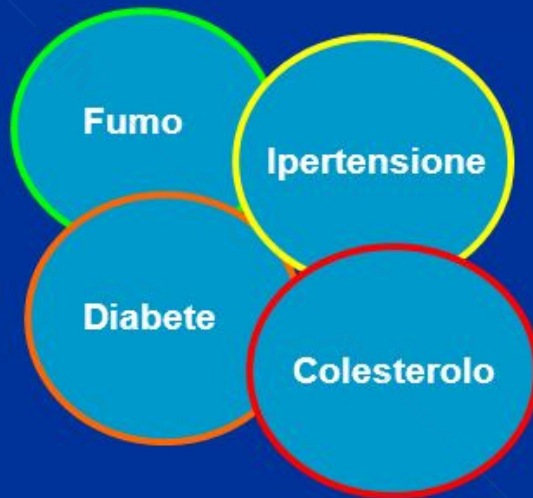




DAL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE AL RISCHIO CARDIOMETABOLICO

FATTORI CLASSICI



+

FATTORI EMERGENTI



Regolazione del peso corporeo

- In condizioni normali quando aumenta il consumo di calorie aumenta anche l'assunzione di cibo (appetito), e viceversa.
- Quindi il peso corporeo viene mantenuto per molti anni entro limiti che hanno oscillazioni modeste.
- Questo fine bilancio viene mantenuto da un **“lipòstato” interno** che regola il peso corporeo misurando la quantità di riserve energetiche presenti (tessuto adiposo) e regolando in modo appropriato l'assunzione di cibo ed il dispendio energetico.

Regolazione del peso corporeo

- La regolazione del peso corporeo si è evoluta per permettere l'adattamento dell'uomo alle prevalenti condizioni di scarse riserve alimentari in situazioni di **alternanza tra periodi di abbondanza e periodi di carestia.**
- Tale regolazione assicurava una **maggiore sopravvivenza nei periodi di carestia a chi poteva immagazzinare maggiori quantità di nutrienti ed energia durante il periodo di abbondanza.**
- Nelle **attuali condizioni di benessere**, caratteristiche del mondo occidentale, alla costante disponibilità di cibo **non** ha fatto seguito una corrispondente **variazione dei meccanismi di regolazione di appetito e del peso corporeo**

Il “lipòstato” interno

- 1. Sistema periferico o afferente:** genera segnali che partono da vari organi.
- 2. Nucleo arcuato dell’ipotalamo:** raccoglie ed integra i segnali afferenti e genera segnali efferenti
- 3. Sistemi efferenti:** diffondono i segnali generati nei neuroni di secondo ordine a livello dell’ipotalamo per il controllo di assunzione di cibo e dispendio energetico

Sistema periferico o afferente

Le componenti principali sono:

- **Leptina, adiponectina, resistina** prodotte dalle cellule adipose
- **Grelina** prodotta dallo stomaco
- **Peptide YY** prodotto da ileo e colon
- **Amilina** prodotta dal pancreas

Nucleo arcuato dell'ipotalamo

Contiene due serie di neuroni di primo ordine:

- **Neuroni POMC** (pro-opio melanocortina) e **CART** (trascritti regolati da cocaina e amfetamine)
→ aumento del dispendio di energia e riduzione dell'appetito (**effetto anoressizzante**)
- **Neuroni NPY** (neuropeptide Y) e **AgRP** (peptide correlato alla proteina Agouti)
→ promuovono l'assunzione di cibo (**effetto oressizzante**)

Leptina

- Ormone di 16kD prodotto dal tessuto adiposo, codificato dal gene ob (obeso),
- **I livelli plasmatici di leptina sono proporzionali alle riserve adipose.**
- Topi KO per leptina, o recettori per la leptina, mangiano eccessivamente, guadagnando peso, come se fossero sottonutriti.
- **L'obesità di questi topi è il risultato della mancanza di segnali di quantità adeguata di energia normalmente garantiti dalla leptina**

Leptina

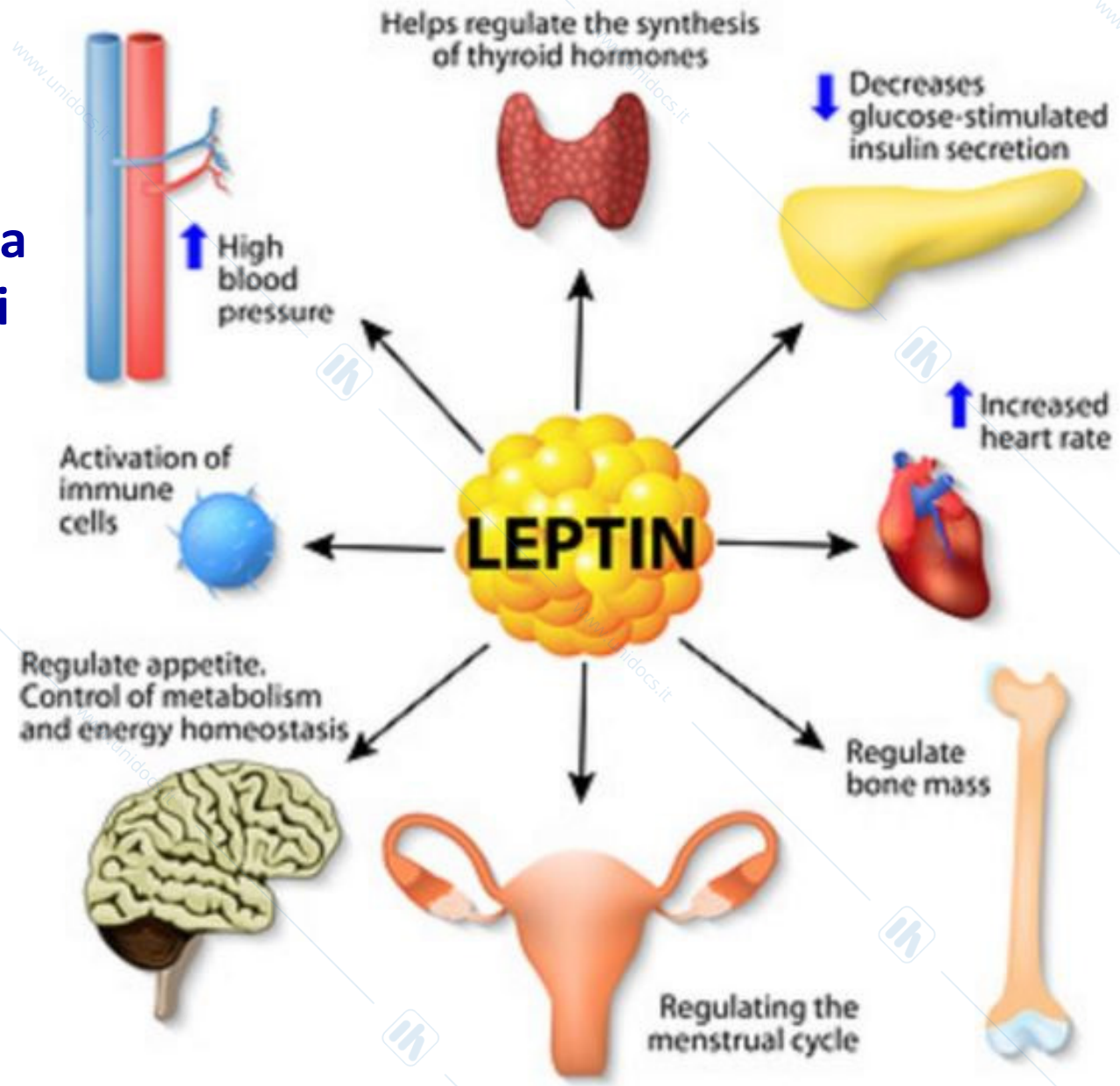
- Il recettore per la leptina (OB-R), prodotto del gene db (diabete), è presente nell'ipotalamo
- Nell'ipotalamo la leptina
 - **stimola** i neuroni POMC/CART che producono neuropeptidi **anoressizzanti**
 - **inibisce** i neuroni NPY/AgRP che producono neuropeptidi **oressizzanti**

Leptina

- **Elevati livelli di leptina indicano una massa adiposa consistente e determinano:**
 - senso di sazietà,
 - aumento del dispendio energetico
 - dissipazione di energia sotto forma di calore
- **Bassi livelli di leptina corrispondono a diminuzione del grasso corporeo,**
 - stimolano l'appetito
 - riducono il dispendio di energia.

Negli individui con peso stabile le due vie sono bilanciate

La leptina segnala la disponibilità di depositi energetici sufficienti da permettere lo svolgimento di diverse funzioni fisiologiche



Adiponectina

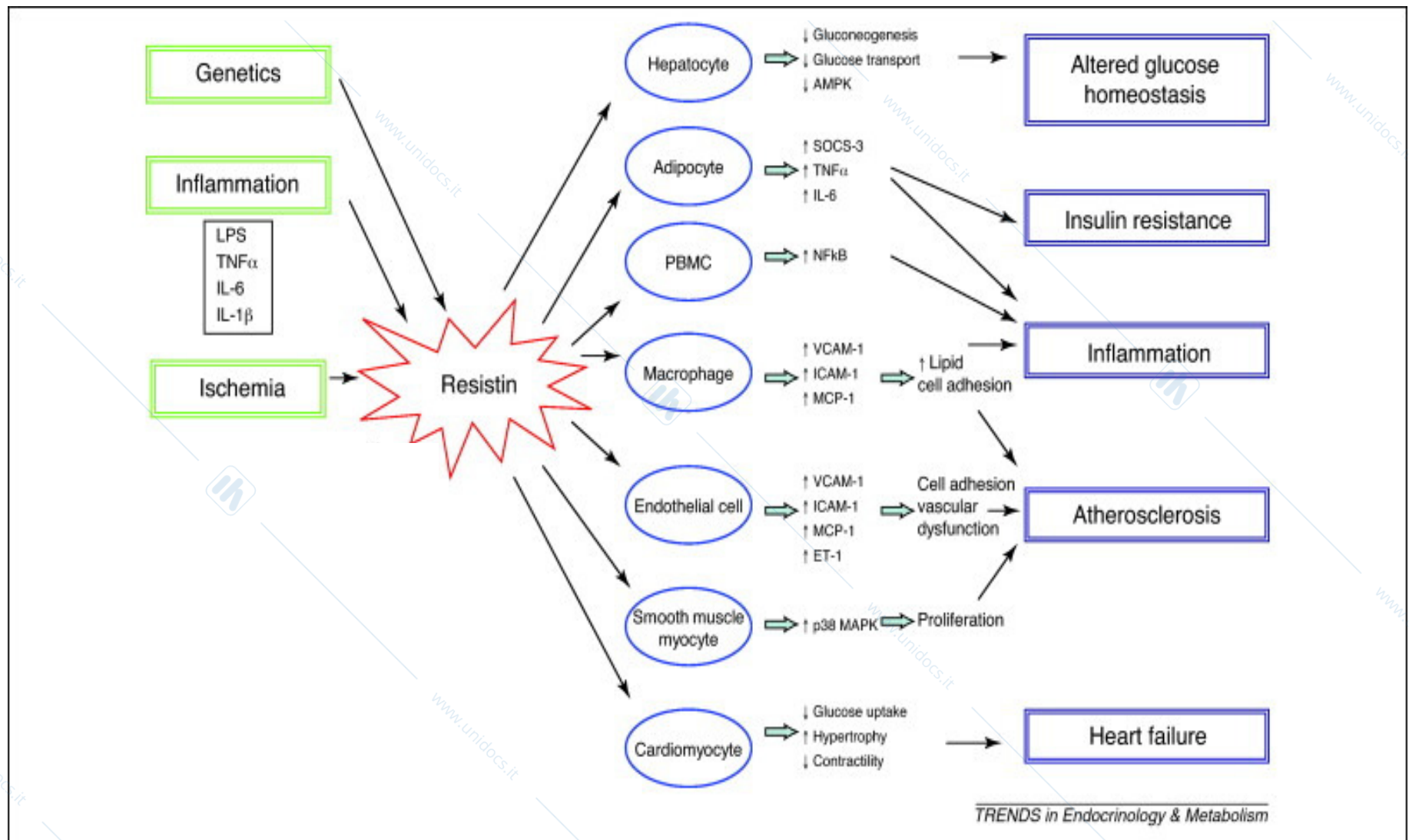
- Prodotta dagli adipociti, presente nel plasma
- Definita **“molecola brucia grassi”**
 - Indirizza gli acidi grassi al muscolo
 - Stimola **l’ossidazione degli acidi grassi nel muscolo** determinando riduzione della massa grassa
 - Riduce l’apporto di acidi grassi e l’accumulo di trigliceridi nel fegato
- **Aumenta la sensibilità epatica all’insulina**
- Riduce la produzione epatica di glucosio
- **Protegge contro ATS e sindrome metabolica**

Adiponectina

- Alcuni studi suggeriscono un ruolo **antinfiammatorio** dell'adiponectina sulle pareti vascolari
- Probabilmente si accumula nelle pareti lesionate ed esercita un effetto inibitorio sulla produzione del TNF- α da parte dei macrofagi.
- I **livelli di adiponectina** sono **ridotti nei pz obesi**, in particolare con incremento del grasso viscerale, e in pz con T2DM e sindrome metabolica
- Riduzione dei livelli di adiponectina ha **valore predittivo** per lo sviluppo di T2DM e un ruolo nella patogenesi delle CVD associate all'obesità

Resistina

- Polipeptide di 12,5 kDa prodotto del gene RETN. Rilasciata principalmente dal tessuto adiposo
- **La somministrazione di resistina a topi sani riduce la loro sensibilità alla insulina** rendendo necessaria la secrezione di una maggiore quantità di insulina per avere gli stessi effetti biologici
- La somministrazione di **anticorpi anti-resistina** a topi obesi migliora la loro sensibilità all'insulina.
- La resistina, rendendo necessaria la produzione di maggiori quantità di insulina, contribuisce ai fenomeni di ingrassamento
- **Può rappresentare il collegamento tra obesità e T2DM**



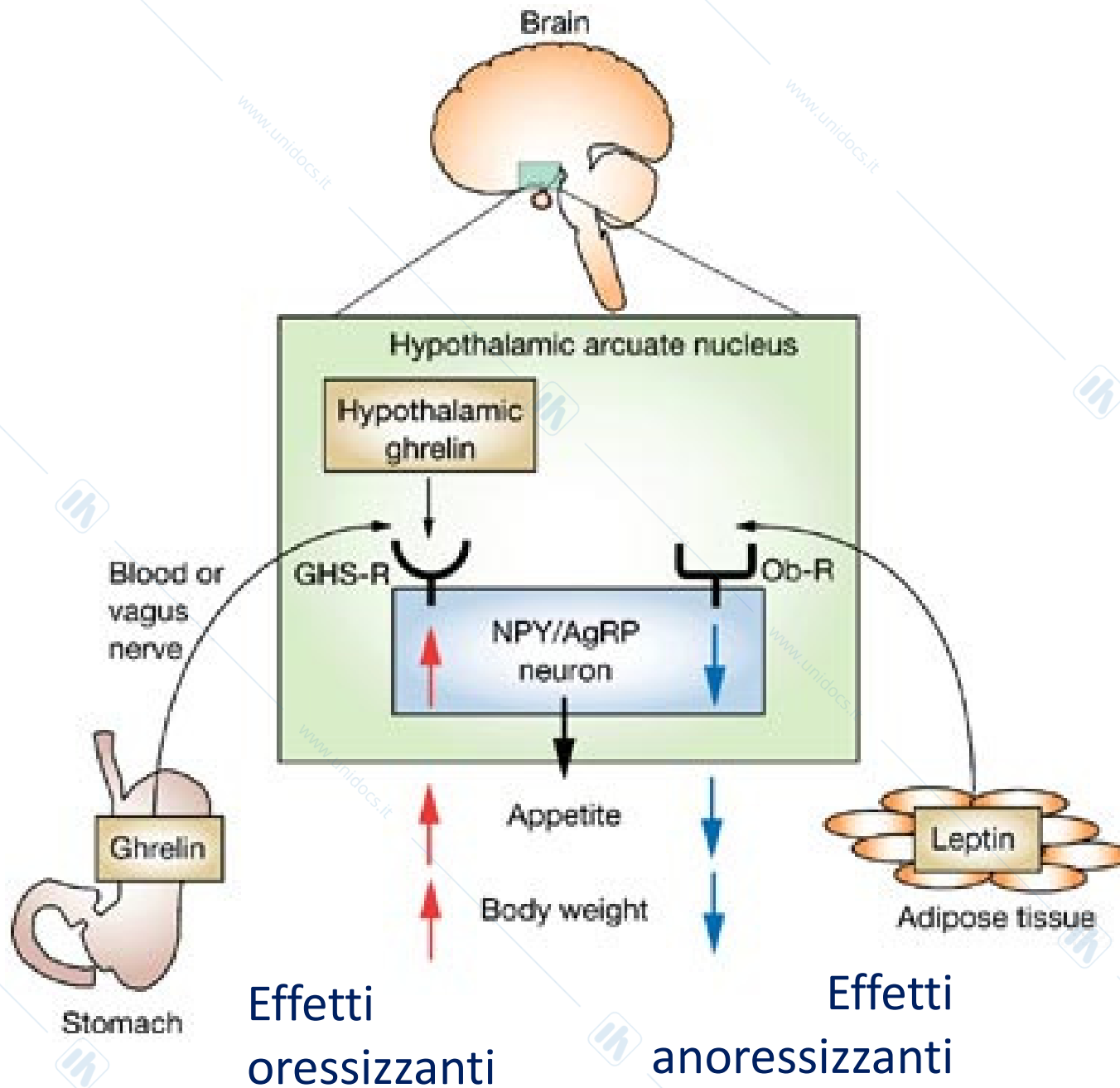
Potential effect of resistin on human diseases. Resistin is upregulated in response to genetic signals and various stimuli. In studies on both human and animals, resistin might act on multiple cell types to promote inflammation, insulin resistance and cardiac pathology. LPS, lipopolysaccharide; IL-1 β , interleukin-1beta; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; NF κ B, nuclear factor kappa B; ET-1, endothelin-1.

Resistina

- I livelli di resistina sono più elevati in pz obesi: è stata trovata **correlazione tra livelli di resistina e BMI**
- Altri studi hanno evidenziato uno **stretto collegamento tra resistina e fenomeni infiammatori**
- Nel tessuto adiposo infiammato di soggetti obesi, oltre agli adipociti anche i **macrofagi rilasciano notevoli quantità di resistina.**
- La resistina sembra inoltre provocare **disfunzione endoteliale → ATS → CVD**
- La resistina sembra rappresentare uno dei meccanismi che correlano ingrassamento, infiammazione e resistenza insulinica alla genesi di diverse patologie, dalle CVD ai tumori.

Grelina

- Peptide di 28 aa prodotto da cellule endocrine dello stomaco.
- La sua secrezione **aumenta in corso di digiuno e di ipoglicemia e si riduce dopo il pasto.**
- **Stimola i neuroni NPY e AgRP**
- **Aumenta l'appetito e la deposizione di grassi negli adipociti.**
- Promuove il rilascio di GH ed ha effetti stimolatori su sistema cardiocircolatorio e apparato riproduttivo
- **Negli individui obesi la soppressione post-prandiale di grelina è ridotta.**
- L'intervento di by-pass gastrico riduce il senso dell'appetito, probabilmente in relazione alla ridotta sintesi di grelina da parte dello stomaco.



PYY e amilina

- **Peptide PYY** prodotto da cellule endocrine nell'ileo e nel colon dopo assunzione di cibo
- **Amilina e insulina** rilasciate dalle cellule β -pancreatiche

PYY, amilina e insulina stimolano i neuroni POMC/CART nell'ipotalamo determinando riduzione dell'appetito e incremento del dispendio energetico

→ Possibile loro utilizzo nella terapia anti-obesità?

→ La somministrazione di insulina aumenta l'appetito, probabilmente a causa della induzione di ipoglicemia

Neuropeptide Y

- **Prodotto a livello ipotalamico dai neuroni NPY**
- **potente stimolatore dell'appetito.**
- Inoltre riduce il tasso metabolico e induce secrezione di insulina.
- **La leptina riduce la secrezione di neuropeptide Y**
- Si stanno studiando antagonisti farmacologici dei **recettori del neuropeptide Y** per combattere l'obesità

Ormoni tiroidei

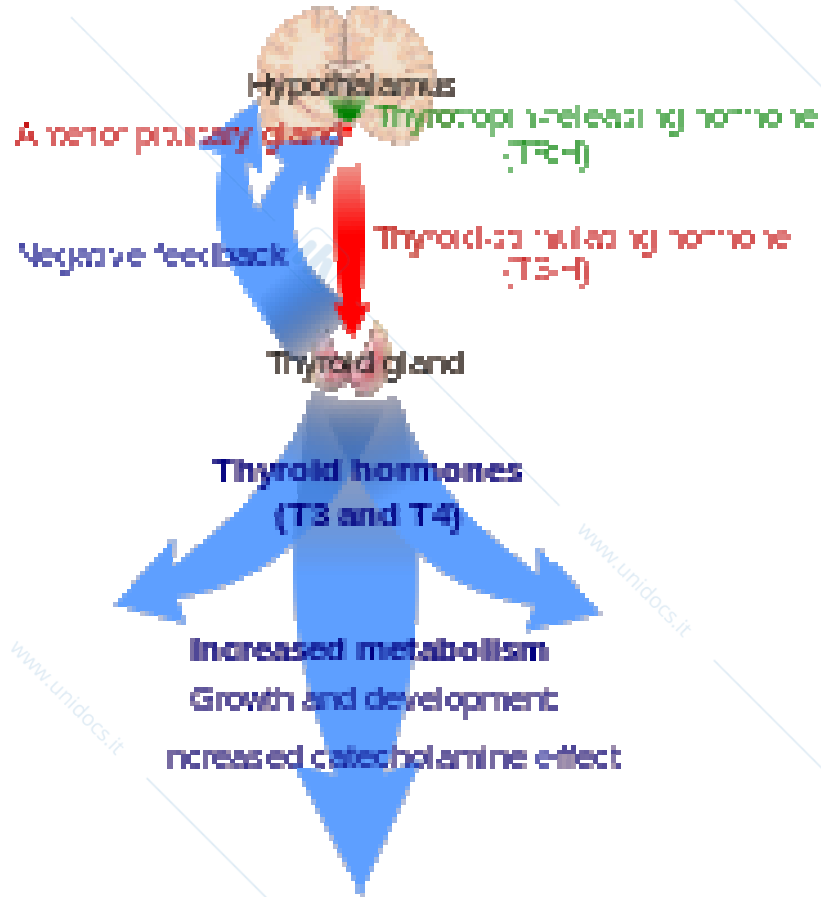
- Stimolazione del **metabolismo basale** e del metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine,
- incremento della **termogenesi**
- aumento della produzione epatica di glucosio (gluconeogenesi e glicogenolisi)
- sintesi di proteine strutturali, enzimi e altri ormoni.

L'ipotiroidismo determina un metabolismo basale ridotto ed un peso superiore alla norma,

L'ipertiroidismo ha effetti opposti.

Solo una piccola percentuale di casi di obesità è comunque imputabile a deficit di ormoni tiroidei

Thyroid system



L'obesità

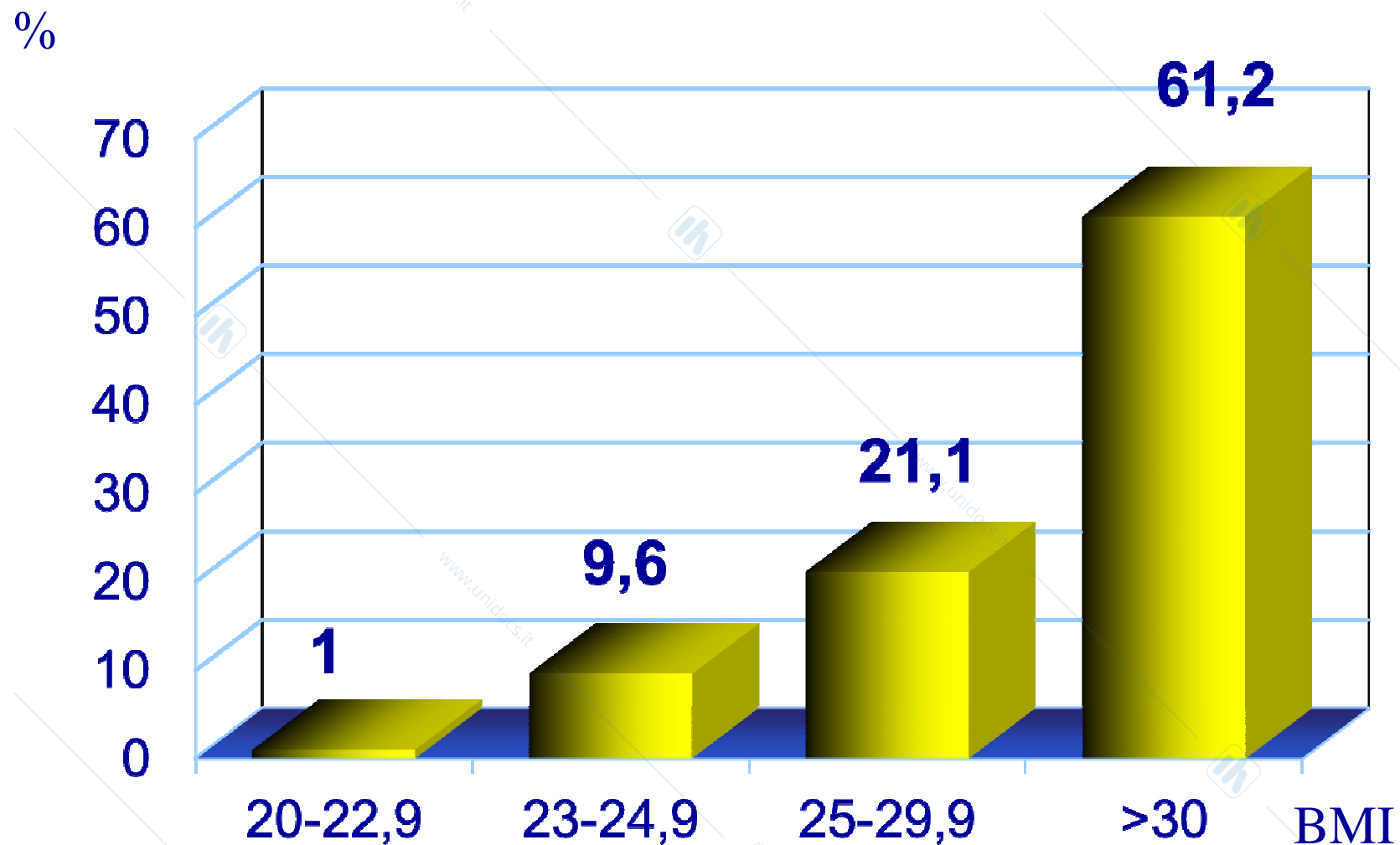
- L'eccesso di energia è immagazzinato come lipidi (trigliceridi) prevalentemente nel tessuto adiposo bianco dell'organismo.
- L'ipertrofia del tessuto adiposo determina l'ingrassamento, a cui può far seguito l'obesità.
- **Obesità: accumulo di tessuto adiposo in quantità sufficiente a compromettere lo stato di salute**
- La patogenesi della obesità è molto complessa e non è stata completamente chiarita.
- Risultato della interazione di fattori genetici, ambientali, psicologici e nutrizionali.

L'obesità

- Il parametro principalmente utilizzato per misurare le variazioni di peso è l'indice di massa corporea (BMI) espresso in $\text{kg}/\text{metri di altezza elevati al quadrato}$ (corretto per sesso ed età).
- Un BMI di $20\text{-}25 \text{ Kg}/\text{m}^2$ è considerato normale; un aumento di peso pari al 20% ($\text{BMI} > 27$) determina un rischio per la salute.
- **Maggiore è il BMI e maggiore è il rischio di morte a qualunque età.**



Percentuale di rischio di T2DM per categorie di BMI



Obesità: deficit di mediatori?

Ipotesi: l'obesità è dovuta a deficit genetici

In realtà i deficit genetici sono rari:

- Un deficit genetico di leptina è estremamente raro. I soggetti obesi presentano in realtà aumento dell'ormone.
- Delezioni del gene PYY possono contribuire ad iperfagia ed obesità in un piccolo numero di soggetti

Obesità: squilibrio tra mediatori?

- **Disfunzioni anche lievi del lipòstato interno che nel corso degli anni possono determinare l'instaurarsi della obesità**
- **Nei soggetti obesi, nonostante i livelli aumentati di leptina, sembra instaurarsi una leptina-resistenza**

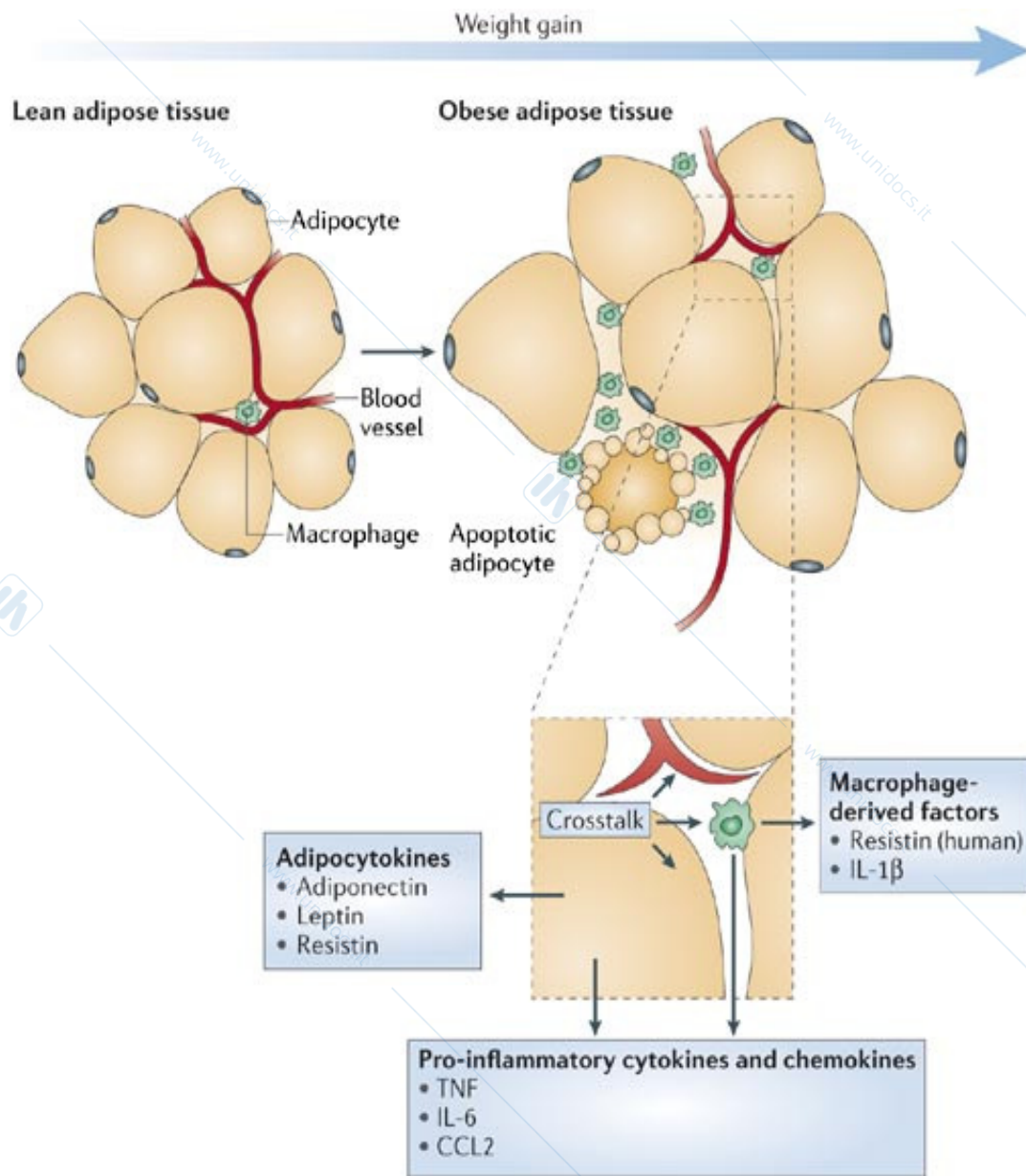
Distribuzione del grasso corporeo

- Gli effetti dannosi dell'obesità sono da mettere in relazione alla **distribuzione del grasso corporeo**.
- L'**ingrassamento della parte superiore del tronco o delle gambe** può essere facilmente ridotto grazie ad una dieta
- L'**obesità viscerale** o centrale, nella quale il grasso si accumula nel tronco e nella cavità addominale, è più difficilmente eliminabile ed è **maggiormente associata a rischio di malattie**.

Rapporto vita/fianchi
>0,9 negli uomini e
>0,85 nelle donne

Effetti del grasso viscerale

1. produzione **adipo-citochine pro-infiammatorie** che possono contribuire alla **ATS**
2. **Ridotto numero di recettori per l'insulina** sugli adipociti, così che la loro sensibilità all'insulina è ridotta;
3. Secrezione di **FFA e citochine (resistina)** che riducono la sensibilità periferica all'insulina contribuendo così alla **insulino-resistenza (IR)** dei pazienti obesi → insorgenza di T2DM
4. **Conversione degli androgeni ad estrogeni** (principale fonte di estrogeni nelle donne in menopausa): **correlazione tra obesità, secrezione di estrogeni e carcinoma dell'endometrio.**



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

Patologie associate all'obesità

- **Insulino-resistenza (IR) e T2DM**
- **Iperlipidemia:** da squilibri nutrizionali
- **Patologie epatiche:** NASH (steato-epatite non alcolica)
- **Calcolosi biliare**
- **Ipertensione:** per aumento della gittata cardiaca e delle resistenze periferiche
- **Aterosclerosi (ATS):** da ipertensione, iperlipidemia, disfunzione endoteliale
- **Cardiopatie:** ipertrofia cardiaca e coronaropatia
- **Tumori:** effetto promuovente degli estrogeni
- **Artriti** (es ginocchio)
- **Disturbi respiratori** (apnea ostruttiva nel sonno)

Patologie associate all'obesità

Adolescenti in sovrappeso:
rischio elevato di T2DM, ATS,
coronaropatia, cancro del
colon-retto, gotta, artrosi e
ritardo nella crescita

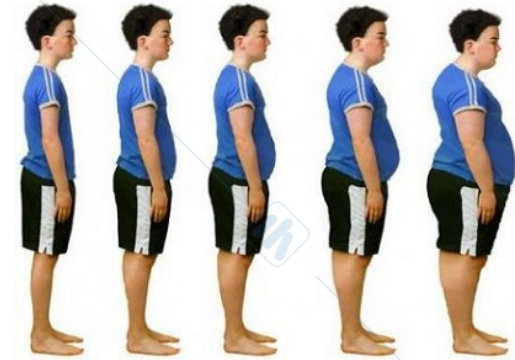
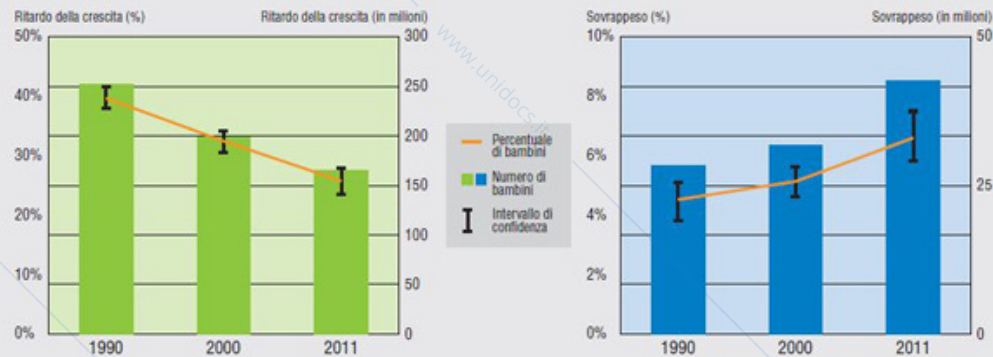


GRAFICO 2
TENDENZE GLOBALI CONTRASTANTI TRA RITARDO DELLA CRESCITA E SOVRAPPESO

Percentuale e numero di bambini sotto i 5 anni con malnutrizione moderata o grave (ritardo della crescita) e in sovrappeso



Nota: le linee (con il 95% di intervalli di confidenza) riflettono la percentuali di bambini e le barre riflettono il numero di bambini.

Fonte: UNICEF, WHO, World Bank, Joint Child Malnutrition Estimates, 2012.



La sperimentazione animale ha dimostrato che la restrizione calorica e periodi di digiuno aumentano la durata della vita riducendo l'incidenza di eventi patologici.

