaglio, usando il questionario FFQ, si è osservato a 12 mesi una riduzione significativa del consumo di carne di maiale (p=0.02) e di manzo (p=0.04), di dolci (p=0.001) e di prodotti da forno (p=0.002) ed un trend in riduzione nel consumo di carni processate (prosciutto crudo, p=0.07) e di olio

d'oliva (p=0.08). Non vi è stato invece alcun aumento significativo (p=0.12) dello score di aderenza alla dieta mediterranea anche se si è osservato un aumento significativo del consumo di frutta secca (consumo ≥3 a settimana da 27.5 a 33.5%; p=0.0004), una riduzione nell'uso del soffritto (consumo ≥2 a settimana dal 37 al 27 %, p=0.05) e nel consumo di vino a settimana (consumo ≥ 7 a settimana dal 21.6 all'11.8%, p=0.005).

La variazione dell'introito lipidico assoluto giornaliero a 6 mesi correla in modo significativo con la variazione di peso a 6 mesi (correlazione r=0.30, p=0.03) come evidenziato in Figura 5.2.13.

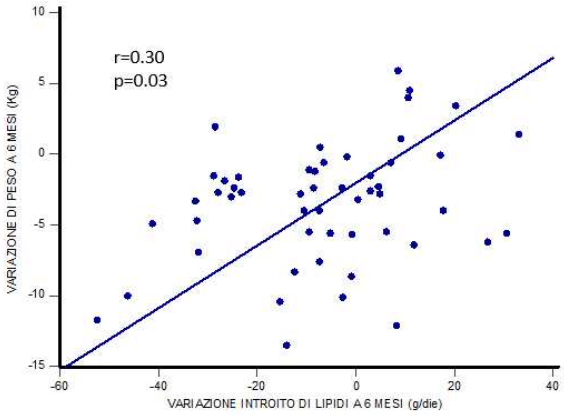


Figura 5.2.13. Correlazione fra variazione dell'introito di lipidi giornalieri (g/die) ottenuti dal recall settimanale e variazione del peso (Kg) a 6 mesi.

Una riduzione dell'introito proteico giornaliero in termini assoluti è stata evidenziata a 12 mesi con una variazione del 7% [Δ=-5.1 g/die, (95%CI-9.4,-1.0), t52=-2.44, p=0.02] ma senza variazione in termini di ripartizione percentuale rispetto all'introito calorico giornaliero totale (dal 19.2% al 18.8%, p=0.40). Infine, seppur in assenza di variazione ad un anno nell'introito giornaliero di carboidrati come valore assoluto, si è osservato un aumento significativo ad un anno della ripartizione percentuale di carboidrati rispetto all'introito calorico giornaliero totale (da 44% a 47%, p=0.001), con al questionario FFQ un aumento significativo del consumo giornaliero di pasta e riso del 19.7% (p=0.03) e di frutta del 21%

(p=0.04) ed una riduzione del consumo giornaliero di patate del 40% (p=0.02), mentre il consumo di pane è rimasto invariato (p=0.96). Nessuna variazione nell'intake giornaliero di fibre (22 g/die, p=0.14).

Variabile	Prima visita (n = 52)	12 mesi (n = 52)	p-value
Introito calorico (Kcal/die)	1619.5 ± 283.2	1519.7 ± 222.2	0.05
Proteine (g/die)	73.1 ± 11.0	68.04 ± 10.85	0.02
Proteine (%)	19.3 ± 2.5	18.82 ± 2.64	0.32
Carboidrati (g/die)	181.6 ± 41.6	183.75 ± 36.75	0.78
Carboidrati (%)	44.1 ± 5.5	47.34 ± 5.89	0.005
Grassi (g/die)	62.7 ± 15.0	54.28 ± 4.31	0.0002
Grassi (%)	36.6 ± 5.4	33.57 ± 5.52	0.006
Colesterolo (mg/die)	192.5 ± 49.7	169.37 ± 46.41	0.02
Fibre (g/die)	21.8 ± 4.8	23.2 ± 5.98	0.19
Alcol (g/die)	5.4 ± 9.0	3.47 ± 6.71	0.3
MET totale (METs-min/sett)	4000.8 ± 4284.7	3654.17 ± 3699.3	0.66
MB sec. HB (Kcal)	1443.1 ± 111.9	1394.56 ± 104.81	0.02

Tabella 5.2.2 Parametri nutrizionali alla prima visita e a 12 mesi. MET= Equivalente Metabolico; MB= metabolismo basale; HB = Harris Benedict

Dal punto di vista bioumorale, in 37 partecipanti con dati appaiati ad un anno si sono osservati un significativo aumento del 4.3% del colesterolo HDL [Δ=+2.62 mg/dl, (95%CI+0.36,+4.88), t37=2.3, p=0.02], una significativa riduzione del 18.7% della trigliceridemia [Δ=-21.0 mg/dl, (95%CI -35.1, -7.1), t37=-3.1, p=0.004] ed una significativa riduzione del 17.5% del rapporto trigliceridemia/glicemia (marker surrogato di insulino-resistenza) [Δ= -0.23, (95%CI -0.41, -0.07), t37=-2.9, p=0.007], mentre nessuna variazione si è osservata per la glicemia, l'insulinemia, la colesterolemia totale e la colesterolemia LDL.

5.3 Pattern dietetici a 6 mesi

A 6 mesi, 38 partecipanti hanno seguito lo schema dietetico equilibrato, 9 la dieta mediterranea, 9 la dieta Low Carb, 7 la dieta DASH e 7 la dieta Low Fat. Analizzando le variazioni dei parametri antropometrici nei diversi pattern dietetici, si è osservato lo stesso andamento in tutti i pattern ossia riduzione significativa del peso corporeo, della circonferenza vita, della circonferenza fianchi, degli spessori delle pliche sottoscapolare, soprailiache, tricipitale, dell'area adiposa del braccio, delle masse grassa in termini assoluti in kg derivate dalla plicometria e dalla bioimpedenziometria corporea (Figura 5.3.1). Tuttavia, la numerosità del campione per ogni pattern dietetico non permette un raffronto.

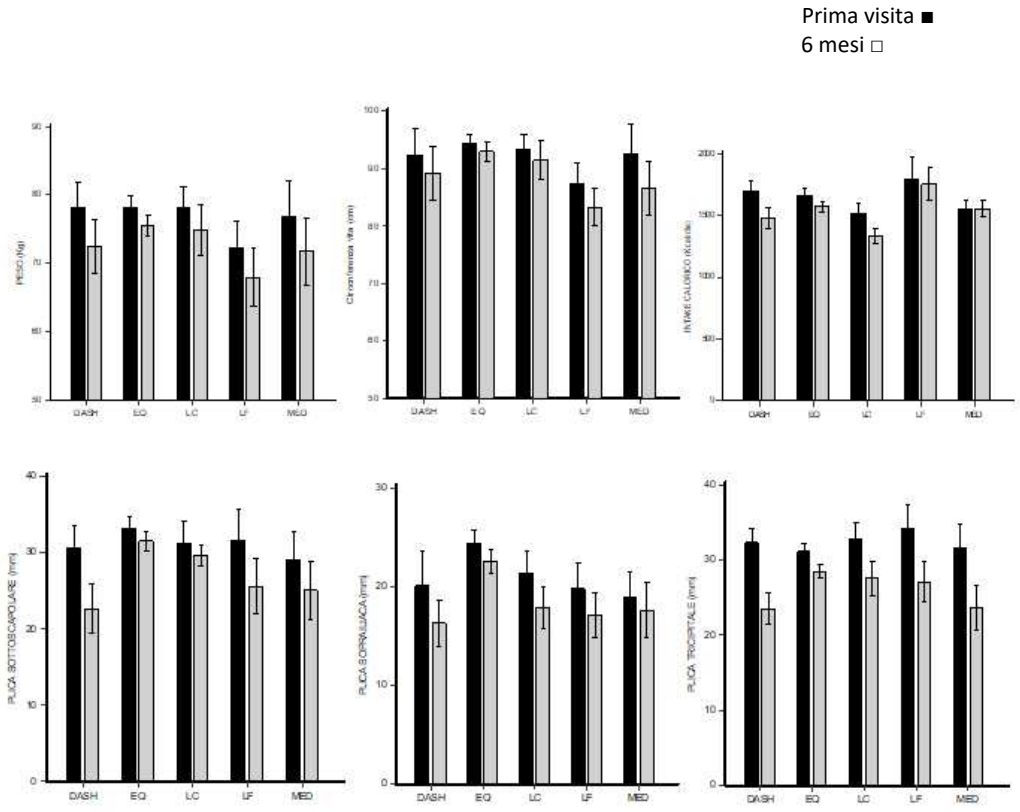


Figura 5.3.1. Andamento nel tempo (prima visita e follow-up a 6 mesi) dei valori medi con errore standard del peso corporeo, della circonferenza vita, dell'intake calorico, dello spessore delle pliche sottoscaolare, soprailiache, tricipitale e dell'aree adiposa (AFA) del braccio

Capitolo 6: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La menopausa si caratterizza per l'insorgenza di alcuni cambiamenti endocrinologici, biologici e clinici nell'organismo femminile, che comportano modificazioni a livello metabolico, variazioni nella composizione corporea, aumento dell'adiposità addominale, comparsa di sindrome metabolica, ed incidono negativamente nella progressione dell'aterosclerosi subclinica (130–136); l'insieme di tali fattori pone la donna in post-menopausa ad un maggior rischio di sviluppo di patologie cardiovascolari (130,131). Infatti, nella pratica clinica, nelle donne in post-menopausa la prevalenza di sindrome metabolica è aumentata di 2-3 volte rispetto a donne in premenopausa di età simile (137). Nelle donne in post-menopausa, con il calo degli estrogeni si accumula grasso nei depositi centrali (138). Un corretto stile di vita ed una sana alimentazione sono quindi fattori che possono aiutare a ritardare l'evoluzione dei processi aterosclerotici (139,140), ed una dieta corretta, capace di fornire un apporto calorico congruo alle necessità della donna in post-menopausa, permette di prevenire l'incremento ponderale, ridurre l'adiposità viscerale, migliorare l'insulino-sensibilità, normalizzare i valori pressori e di conseguenza aiutare nella prevenzione del rischio cardiovascolare (141,142).

Lo studio d'intervento, oggetto della presente tesi, nasce come tentativo di valutare l'impatto delle modifiche dietetiche in termini di restrizione calorica introdotte con uno schema dietetico ipocalorico equilibrato utile alla prevenzione dell'insorgenza di patologie cardiovascolari nelle donne in menopausa.

Per aderenza al protocollo, le partecipanti sono state reclutate con almeno un fattore di rischio cardiovascolare ed essendoci una forte aggregazione dei fattori di rischio (obesità addominale, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, iperglicemia), la definizione di sindrome metabolica (143) si è ottenuta in più della metà del campione. Questo a sottolineare l'elevato rischio cardiovascolare delle partecipanti, con necessità di intervenire su questo particolare gruppo di soggetti, dato questo trascurato per molto tempo. Infatti, recentemente diverse società scientifiche hanno espresso la necessità di focalizzarsi sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari (MCV) nelle donne (144,145). Agire quindi in termini di prevenzione primaria con modificazioni dello stile di vita nelle donne in

menopausa è l'obiettivo principale del presente studio clinico.

Sebbene, a livello epidemiologico, la diagnosi e la classificazione dell'obesità sia ancora basata sul BMI, risulta invece molto importante misurare la quantità di grasso e la sua localizzazione al fine di classificare al meglio il tipo di obesità, quantificare i rischi, stabilire obiettivi terapeutici e adeguati follow-up. Di conseguenza il BMI è un indicatore meno utile del rischio cardiometabolico nelle donne in post-menopausa. Risulta quindi molto importante in questa specifica categoria di soggetti eseguire una valutazione dietistica con un'attenta valutazione della composizione corporea comprensiva di misurazione della circonferenza vita che, se elevata, si associa ad un aumento del 2% del rischio di malattie cardiovascolari per un solo cm di aumento di circonferenza vita. (146)

Il confronto quindi fra i dati raccolti alla prima visita e quelli ad un anno, nello studio di intervento sullo stile di vita oggetto della tesi, ha permesso di riscontrare un significativo calo ponderale accompagnato da significative riduzioni delle circonferenze vita e fianchi, del rapporto vita/fianchi con un passaggio da obesità androide a ginoide, del rapporto vita/altezza (parametro predittore di obesità viscerale), dello spessore delle pliche sottoscapolare, soprailiaca e tricipitale (con riduzione del rapporto sottoscapolare/tricipitale e quindi dell'obesità tronculare) e dell'area adiposa del braccio, tutti parametri correlati con il potenziale sviluppo di eventi cardiovascolari a distanza (145). Infatti, ad un anno si è visto una riduzione significativa della percentuale di donne affetta da obesità di I grado, di donne con obesità di tipo addominale e di donne con obesità tronculare. Questi dati sottolineano la bontà dell'approccio fin qui intrapreso, ossia quello di un intervento dietetico ipocalorico equilibrato in donne in menopausa ad alto rischio cardiovascolare.

Dal punto di vista cardiovascolare, infatti, l'ipertensione arteriosa rimane il fattore di rischio cardiovascolare modificabile più importante che aumenta con l'età. Sebbene vi sia una percentuale più alta di uomini ipertesi prima dei 65 anni (dati NHANES 2013–2016), dopo tale età il divario tra uomini e donne è colmato da una rilevante percentuale di donne ipertese. L'aumento dei valori pressori osservati durante la transizione menopausale avviene sia per effetto diretto dovuto ai cambiamenti ormonali con il calo di estrogeni che porta ad una alterata reattività vascolare che per effetto indiretto dovuto ai cambiamenti metabolici secondarie all'invecchiamento con aumento dell'adiposità viscerale. Numerosi trials sul

trattamento dell'ipertensione hanno dimostrato che la perdita di peso, da sola o in combinazione con farmaci antipertensivi, ha un effetto benefico sul controllo della pressione arteriosa (147). In una meta-analisi di 25 studi, per ogni chilo di riduzione di peso corporeo si osserva una riduzione di 1 mmHg di PA sia sistolica che diastolica (148). I dati del nostro studio, essendo in linea con questi trial clinici, ci fanno ipotizzare una similare riduzione del rischio cardiovascolare nel tempo. Infatti, ad un anno si è osservata una riduzione del peso corporeo accompagnata da una significativa riduzione sia dei valori pressori sistolici e diastolici, indipendentemente dal trattamento antiipertensivo.

Il significativo calo ponderale osservato è da attribuirsi principalmente ad una perdita, sia in termini percentuali che assoluti, di MG con minime variazioni della MM in termini assoluti. In termini percentuali invece l'aumento di MM indica che, come auspicato da un corretto approccio nutrizionale, la perdita di MG è maggiore rispetto alla MM. Questi dati sono confortati da una stabilità dell'attività fisica complessiva in termini di consumo energetico settimanale e dall'assenza di variazioni nel tempo nella forza muscolare valutata dall'handgrip, anche se nel nostro campione la forza muscolare media alla prima visita si presenta con valori particolarmente bassi per una coorte di donne considerate normonutriti e attivi (17.2 ± 4.8 kg). Tuttavia, questi dati sono in linea con quanto presente in letteratura nelle donne in menopausa (149).

Stante l'assenza di variazioni dell'attività fisica durante il follow-up, la perdita di peso è quindi da attribuire alla sola diminuzione dell'introito calorico giornaliero stimabile dal recall settimanale in 105 kcal/die a cui vanno sottratte circa 45 kcal/die corrispondente alla riduzione del metabolismo basale che si osserva comunemente nei soggetti sottoposti a trattamenti dietetici, quindi al netto un introito calorico giornaliero ridotto di circa 50 kcal/die in un anno. La riduzione della massa grassa osservata ad un anno è di 2.6 kg ossia 18200 kcal in un anno corrispondente al ridotto introito calorico giornaliera di 50 kcal/die (18000 kcal in un anno) seguendo lo schema dietetico ipocalorico equilibrato. Inoltre, la riduzione dell'introito calorico è ascrivibile alla sola quota lipidica (-14.1% ad un anno in g/die), senza variazioni nella ripartizione percentuale delle proteine ed aumento della ripartizione percentuale di carboidrati. Abbiamo osservato una correlazione lineare positiva fra variazione di peso a 6 mesi e variazione dell'introito di lipidi. Inoltre, si è osservato un

miglioramento qualitativo nella tipologia di acidi grassi introdotti con riduzione dei saturi (dal 12 al 10.8%) e mantenimento dei monoinsaturi e polinsaturi in termini percentuali (rispettivamente il 14% ed il 9%) avvicinandosi a quanto indicato nelle linee guida (XX). La riduzione dell'introito di lipidi rispecchia le migliorate abitudini alimentari riferiti dalle partecipanti nei questionari di aderenza con modifiche significative nei comportamenti alimentari come togliere il grasso visibile, ridurre l'uso settimanale di soffritti e carni grasse, ridurre il consumo settimanale di dolci e prodotti da forno industriali e di snack salati. Abbiamo osservato un miglioramento significativo nello score di aderenza al profilo Low Fat ad un anno mentre non vi è stato un incremento dello score di aderenza alla dieta mediterranea. Lo strumento "questionari di aderenza", anche se potrebbe apparire come più grossolano per la modalità di raccolta dell'informazione e per l'uso di rigidi cut-off di porzioni giornaliere o settimanali, ha rispecchiato quanto osservato con il questionario FFQ, certo più indaginoso e lungo da somministrare. Infatti, la riduzione del consumo di carni rosse e carni processate, la riduzione del consumo di olio d'oliva e la riduzione dei dolci e prodotti da forno ricavati in modo quantitativo con il questionario FFQ era già evidenziata nei questionari di aderenza. Alcuni autori hanno confrontato le abitudini alimentari raccolte con questionari di aderenza alla dieta mediterranea e alla dieta a basso contenuto di grassi e questionario FFQ dimostrando la validità di questi brevi questionari che risultano strumenti altamente convenienti per identificare rapidamente i pazienti che non aderiscono ai consigli dietetici e affrontarli in modo tempestivo (150). Quindi entrambi i tipi di questionari andrebbero somministrati in sede ambulatoriale al fine di ottenere in un tempo piuttosto conciso una informazione di tipo qualitativo che si traduce poi in un miglior counseling con le pazienti in menopausa.

Dallo studio è emersa l'importanza dei cambiamenti qualitativa della dieta. In uno studio clinico di intervento in donne in menopausa con dieta isocalorica a basso IG (<55) in assenza di modifica dell'attività fisica, dopo sei mesi di follow-up, gli autori hanno osservato una netta riduzione della MG (138). Nel nostro campione, gli effetti della sola restrizione calorica sulla perdita di MG avvalorerebbero i dati presenti in letteratura circa la riduzione del grasso intra-addominale indipendente dall'attività fisica (151).

In conclusione, il presente studio di intervento nutrizionale sottolinea l'utilità a medio termine (un anno) di una dieta ipocalorica equilibrata sui fattori di rischio cardiovascolare, nelle donne in menopausa, comprensivi di parametri antropometrici, surrogati di indici di adiposità viscerale, e parametri vascolari (PA e frequenza cardiaca) con netto miglioramento dello score di rischio cardiovascolare. Altresì viene messo in evidenza come i questionari di aderenza possano essere uno strumento rapido ed utile nel guidare il dietista in un corretto counseling in questa tipologia di soggetti.

APPENDICE

Appendice 1 - Diario Alimentare Settimanale

Studio PREDIME (PREvention with Diet in MEnopause) – versione 1 del 30/06/2019 1

NOME	COGNOME	DATA	IDENT

PASTO GIORNO	COLAZIONE	SPUNTINO	PRANZO	MERENDA	CENA	FUORI PASTO
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

Appendice 2 - Questionario di frequenza degli alimenti (FFQ)

Cognome……..……Nome……..……..

QUESTIONARIO ALIMENTARE

IDENTITA' ☐☐☐☐☐☐ Data di compilazione ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

	ALIMENTI	(0) NO	(1) GIORNO		QUANTITÀ	(2) SETTIMANA		(3) MESE	(4) RARO
		NO	≥ 2 volte (specificare)	1 volta	(Δ 0 □)	1 volta	≥ 2 volte (specificare)	(specificare volte/mese)	(specificare volte/anno)
1	Pane comune	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
1	Pane integrale	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
2	Polenta	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
3	Pasta e riso comune	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
3	Pasta e riso integrali	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
4	Grissini, crackers	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
5	Cerali da colazione	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
6	Dolci, torte	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
7	Carne di maiale	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
8	Carne di manzo	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
9	Carne di pollo/tacchino	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
10	Carne di coniglio	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
11	Carne ovina	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
12	Cotechino/zampone/hamburger	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
13	Frattaglie (fegato, rognone, cervello, lingua,…)	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
14	Sughi di carne	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
15	Brodo di carne	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
16	Salumi (salame, mortadella,…)	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
17	Prosciutto crudo	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
18	Prosciutto cotto	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
19	Salsicce	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
20	Pesce	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
21	Frutti di mare	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐
22	Uova	☐	☐	☐	……	☐	☐	☐	☐

1

CONDIMENTI		PER CONDIRE A CRUDO		QUANTITÀ	PER COTTURA		QUANTITÀ
		(0) NO	(1) SI	(n° cucchiai o Δ 0 □)	(0) NO	(1) SI	(n° cucchiai o Δ 0 □)
1	Burro	□	□	.....	□	□	.....
2	Lardo/strutto	□	□	.....	□	□	.....
3	Margarina	□	□	.....	□	□	.....
4	Olio d'oliva	□	□	.....	□	□	.....
4	Olio di semi	□	□	.....	□	□	.....
5	Salse (maionese)	□	□	.....	□	□	.....

ALTRI ALIMENTI		(0) NO	(1) GIORNO		QUANTITÀ	(2) SETTIMANA		(3) MESE	(4) RARO
		NO	≥ 2 volte (specificare)	1 volta	(Δ 0 □)	1 volta	≥ 2 volte (specificare)	(specificare volte/mese)	(specificare volte/anno)
1	Latte intero	□	□	□	.....	□	□	□	□
1	Latte scremato	□	□	□	.....	□	□	□	□
2	Yogurt intero bianco	□	□	□	.....	□	□	□	□
2	Yogurt intero alla frutta	□	□	□	.....	□	□	□	□
3	Yogurt magro bianco	□	□	□	.....	□	□	□	□
3	Yogurt magro alla frutta	□	□	□	.....	□	□	□	□
4	Latticini (stracchino, mozzarella)	□	□	□	.....	□	□	□	□
5	Ricotta vaccina	□	□	□	.....	□	□	□	□
6	Formaggi vari	□	□	□	.....	□	□	□	□
7	Parmigiano	□	□	□	.....	□	□	□	□
8	Fritture	□	□	□	.....	□	□	□	□
9	Surgelati:.....	□	□	□	.....	□	□	□	□
10	Scatolame:.....	□	□	□	.....	□	□	□	□
11	Cioccolata	□	□	□	.....	□	□	□	□
12	Verdure fresche	□	□	□	.....	□	□	□	□
	(pomodoro/carota/peperone)	□	□	□	.....	□	□	□	□
	(broccoli/cavoli/zucchine)	□	□	□	.....	□	□	□	□
	(lattuga/rucola/spinaci)	□	□	□	.....	□	□	□	□
16	Legumi	□	□	□	.....	□	□	□	□
17	Patate	□	□	□	.....	□	□	□	□
18	Frutta fresca	□	□	□	.....	□	□	□	□
19	Frutta secca	□	□	□	.....	□	□	□	□

2

Appendice 3 - Questionario di aderenza alla dieta Mediterranea

N IDENTIFICATIVO: _____ DATA: _____

MedDietScore (MDS): score di aderenza quantitativo alla dieta mediterranea basato su 14 elementi

ALIMENTI E FREQUENZA DI CONSUMO	CRITERIO PER 1 PUNTO	SPECIFICA	PUNTEGGIO
1. Utilizza l'olio d'oliva come principale grasso per condimento in cucina?	SI		
2. Quanto olio d'oliva consuma al giorno (incluso l'olio per fritture, per condire verdura cruda, per pasti fuori casa, ecc.)?	≥ 4 cucchiai da tavola		
3. Quante porzioni di verdura consuma al giorno? (una porzione intera = 200g; il contorno = 1/2 porzione ossia 100g)	≥ 2 (almeno 1 porzione di verdura cruda o insalata)		
4. Quante porzioni di frutta consuma al giorno (incluse le spremute di frutta)?	≥ 3		
5. Quante porzioni di carne rossa, hamburger o insaccati (prosciutto, salsiccia ecc...) consuma al giorno? (Una porzione = 100 - 150 g)	< 1		
6. Quante porzioni di burro, margarina o panna consuma al giorno? (1 porzione = 12 g)	< 1		
7. Quante bevande zuccherate/gassate consuma al giorno?	< 1		
8. Quanto vino consuma alla settimana (bicchieri)?	≥ 7 bicchieri		
9. Quante porzioni di legumi consuma alla settimana? (Una porzione = 150 g)	≥ 3		
10. Quante porzioni di pesce /frutti di mare consuma a settimana? (una porzione di pesce = 100-150 g; una porzione di frutti di mare = 200 g o 4-5 unità)	≥ 3		
11. Quante volte consuma prodotti industriali dolci (non fatti in casa) a settimana, quali torte, pastine, biscotti, merendine, crema pasticciera?	< 3		
12. Quante volte consuma frutta secca a settimana? (una porzione = 30 g)	≥ 3		
13. Preferisce mangiare carne bianca (pollo, tacchino, coniglio) invece di carne rossa (manzo, suino, hamburger o salsiccia)?**	SI		
14. Quante volte a settimana consuma verdure, pasta, riso o altri piatti con uso di soffritto (sugo di pomodoro e cipolla o aglio o porro saltati nell'olio d'oliva)?	≥ 2		
	TOTALE		

* 0 punti se questo criterio non è soddisfatto

**1 punto per i vegetariani

Appendice 4 – Questionario di aderenza alla dieta a basso contenuto di grassi

N IDENTIFICATIVO: _____ DATA: _____

Score di aderenza quantitativo alla dieta a basso contenuto di grasso basato su 9 elementi

ALIMENTI E FREQUENZA DI CONSUMO	CRITERIO PER 1 PUNTO*	SPECIFICA	PUNTEGGIO
1. Quanto olio di oliva consuma al giorno (incluso l'olio consumato per friggere, condire l'insalata, o nei pasti fuori casa, ecc ...)?	≤ 2 cucchiai da tavola (1 cucchiaio = 10ml)		
2. Toglie il grasso visibile (o la pelle) dalla carne di pollo, anatra, agnello o vitello prima di cucinarla e/o sgrassa il brodo di carne e/o sgrassa la carne già cotta prima di consumarli?	SI		
3. Quante porzioni di carne ricca di grassi, hamburger, carne macinata industriale, salsicce o altri insaccati, roastbeef, affettati (prosciutto crudo, salame, pancetta), o frattaglie consuma a settimana? (una porzione di carne: 100 g; una porzione di affettati quali pancetta o salami: 30 g)	≤ 1		
4. Quante porzioni di burro, margarina, lardo, maionese, panna, gelati alle creme consuma a settimana? (1 porzione di grassi da condimento = 12 g; 1 porzione di gelato: 100 g)	≤ 1		
5. Consuma esclusivamente prodotti caseari a basso contenuto di grassi?	SI (stesso punteggio se non consuma prodotti caseari)		
6. Quante volte a settimana prepara riso, pasta, patate o legumi usando il soffritto (basato su olio d'oliva) e/o consuma pancetta, salame o carni grasse come costine di maiale o di agnello?	≤ 2		
7. Quante volte a settimana consuma pesce grasso e/o pesce o frutti di mare sott'olio?	≤ 1		
8. Quante porzioni di dolci o prodotti da forno industriali (non fatti in casa), come torte, biscotti, pastine o crema pasticcera, consuma a settimana? (una fetta di dolce: 80 g; una porzione di biscotti = 6 biscotti = 40 g)	≤ 1		
9. Quante volte a settimana consuma noccioline (compresi arachidi), patatine in sacchetto, patate fritte, o snack industriali?	≤ 1		
	TOTALE		

* 0 punti se questo criterio non è soddisfatto

Appendice 5

Variabile	Prima visita (n = 103)	Prima visita (n = 52)	p-value
Peso (Kg)	77.3 ± 11.0	78,3 ± 10.7	0.59
Indice di massa corporea (Kg/m2)	29.8 ± 3.4	30.2 ± 3.4	0.49
Circonferenza vita (cm)	93.2 ± 9.8	94.8 ± 10.0	0.34
fianchi (cm)	109.3 ± 7.4	110.2 ± 6.8	0.46
Rapporto vita-fianchi	0.85 ± 0.06	0.86 ± 0.1	0.33
Rapporto vita-altezza	0.58 ± 0.06	0.59 ± 0.1	0.33
Plica cutanea tricipitale (mm)	31.4 ± 7.4	31.8 ± 6.4	0.74
sottoscapolare (mm)	31.6 ± 10.0	33.2 ± 8.5	0.33
sovrailiaca (mm)	22.2 ± 8.5	23.5 ± 8.2	0.37
femorale (mm)	49.4 ± 9.6	51.2 ± 8.2	0.25
Area muscolare del braccio (cm2)	44.0 ± 9.8	43.3 ± 8.6	0.66
Area adiposa del braccio (cm2)	44.6 ± 12.0	45.1 ± 10.8	0.80

Tabella 7.1. Caratteristiche antropometriche alla prima visita del campione analizzato (n= 52) e del campione delle partecipanti iniziali (n=103).

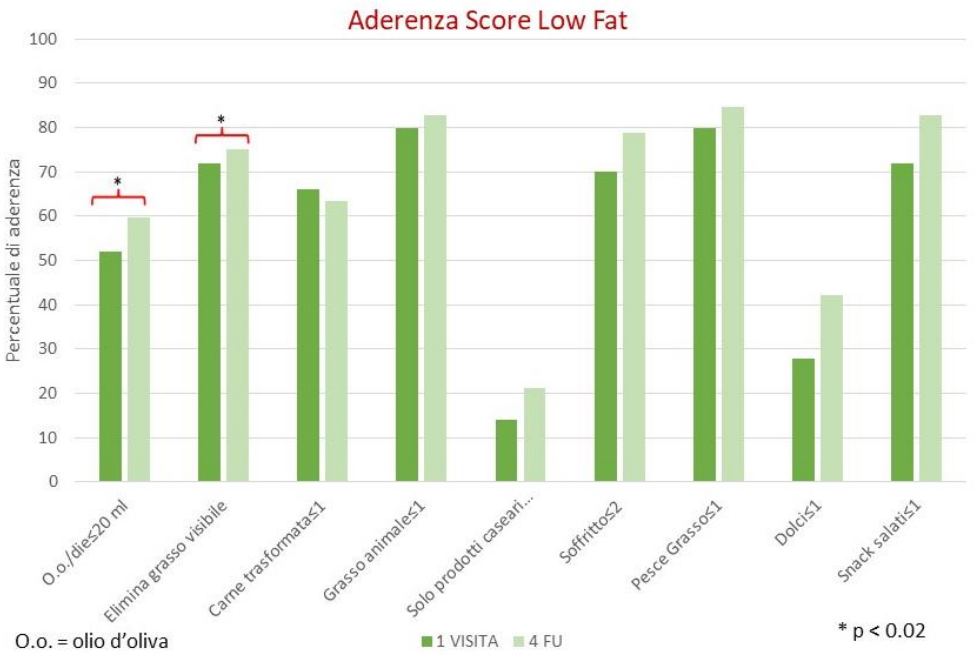
Variabile	Prima visita (n = 103)	Prima visita (n = 52)	p-value
PA sistolica (mmHg)	131.5 ± 16.5	129.6 ± 14.5	0.48
diastolica (mmHg)	81.5 ± 9.0	80.9 ± 9.0	0.70
Frequenza cardiaca (bpm)	67.0 ± 9.0	66.3 ± 8.9	0.65
FM braccio destro (Kg)	17.2 ± 4.8	18.1 ± 5.2	0.29
sinistro (Kg)	16.6 ± 4.8	17.3 ± 4.9	0.40
Gait Speed medio (s)	8.0 ± 1.4	7.9 ± 1.5	0.68
Timed Up and Go medio (s)	9.0 ± 1.7	9.2 ± 1.8	0.50
Angolo di fase (°)	6.1 ± 0.8	6.0 ± 0.6	0.43
BIA massa grassa (Kg)	27.5 ± 8.1	28.1 ± 7.3	0.65
massa grassa (%)	34.6 ± 6.2	35.4 ± 5.7	0.44
massa magra (Kg)	50.1 ± 5.4	50.2 ± 5.5	0.91
massa magra (%)	65.4 ± 6.2	64.6 ± 5.7	0.44
Plicometria massa grassa (Kg)	29.6 ± 6.8	30.8 ± 5.9	0.28
massa grassa (%)	38.0 ± 5.0	39.0 ± 3.8	0.21
massa magra (Kg)	47.7 ± 6.2	47.7 ± 6.2	1.00
massa magra (%)	61.9 ± 5.1	60.9 ± 4.1	0.22

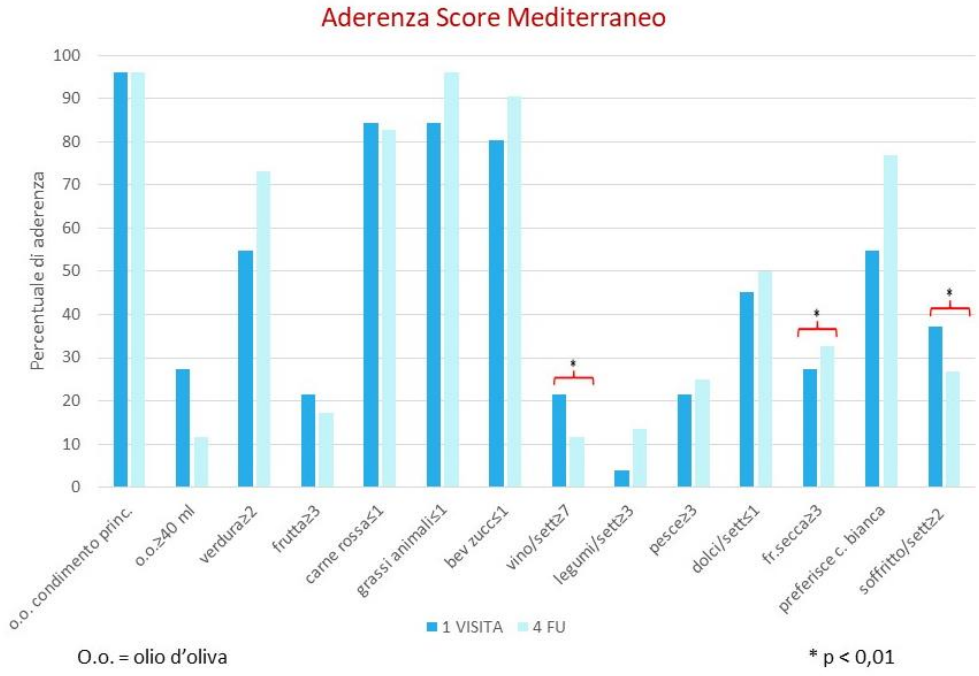
Tabella 7.2. Parametri strumentali alla prima visita alla prima visita del campione analizzato (n= 52) e del campione delle partecipanti iniziali (n=103). PA= pressione arteriosa; FM=forza muscolare; BIA=bioimpedenziometria;

Variabile	Prima visita (n = 103)	Prima visita (n = 52)	p-value
MB medio sec. HB (Kcal)	1438.5 ± 115.3	1443.1 ± 111.9	0.81
Introito calorico (Kcal/die)	1613.4 ± 312.8	1619.5 ± 283.2	0.91
Proteine (g/die)	73 ± 13.8	73.1 ± 11.0	0.96
Proteine (%)	19.1 ± 3	19.3 ± 2.5	0.68
Carboidrati (g/die)	181.9 ± 48.0	181.6 ± 41.6	0.97
Carboidrati (%)	43.9 ± 7.2	44.1 ± 5.5	0.86
Grassi (g/die)	63.1 ± 16.9	62.7 ± 15.0	0.89
Grassi (%)	36.7 ± 6.4	36.6 ± 5.4	0.92
Colesterolo (mg/die)	200.3 ± 63.3	192.5 ± 49.7	0.44
Fibre (g/die)	20.9 ± 5.4	21.8 ± 4.8	0.31
Alcol (g/die)	4.5 ± 7.8	5.4 ± 9.0	0.52
MET TOTALE (METs-min/sett)	3844.1 ± 3674.9	4000.8 ± 4284.7	0.81
MET INTENSO (METs-min/sett)	688.8 ± 2430.5	913.9 ± 3004.8	0.62
MET MODERATO (METs-min/sett)	2753.5 ± 2584.0	2751.6 ± 2912.7	1.00
MET CAMMINO (METs-min/sett)	402.4 ± 469.4	383.5 ± 471.32	0.81

Tabella 7.3. Parametri nutrizionali alla prima visita del campione analizzato (n= 52) e del campione delle partecipanti iniziali (n=103). MB= metabolismo basale; HB = Harris Benedict.

Appendice 6 – Andamento della percentuale di aderenza (prima visita e follow up all'anno) suddivisa negli items specifici del questionario sottoposto in sede ambulatoriale riferito alla dieta Low Fat e alla dieta Mediterranea. O.o = olio d'oliva





BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Progetto Cuore [Internet]. [citato 29 settembre 2022]. Disponibile su: https://www.cuore.iss.it/

2. (Prevenzione delle malattie cardiovascolari lungo il corso della vita Linee Guida Ministero della Salute Edizione 2021.

3. Payne RA. Cardiovascular risk: Cardiovascular risk. Br J Clin Pharmacol. settembre 2012;74(3):396–410.

4. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, et al. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. Int J Environ Res Public Health. 25 dicembre 2021;19(1):207.

5. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:433–54.

6. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. Pharmacol Res. giugno 2017;120:34–42.

7. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. Womens Health Lond Engl. marzo 2015;11(2):239–57.

8. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. Circulation. 26 giugno 2012;125(25):3092–8.

9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 7 settembre 2021;42(34):3227–337.

10. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ. 4 aprile 1998;316(7137):1043–7.

11. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol. 19 maggio 2004;43(10):1731–7.

12. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. aprile 2017;23(Suppl 2):1–87.

13. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA. 11 maggio 1979;241(19):2035–8.

14. Upur H, Li JL, Zou XG, Hu YY, Yang HY, Abudoureyimu A, et al. Short and long-term prognosis of admission hyperglycemia in patients with and without diabetes after acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 23 giugno 2022;21(1):114.

15. Cuatrecasas G, Cabo F, Coves MJ, Patrascioiu I, Aguilar G, March S, et al. Ultrasound measures of abdominal fat layers correlate with metabolic syndrome features in patients with obesity. Obes Sci Pract. dicembre 2020;6(6):660–7.

16. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. giugno 2003;24(11):987–1003.

17. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. [citato 16 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates

18. (https://www.salute.gov.it/) - Cerca [Internet]. [citato 29 settembre 2022]. Disponibile su: https://www.bing.com/search?q=(https%3A%2F%2Fwww.salute.gov.it%2F)&cvid=2441e520c1b640168356cb4c892d92c0&aqs=edge..69i57.7347j0j1&pglt=43&FORM=ANNTA1&PC=LCTS

19. The top 10 causes of death [Internet]. [citato 29 settembre 2022]. Disponibile su: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

20. The European House – Ambrosetti 2019, Meridiano Sanità [Internet]. The European House Ambrosetti. [citato 31 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.ambrosetti.eu/it///xvi-meridiano-sanit

21. Rapporto Osservasalute 2020 | Osservatorio sulla Salute [Internet]. [citato 25 ottobre 2022]. Disponibile su: https://osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2020

22. The European House – Ambrosetti 2021, Meridiano Sanità [Internet]. The European House Ambrosetti. [citato 31 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.ambrosetti.eu/it///xvi-meridiano-sanit

23. Mehran R, Vogel B, Ortega R, Cooney R, Horton R. The Lancet Commission on women and cardiovascular disease: time for a shift in women's health. The Lancet. marzo 2019;393(10175):967–8.

24. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 22 dicembre 2020 [citato 15 ottobre 2022];142(25). Disponibile su: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000912

25. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Eur Heart J. 7 marzo 2021;42(10):967–84.

26. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. J Clin Endocrinol Metab. aprile 2012;97(4):1159–68.

27. Silva TR, Oppermann K, Reis FM, Spritzer PM. Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. Nutrients. 23 giugno 2021;13(7):2149.

28. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. Nat Rev Dis Primer. 17 dicembre 2015;1(1):15004.

29. Slopien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. Maturitas. novembre 2018;117:6–10.

30. Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. Climacteric. 2 novembre 2017;20(6):583–91.

31. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, Petrarca M, Ferri C, Sahebkar A. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. Curr Atheroscler Rep. marzo 2018;20(3):13.

32. EpiCentro. Rapporto nazionale Passi 2010: prevenzione e controllo del rischio cardiovascolare [Internet]. [citato 10 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2010/R2010Cardiovascolare

33. EpiCentro. Ministero della Salute, Guadagnare Salute rendere facili le scelte alimentari [Internet]. [citato 31 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/guadagnare-salute/programma/

34. Calcolo del punteggio individuale [Internet]. [citato 16 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.cuore.iss.it/valutazione/calc-rischio

35. Salute M della. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 [Internet]. [citato 31 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&id=5029

36. Rapporto 2021 - Spesa lorda pro capite e consumi per categoria terapeutica [Internet]. [citato 19 ottobre 2022]. Disponibile su: https://aifa.gov.it/rapporto-2021-spesa-lorda-pro-capite-e-consumi-per-categoria-terapeutica

37. Malattie cardiovascolari: i farmaci più utilizzati in Italia e le strategie mondiali per la prevenzione e il controllo [Internet]. [citato 19 ottobre 2022]. Disponibile su:

https://www.aifa.gov.it/-/malattie-cardiovascolari-i-farmaci-piu-utilizzati-in-italia-e-le-strategie-mondiali-per-la-prevenzione-e-il-controllo

38. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. ottobre 2018;36(10):1953–2041.

39. Volpe M, Gallo G, Modena MG, Ferri C, Desideri G, Tocci G, et al. Updated Recommendations on Cardiovascular Prevention in 2022: An Executive Document of the Italian Society of Cardiovascular Prevention. High Blood Press Cardiovasc Prev. marzo 2022;29(2):91–102.

40. Walli-Attaei M, Rosengren A, Rangarajan S, Breet Y, Abdul-Razak S, Sharief WA, et al. Metabolic, behavioural, and psychosocial risk factors and cardiovascular disease in women compared with men in 21 high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study. The Lancet. settembre 2022;400(10355):811–21.

41. Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. Nutrients. 27 gennaio 2020;12(2):334.

42. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [citato 29 ottobre 2022]. Disponibile su: https://apps.who.int/iris/handle/10665/94384

43. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 1 settembre 2018;39(33):3021–104.

44. Ellison DH, Welling P. Insights into Salt Handling and Blood Pressure. Ingelfinger JR, curatore. N Engl J Med. 18 novembre 2021;385(21):1981–93.

45. Salute M della. Azioni e progetti del Ministero della Salute sul consumo di sale [Internet]. [citato 29 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=4950&area=stiliVita&menu=alimentazione

46. World Health Organization. Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [citato 29 ottobre 2022]. Disponibile su: https://apps.who.int/iris/handle/10665/136908

47. MINERALI – Assunzione raccomandata per la popolazione (PRI) e assunzione adeguata(AI) [Internet]. [citato 29 ottobre 2022]. Disponibile su: https://sinu.it/2019/07/09/minerali-assunzione-raccomandata-per-la-popolazione-pri-e-assunzione-adeguataai/

48. MINERALI – Livello massimo tollerabile di assunzione (UL) e obiettivo nutrizionale per la popolazione (SDT) [Internet]. [citato 29 ottobre 2022]. Disponibile su:

https://sinu.it/2019/07/09/minerali-livello-massimo-tollerabile-di-assunzione-ul-e-obiettivo-nutrizionale-per-la-popolazione-sdt/

49. Linee guida per una sana alimentazione 2018 [Internet]. [citato 30 ottobre 2022]. Disponibile su: https://www.crea.gov.it/web/alimenti-e-nutrizione/-/linee-guida-per-una-sana-alimentazione-2018

50. Stone M, Martyn L, Weaver C. Potassium Intake, Bioavailability, Hypertension, and Glucose Control. Nutrients. 22 luglio 2016;8(7):444.

51. Filippini T, Naska A, Kasdagli M, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 16 giugno 2020;9(12):e015719.

52. Giampaoli S, Krogh V, Grioni S, Palmieri L, Gulizia MM, Stamler J, et al. [Eating behaviours of italian adults: results of the Osservatorio epidemiologico cardiovascolare/Health Examination Survey]. Epidemiol Prev. dicembre 2015;39(5–6):373–9.

53. Klatsky AL, Gunderson E. Alcohol and hypertension: a review. J Am Soc Hypertens. settembre 2008;2(5):307–17.

54. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. febbraio 2017;2(2):e108–20.

55. Challa HJ, Ameer MA, Uppaluri KR. DASH Diet To Stop Hypertension. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citato 29 settembre 2022]. Disponibile su: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482514/

56. Vazquez C, Luca BL, Cardenas J, Sanchez A, Montoya T, Labeira P, et al. Obesity in postmenopausal women: causes, prevalence and specific risks: role of decreased. Adv Obes Weight Manag Control. 5 ottobre 2021;11(5):155–7.

57. Cespedes Feliciano EM, Tinker L, Manson JE, Allison M, Rohan T, Zaslavsky O, et al. Change in Dietary Patterns and Change in Waist Circumference and DXA Trunk Fat Among Postmenopausal Women: Changes in Dietary Patterns and Central Adiposity. Obesity. ottobre 2016;24(10):2176–84.

58. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. Am J Clin Nutr. 1 gennaio 2001;73(1):61–7.

59. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. Am J Clin Nutr. 1 febbraio 2005;81(2):341–54.

60. Corrigendum to: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Eur Heart J. 21 novembre 2020;41(44):4255–4255.

61. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citato 31 ottobre 2022]. Disponibile su: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/

62. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. dicembre 2017;27(12):1060–80.

63. Ricci C, Baumgartner J, Zec M, Kruger HS, Smuts CM. Type of dietary fat intakes in relation to all-cause and cause-specific mortality in US adults: an iso-energetic substitution analysis from the American National Health and Nutrition Examination Survey linked to the US mortality registry. Br J Nutr. febbraio 2018;119(4):456–63.

64. Manuelli M, Della Guardia L, Cena H. Enriching Diet with n-3 PUFAs to Help Prevent Cardiovascular Diseases in Healthy Adults: Results from Clinical Trials. Int J Mol Sci. 18 luglio 2017;18(7):E1552.

65. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. Nutrients. 13 gennaio 2020;12(1):202.

66. Trautwein EA, McKay S. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk. Nutrients. 1 settembre 2020;12(9):2671.

67. Anderson JW, Baird P, Davis Jr RH, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, et al. Health benefits of dietary fiber. Nutr Rev. aprile 2009;67(4):188–205.

68. Conoscere il Diabete [Internet]. Sid Italia. [citato 3 novembre 2022]. Disponibile su: https://www.siditalia.it/divulgazione/conoscere-il-diabete

69. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. Metabolism. ottobre 2021;123:154838.

70. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. Nutrients. 27 luglio 2020;12(8):2236.

71. ARIC Study Investigators, Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ, Pankow JS, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Clin Nutr. 1 luglio 2003;78(1):91–8.

72. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citato 3 novembre 2022]. Disponibile su: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/

73. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. aprile 2022;22(4):251–65.

74. Li Y, Zhao D, Wang M, Sun J yi, Liu J, Qi Y, et al. Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis. Maturitas. gennaio 2021;143:171–7.

75. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. Eur J Prev Cardiol. marzo 2020;27(4):394–406.

76. Acosta S, Johansson A, Drake I. Diet and Lifestyle Factors and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease—A Prospective Cohort Study. Nutrients. 27 ottobre 2021;13(11):3822.

77. de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR, et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Clin Nutr. agosto 2012;96(2):397–404.

78. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. Nutrients. 23 maggio 2019;11(5):1155.

79. Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies. Arch Cardiovasc Dis. gennaio 2016;109(1):39–54.

80. Rosoff DB, Davey Smith G, Mehta N, Clarke TK, Lohoff FW. Evaluating the relationship between alcohol consumption, tobacco use, and cardiovascular disease: A multivariable Mendelian randomization study. Gill D, curatore. PLOS Med. 4 dicembre 2020;17(12):e1003410.

81. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 21 giugno 2018;378(25):e34.

82. Neuhouser ML. The importance of healthy dietary patterns in chronic disease prevention. Nutr Res N Y N. ottobre 2019;70:3–6.

83. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Curr Opin Lipidol. febbraio 2002;13(1):3–9.

84. Karanja NM, Obarzanek E, Lin PH, McCullough ML, Phillips KM, Swain JF, et al. Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial. DASH Collaborative Research Group. J Am Diet Assoc. agosto 1999;99(8 Suppl):S19-27.

85. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 14 gennaio 2015;113(1):1–15.

86. Hidalgo-Mora JJ, García-Vigara A, Sánchez-Sánchez ML, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. The Mediterranean diet: A historical perspective on food for health. Maturitas. febbraio 2020;132:65–9.

87. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr. dicembre 2011;14(12A):2274–84.

88. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. Adv Nutr Bethesda Md. maggio 2014;5(3):330S-6S.

89. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. Public Health Nutr. dicembre 2014;17(12):2769–82.

90. Silveira EA, Noll PRES, Mohammadifard N, Rodrigues APS, Sarrafzadegan N, de Oliveira C. Which Diets Are Effective in Reducing Cardiovascular and Cancer Risk in Women with Obesity? An Integrative Review. Nutrients. 4 ottobre 2021;13(10):3504.

91. Banting W. Letter on Corpulence, Addressed to the Public: Third Edition. Obes Res. marzo 1993;1(2):153–63.

92. Jorgens V, Porta M, curatori. Unveiling diabetes: historical milestones in diabetology. Basel ; Hartford: Karger; 2020. 1 p. (Frontiers in diabetes).

93. Furdell EL. Fatal thirst: diabetes in Britain until insulin. Leiden ; Boston: Brill; 2009. 194 p. (History of science and medicine library).

94. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond “Calories In, Calories Out”. JAMA Intern Med. 1 agosto 2018;178(8):1098.

95. Gram-Kampmann EM, Hansen CD, Hugger MB, Jensen JM, Brønd JC, Hermann AP, et al. Effects of a 6-month, low-carbohydrate diet on glycaemic control, body composition, and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: An open-label randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. aprile 2022;24(4):693–703.

96. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. J Clin Lipidol. settembre 2019;13(5):689-711.e1.

97. Valsdottir TD, Øvrebø B, Falck TM, Litleskare S, Johansen EI, Henriksen C, et al. Low-Carbohydrate High-Fat Diet and Exercise: Effect of a 10-Week Intervention on Body Composition and CVD Risk Factors in Overweight and Obese Women—A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 30 dicembre 2020;13(1):110.

98. Chawla S, Tessarolo Silva F, Amaral Medeiros S, Mekary R, Radenkovic D. The Effect of Low-Fat and Low-Carbohydrate Diets on Weight Loss and Lipid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 9 dicembre 2020;12(12):3774.

99. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet versus a Low-Fat Diet To Treat Obesity and Hyperlipidemia: A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med. 18 maggio 2004;140(10):769.

100. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA J Am Med Assoc. 16 maggio 2001;285(19):2486–97.

101. Galgani J, Ravussin E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. Int J Obes. dicembre 2008;32(S7):S109–19.

102. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. Annu Rev Nutr. 17 luglio 2015;35(1):517–43.

103. Elagizi A, Lavie CJ, O'Keefe E, Marshall K, O'Keefe JH, Milani RV. An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health. Nutrients. 12 gennaio 2021;13(1):204.

104. Stamatelopoulos K, Papavagelis C, Augoulea A, Armeni E, Karagkouni I, Avgeraki E, et al. Dietary patterns and cardiovascular risk in postmenopausal women: Protocol of a cross-sectional and prospective study. Maturitas. ottobre 2018;116:59–65.

105. Papavagelis C, Avgeraki E, Augoulea A, Stamatelopoulos K, Lambrinoudaki I, Yannakoulia M. Dietary patterns, Mediterranean diet and obesity in postmenopausal women. Maturitas. aprile 2018;110:79–85.

106. Bendavid I, Lobo DN, Barazzoni R, Cederholm T, Coëffier M, de van der Schueren M, et al. The centenary of the Harris-Benedict equations: How to assess energy requirements best? Recommendations from the ESPEN expert group. Clin Nutr Edinb Scotl. marzo 2021;40(3):690–701.

107. Kuriyan R. Body composition techniques. Indian J Med Res. novembre 2018;148(5):648–58.

108. Müller MJ, Braun W, Pourhassan M, Geisler C, Bosy-Westphal A. Application of standards and models in body composition analysis. Proc Nutr Soc. maggio 2016;75(2):181–7.

109. Srikanthan P, Horwich TB, Calfon Press M, Gornbein J, Watson KE. Sex Differences in the Association of Body Composition and Cardiovascular Mortality. J Am Heart Assoc. 2 marzo 2021;10(5):e017511.

110. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. novembre 2019;221(5):393-409.e50.

111. Mattiello R, Amaral MA, Mundstock E, Ziegelmann PK. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. Clin Nutr. maggio 2020;39(5):1411–7.

112. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. settembre 2017;20(5):330–9.

113. Gualdi-Russo E, Toselli S. Influence of various factors on the measurement of multifrequency bioimpedance. HOMO. 2002;53(1):1–16.

114. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. Clin Nutr Edinb Scotl. dicembre 2012;31(6):854–61.

115. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. febbraio 2017;36(1):49–64.

116. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. J Diabetes Metab Disord. dicembre 2017;16(1):21.

117. García-Alfaro P, García S, Rodríguez I, Pérez-López FR. Handgrip strength, dynapenia, and related factors in postmenopausal women. Menopause. gennaio 2022;29(1):16–22.

118. de Souza Macêdo PR, Rocha TN, Gomes Fernandes SG, Apolinário Vieira MC, Jerez-Roig J, Aires da Câmara SM. Possible association of early menopause with worse physical function: a systematic review. Menopause. aprile 2021;28(4):467–75.

119. Mehmet H, Robinson SR, Yang AWH. Assessment of Gait Speed in Older Adults. J Geriatr Phys Ther. gennaio 2020;43(1):42–52.

120. Ortega RM. Métodos de evaluación de la ingesta actual: registro o diario dietético. Nutr Hosp. 26 febbraio 2015;(3):38–45.

121. Probst Y, Zammit G. Predictors for Reporting of Dietary Assessment Methods in Food-based Randomized Controlled Trials over a Ten-year Period. Crit Rev Food Sci Nutr. 9 settembre 2016;56(12):2069–90.

122. Höchsmann C, Martin CK. Review of the validity and feasibility of image-assisted methods for dietary assessment. Int J Obes. dicembre 2020;44(12):2358–71.

123. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. J Nutr. 1 giugno 2011;141(6):1140–5.

124. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. Peiró C, curatore. PLoS ONE. 14 agosto 2012;7(8):e43134.

125. Entwistle TR, Green AC, Fildes JE, Miura K. Adherence to Mediterranean and low-fat diets among heart and lung transplant recipients: a randomized feasibility study. Nutr J. dicembre 2018;17(1):22.

126. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. Obes Facts. 2017;10(3):207–15.

127. Wilmore JH. The use of actual, predicted and constant residual volumes in the assessment of body composition by underwater weighing: Med Sci Sports Exerc. giugno 1969;1(2):87???90.

128. Carr MC. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. J Clin Endocrinol Metab. giugno 2003;88(6):2404–11.

129. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K. Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. PloS One. 2017;12(5):e0177175.

130. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 22 dicembre 2020;142(25):e506–32.

131. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. Endocr Rev. giugno 2013;34(3):309–38.

132. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. novembre 2019;221(5):393-409.e50.

133. Janssen I. Menopause and the Metabolic SyndromeThe Study of Women's Health Across the Nation. Arch Intern Med. 28 luglio 2008;168(14):1568.

134. Guthrie J, Dennerstein L, Taffe J, Lehert P, Burger H. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric. dicembre 2004;7(4):375–89.

135. Freeman EW, Sammel MD. Methods in a longitudinal cohort study of late reproductive age women: the Penn Ovarian Aging Study (POAS). Womens Midlife Health. dicembre 2016;2(1):1.

136. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. J Am Heart Assoc. 8 agosto 2016;5(8):e003609.

137. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E, et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. Menopause N Y N. ottobre 2018;25(10):1155–64.

138. Silva TR, Oppermann K, Reis FM, Spritzer PM. Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. Nutrients. 23 giugno 2021;13(7):2149.

139. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 7 dicembre 2021;144(23):e472–87.

140. Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. Cardiovasc Res. 25 marzo 2022;118(5):1188–204.

141. van Eekelen E, Geelen A, Alssema M, Lamb HJ, de Roos A, Rosendaal FR, et al. Adherence to dietary guidelines in relation to visceral fat and liver fat in middle-aged men and women: the NEO study. Int J Obes 2005. febbraio 2020;44(2):297–306.

142. van Eekelen E, Geelen A, Alssema M, Lamb HJ, de Roos A, Rosendaal FR, et al. Sweet Snacks Are Positively and Fruits and Vegetables Are Negatively Associated with Visceral or Liver Fat Content in Middle-Aged Men and Women. J Nutr. 1 febbraio 2019;149(2):304–13.

143. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep. 26 febbraio 2018;20(2):12.

144. Mehran R, Vogel B, Ortega R, Cooney R, Horton R. The Lancet Commission on women and cardiovascular disease: time for a shift in women's health. The Lancet. 9 marzo 2019;393(10175):967–8.

145. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Eur Heart J. 7 marzo 2021;42(10):967–84.

146. Vazquez C, Luca BL, Cardenas J, Sanchez A, Montoya T, Labeira P, et al. Obesity in postmenopausal women: causes, prevalence and specific risks: role of decreased. Adv Obes Weight Manag Control. 5 ottobre 2021;11(5):155–7.

147. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Mugellini A, Lazzari P, et al. Effect of body weight loss and normalization on blood pressure in overweight non-obese patients with stage 1 hypertension. Hypertens Res. marzo 2010;33(3):236–42.

148. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertens Dallas Tex 1979. novembre 2003;42(5):878–84.

149. Neha et al. A Study on Handgrip Strength in Pre-and Post-Menopausal Women of Amritsar on the Basis of Their Rural and Urban Habitat. Int J Health Sci Res. maggio 2019;9(5): 28-33.

150. Miura K, Entwistle TR, Fildes JE, Green AC. RELATIVE VALIDITY OF SHORT QUESTIONNAIRES TO ASSESS MEDITERRANEAN DIET OR LOW-FAT DIET ADHERENCE. J Aging Res Lifestyle. 2017;1–5.

151. Varady KA. Dietary strategies for weight loss in midlife women. Menopause N Y N. giugno 2018;25(6):697–9.

RINGRAZIAMENTI

Grazie innanzitutto alla Prof.ssa Valérie Tikhonoff per avermi accolta nel Suo Progetto ed avermi seguito nella realizzazione di questa tesi.

Un ringraziamento particolare alla dottoressa Francesca Meraglia, al dottor Gioele Ciaghi e alla dottoressa Nicole Lievore per l'accoglienza ricevuta fin da subito e per essere stati sempre disponibili nel darmi una mano.

Un sincero e sentito grazie alla Dott.ssa Valentini e a tutti i Docenti e Tutor che ho incontrato in questo percorso di studi.

Ringrazio la mia famiglia, in particolare i miei genitori per avermi dato la possibilità di realizzare questo percorso e per il loro supporto incondizionato; e i miei amici, quelli di sempre e quelli che ho conosciuto tra i banchi universitari, che mi sono stati vicino.

Un grazie speciale al mio caro nonno Bruno che aspettava da sempre questo momento e al quale dedico questo lavoro.