

## Correlazioni neuroendocrine nell'obesità

*Le più recenti acquisizioni mostrano che il tessuto adiposo è un vero e proprio organo, in grado di produrre sostanze che negli obesi sembrano coinvolte nell'aumento del rischio cardiovascolare. Su queste basi l'obesità va considerata una patologia molto complessa, che riconosce come cause una moltitudine di fattori, genetici, neuroendocrini e psicologici*

**I**l sovrappeso e l'obesità rappresentano fattori di rischio molto importanti per diverse patologie, che vanno dal semplice danno da sovraccarico meccanico (patologie articolari, come gonartrosi, artrosi dei piedi, ecc) a malattie più importanti, tra cui quelle che oggi raggruppiamo sotto il termine di patologie cardiometaboliche.

A fronte dell'allarme lanciato dalle tante campagne educazionali, oramai il problema sovrappeso/obesità ha fatto un salto di qualità e da epidemico è diventato pandemico. Dal 1983 al 2005 l'incremento del sovrappeso è stato del 9.8% negli uomini e del 4.9% nelle donne, mentre l'obesità è aumentata rispettivamente del 3.1% e del 2.1% (Istituto Nazionale di Statistica). Nel nostro Paese 4 milioni di adulti sono obesi, mentre sono circa 16 milioni quelli in sovrappeso. Il tasso di obesità nel 2005, rispetto al 2000, ha subito un incremento dell'1% negli uomini e dello 0.9% nelle donne. Sappiamo, inoltre, che il problema sovrappeso/obesità è drammaticamente presente anche nella fascia pediatrica e negli adolescenti.

Ma perché si parla tanto di sovrappeso e obesità? Esiste una relazione diretta secondo cui chi è in sovrappeso o, a maggior ragione, chi è obeso è necessariamente da considerarsi malato? Non esiste un rapporto causale diretto e immediato tra obesità e patologie, ma importanti studi epidemiologici confermano che il sovrappeso e soprattutto l'obesità viscerale si caratterizzano per una maggiore incidenza di complicanze metaboliche e cardiovascolari, specie nel lungo periodo. La mancanza di sintomi soggettivi

cosiddetti "acuti" nella condizione di sovrappeso potrebbe spiegare la scarsa attenzione che viene riservata a tale situazione. Il sovrappeso non è caratterizzato da sintomi che necessitano di un pronto intervento terapeutico per risolvere la sintomatologia: spesso questo può indurre a sottovalutare la situazione, ma non intervenendo nella fase del sovrappeso permettiamo il perdurare di una situazione che può cronicizzare e sfociare nell'obesità.

L'obesità è riconosciuta tra le cause più importanti di diabete mellito, al punto che attualmente si parla di "diabesità" e di "globesità", per sottolinearne l'elevata incidenza.

### ■ Obesità e insulino-resistenza

I soggetti sovrappeso, ma sicuramente in misura maggiore quelli obesi - e tra questi soprattutto quelli con obesità viscerale - molto spesso presentano una serie di condizioni borderline, come lieve incremento dei valori pressori, lieve aumento dei trigliceridi e del colesterolo, soprattutto LDL, alterata glicemia a digiuno, lieve aumento dei valori pressori, che possono configurare la or-

mai ben nota sindrome metabolica, causa di un forte incremento del rischio cardiovascolare (tabella 1).

Alcuni autori negano autonomia nosologica, o sono molto critici, nei confronti dell'abuso del termine di sindrome metabolica. Pur condividendo, in parte, questo atteggiamento, il fatto di non riconoscere l'esistenza di una costellazione di disturbi metabolici rischierebbe di sottovalutare la sindrome metabolica e/o di smembrarla in tante situazioni che richiederebbero l'intervento diagnostico e terapeutico di varie figure specialistiche, che probabilmente esiterebbe in una inadeguatezza del trattamento. Per inciso la sindrome metabolica è sicuramente una condizione che il Mmg non solo deve identificare precocemente, ma anche prevenire e curare.

I più recenti studi suggeriscono che un ruolo cruciale nell'aumentare il rischio cardiovascolare associato all'elevato peso corporeo è svolto dall'insulino-resistenza (Sikaris. *Clin Biochem Rev* 2004; 25: 165-81), che spesso accompagna questa condizione. Ai diversi gradi di insulino-resistenza vanno ricondotte le tappe che dalla semplice alterata glicemia a digiuno (IFG, Impaired Fasting Glicemia)

**Tabella 1**

#### Criteri per la definizione di sindrome metabolica secondo il NCEP ATP III

La presenza di sindrome metabolica è stabilita dalla presenza di almeno tre delle seguenti condizioni:

	Uomini	Donne
> Circonferenza vita	≥102 cm	≥88 cm
> Trigliceridi	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL
> Colesterolo HDL	≤40 mg/dL	≤50 mg/dL
> Glucosio a digiuno	≥110 mg/dL	≥110 mg/dL
> Pressione arteriosa	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg

conducono alla ridotta tolleranza glucidica (IGT, Impaired Glucose Tolerance) fino al diabete vero e proprio. Sebbene non sia del tutto chiaro come nell'obeso si instauri insulino-resistenza, alcuni studi hanno evidenziato una riduzione del legame insulina-recettore al livello di membrana con conseguente iperinsulinemia. Conseguenza dell'iperinsulinemia cronica nel soggetto obeso non diabetico è una riduzione dei recettori per l'insulina dovuta alle alte concentrazioni di questo ormone (down-regulation), con conseguente riduzione del legame coi suoi recettori a livello delle cellule adipose e riduzione della sensibilità del tessuto all'insulina stessa (Rizza et al. *Diabetologia* 1985; 28: 70-75).

### ■ Lipotossicità e glucotossicità

L'obesità può essere causa di un danno diretto sulle isole pancreatiche: i soggetti obesi sono spesso anche dislipidemic, soprattutto ipertrigliceridemic, e questo ha un effetto lipotossico, in grado di danneggiare le beta-cellule produttrici di insulina.

Inoltre, i pazienti obesi presentano spesso un'aumentata liberazione di acidi grassi (FFA, Free Fatty Acids) da parte degli adipociti del tessuto viscerale in eccesso, che sono responsabili di lipotossicità, che a sua volta condiziona e incrementa una situazione di insulino-resistenza. In condizioni di insulino-resistenza gli FFA, non potendo più accumularsi negli adipociti per "saturazione" della capacità di accumulare i lipidi nel tessuto adiposo, finiscono per accumularsi nei muscoli e nel fegato, con alterazioni funzionali e morfologiche (Schaffer. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 281-7).

La lipotossicità può associarsi a un altro fenomeno, quello della glucotossicità, derivante dalla iperglicemia.

Bisogna ritenere d'altronde che esiste anche una sorta di "insulino-resistenza primitiva", verosimilmente a trasmissione genetica. Tale condizione è presente in individui sani e magri che presentano un grado di insulino-resistenza paragonabile a quella di soggetti francamente obesi. Questi individui presentano alcune caratte-

ristiche della sindrome metabolica. Per questi soggetti vi è una relazione indipendente tra iperinsulinemia e aterosclerosi/cardiopatia ischemica documentata a livello epidemiologico. Questi soggetti sono definiti "magri metabolicamente obesi".

### ■ Insulino-resistenza e rischio cardiovascolare

Un'altra peculiarità dell'insulino-resistenza che caratterizza l'obesità è la presenza di elevati livelli plasmatici di PAI-1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1) responsabile di una riduzione della capacità fibrinolitica e quindi di una condizione tendenzialmente trombogena. I livelli di PAI-1, prodotto a livello del tessuto adiposo viscerale, correlano con diversi parametri, tra cui l'indice di massa corporea (BMI), la quantità di tessuto adiposo addominale, i livelli di insulina. Un ruolo importante nella produzione di PAI-1 è esercitato dal TNF- $\alpha$

(Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ).

Altra importante conseguenza della sindrome da insulino-resistenza è la disfunzione endoteliale con successiva attivazione endoteliale, che rappresenta il primum movens del processo aterosclerotico (Tsuchiya et al. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 303-309). Tra le varie alterazioni che l'attivazione endoteliale determina vi è la ridotta produzione di NO (ossido nitrico), le cui proprietà sono ben note. Oltre a essere un potente vasodilatatore, l'NO è un antitrombotico, ed è in grado di inibire la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'adesione dei leucociti, contribuendo a prevenire l'aterosclerosi e le sue complicanze. Altro fattore che interviene a peggiorare la funzione endoteliale nella condizione di insulino-resistenza è una esagerata produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), che aggrava ulteriormente l'insulino-resistenza, causa una ridotta secrezione insulinica e, alterando la funzione en-

doteliale, determina vasocostrizione. I ROS sarebbero responsabili di diverse alterazioni, in particolare modificazioni in senso aterogeno delle LDL e inattivazione dell'NO.

L'insulino-resistenza è inoltre spesso associata a una condizione di infiammazione cronica, testimoniata da un aumento dei valori della PCR (proteina C reattiva). Diversi autori hanno messo in relazione elevati livelli di PCR con l'aterosclerosi e una maggiore incidenza di diabete tipo 2 in soggetti obesi con PCR elevata (Han TS et al. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016-21).

Nella condizione di insulino-resistenza/iperinsulinemia è molto frequente la presenza di livelli elevati di pressione arteriosa. Sono noti i meccanismi attraverso i quali l'insulina agisce sulla pressione arteriosa. Lo shear stress e l'iperinsulinemia a livello vasale determinano alterazione delle cellule endoteliali, cui consegue una ridotta produzione di NO e ridotto rilasciamento delle miofibrille vasali che alterano il meccanismo di vasodilatazione NO dipendente; l'iperinsulinemia cronica determina uno sbilanciamento simpato-vagale che spiega l'ipertono basale simpatico del soggetto obeso; l'iperinsulinemia incrementa inoltre l'attività sodio ritentrica a livello renale. L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle situazioni che più frequentemente il Mmg si trova ad affrontare nella pratica quotidiana e sappiamo bene come un efficace controllo dei valori pressori rappresenti una condizione indispensabile

per la prevenzione di danni cardiovascolari. Nel soggetto sovrappeso e ancor più nell'obeso i valori pressori tendono ad aumentare e il semplice dimagrimento, nella maggior parte dei casi, rappresenta la prima pratica terapeutica valida per normalizzare la pressione arteriosa.

### ■ Ruolo delle adipochine

Ciò che emerge dalle ultime acquisizioni è che il tessuto adiposo potrebbe svolgere un ruolo cruciale in questo quadro patogenetico. Esso infatti non può più essere considerato un semplice "contenitore" o un "isolante termico", ma, poiché dotato di attività propria, deve essere considerato, a tutti gli effetti, un organo.

L'adipocita è una "unità anatomico-funzionale" in grado di produrre sostanze dotate di attività neuroendocrina o che intervengono nel modulare attività metaboliche. Il tessuto adiposo infatti secerne diversi peptidi bioattivi, detti adipochine, che agiscono sia a livello locale (autocrino/paracrino) sia sistemico (endocrino). L'adipocita è una cellula ben irrorata e quindi tutte le sostanze da essa prodotte vengono immesse nel torrente circolatorio e sono in grado di svolgere la loro azione anche a distanza, influenzando la funzione di organi ed apparati. Questo permette di considerare il tessuto adiposo un organo endocrino a tutti gli effetti e, data la sua distribuzione, tra i più grandi ed estes.

Sono proprio queste ultime acquisi-

zioni che probabilmente iniziano a chiarire i rapporti tra obesità e maggiore incidenza di morbilità e mortalità nei soggetti obesi.

Le adipochine esercitano infatti importantissime funzioni, tra cui quella di condizionare la sensibilità all'insulina (tabella 2).

■ L'adiponectina è una sostanza prodotta dall'adipocita maturo ed è in grado di migliorare la sensibilità insulinica, di aumentare l'utilizzazione del glucosio a livello del tessuto grasso, di aumentare l'afflusso degli FFA nel muscolo, di incrementare la produzione epatica di glucosio. Questa citochina è dotata anche di proprietà antinfiammatoria, antiaterosclerotica e antidiabetica (Matsuzawa et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33).

■ La leptina è un polipeptide di 167 AA prodotto in misura maggiore nel grasso sottocutaneo rispetto a quello viscerale. La sua scoperta fu accompagnata da tanto clamore perché si riteneva che con questa sostanza sarebbe stato risolto definitivamente il problema dell'obesità. Infatti bassi livelli di leptina riscontrati in topi obesi furono considerati responsabili dell'obesità stessa. Si sperava che lo stesso accadesse nell'uomo. Molti studi, invece, misero in evidenza che negli obesi non solo i livelli di leptina erano normali, ma addirittura aumentati (iperleptinemia). Questo faceva supporre che nell'obesità, al pari dell'insulino-resistenza, esistesse anche una condizione di leptino-resistenza. La leptina regola il comportamento alimentare stimolando la sensazione di sazietà. Tale azione è il frutto della regolazione tra tessuto adiposo e ipotalamo, sostenuto da diversi fattori tra i quali i più importanti sono la leptina e il NPY (neuropeptide Y). L'azione della leptina a livello di determinati neuroni ipotalamici è responsabile di una risposta catabolica che si traduce in riduzione dell'introito calorico ed aumento del dispendio energetico. Altre importanti azioni della leptina possono essere sintetizzate in: azioni sulla riproduzione, immunità, angiogenesi, bilancio energetico, metabolismo (secrezione insulinica, utilizzazione del glucosio, trasporto dei substrati) (Bosello O. *Terapia farmacologica dell'obesità*. Kurtis 2001).

Tabella 2

#### Principali effetti immunitari e vascolari delle tre adipochine più note

Adipochina	Effetti sul sistema immunitario	Effetti vascolari
• Adiponectina	• Antinfiammatori	• Vasculoprotezione • Prevenzione aterosclerosi • È ridotta nell'ipertensione • Correla con le HDL e inversamente con le LDL
• Leptina	• Proinfiammatori	• Induzione • Aumento della pressione arteriosa • Aterosclerosi
• Resistina	• Proinfiammatori	• Riduzione della vasodilatazione bradikinino-dip (NO e EDHF)

Mod da Guzik et al. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-28.

Altre sostanze secrete dal tessuto adiposo sono:

- la resistina: stimola la neogluco-genesi epatica e riduce l'utilizzazione del glucosio in preadipociti differenziati; nel ratto produce insulino-resistenza sistemica (Muse et al. *Clin Invest* 2007; 117: 1670-78).

- il TNF- $\alpha$ : aumenta il rilascio di FFA, riduce la secrezione di adiponectina, altera il segnale insulinico nel muscolo e nel tessuto adiposo.

- l'IL-6 (interleuchina-6): ha le stesse caratteristiche della precedente, oltre ad alterare il segnale insulinico nel fegato. Queste ultime due adipochine hanno una funzione proflogogena e i loro livelli risultano elevati nei soggetti obesi.

Nel tessuto adiposo, in particolare viscerale, sono inoltre presenti i geni responsabili della produzione di angiotensinogeno, precursore dell'angiotensina II, dotata di azione vasocostrittrice e proaterogena.

## Conclusioni

L'obesità è una malattia? Esiste un rapporto causa-effetto tra obesità e maggiore incidenza di morbilità e mortalità?

Sicuramente l'obesità è una condizione patologica. Il nostro impegno di

medici deve orientarsi nel cercare di fare capire nel modo più semplice e chiaro che l'obesità è una malattia, apparentemente asintomatica ma, al pari di tutte quelle condizioni che decorrono in modo subdolo, in grado di determinare danni più gravi.

In questa condizione va messo in atto quello che viene definito dagli autori anglosassoni "empowerment": il paziente deve acquisire e mantenere nel tempo le conoscenze, le abilità, il modo di pensare, i comportamenti e l'impegno per affrontare con successo la gestione quotidiana della malattia. Il pieno coinvolgimento del paziente e la sua consapevolezza diventano strumenti essenziali del programma terapeutico.

Va richiamata l'attenzione su quella condizione pre-morbosa che è il sovrappeso. Infatti è molto più proficuo intervenire in questa fase per evitare l'evoluzione verso l'obesità.

Da un punto di vista epidemiologico l'obesità è sicuramente tra le patologie più incidenti nella società e tra le più difficili da affrontare. Alla luce delle nuove acquisizioni sappiamo che il tessuto adiposo è un organo in grado di produrre sostanze dotate di effetti metabolici e di effetti neuroendocrini. La leptina prodotta dal tessuto adiposo, specie

quello sottocutaneo addominale, è in grado, insieme all'insulina, di stimolare strutture ipotalamiche nel ridurre l'introduzione di energia.

Le adipochine prodotte dal tessuto adiposo sono spesso responsabili di insulino-resistenza e quindi di una condizione di maggiore tendenza all'aterogenesi. Alcune di esse si caratterizzano per una spiccata attività proflogogena. Non a caso la coesistenza di obesità viscerale ed insulino-resistenza è considerata responsabile di una condizione di flogosi cronica subclinica, alla base delle complicanze vascolari negli obesi (Engstrom et al. *Diabetes* 2003; 52: 2097-2101).

Perciò l'obesità non può più essere considerata la semplice conseguenza di una ridotta attività fisica e dell'aumento dell'introito energetico. I rapporti tra tessuto adiposo e aree ipotalamiche rendono ragione della complessità di tale patologia che riconosce come cause una moltitudine di fattori, genetici, neuroendocrini e psicologici. Il compito di noi medici è quello di rendere partecipi i nostri pazienti della nozione che l'obesità è una malattia responsabile di una epidemia silenziosa, che nel momento in cui dà segni di sé lo fa in maniera particolarmente fragorosa ed estremamente pericolosa.