

## IL SIGNIFICATO DELL'OBESITA' VISCERALE

L'obesità è definita non soltanto come un incremento del peso corporeo ma piuttosto come aumento della massa del tessuto adiposo.

Quest'ultima può essere quantizzata in diversi modi: come spessore delle pieghe cutanee, indice di massa corporea (BMI), pesata idrostatica, impedenziometria, metodi di diluizione di acqua. In molti studi clinici il BMI è usato come indice di adiposità e si parla di obesità quando è  $> 30 \text{ Kg/m}^2$  nell'adulto.

L'obesità è una malattia cronica e multifattoriale, che ha ormai raggiunto le proporzioni di una epidemia globale. L'espansione della massa adiposa è causata dalla combinazione dell'aumento delle dimensioni degli adipociti (ipertrofia) e dal differenziamento adipocitario (iperplasia).

Oltre alla sua funzione primaria di serbatoio energetico, il tessuto adiposo viene considerato sempre di più come una sorgente di ormoni, cioè come un organo endocrino. In realtà il tessuto adiposo rappresenta un organo fondamentale nella vita dei mammiferi anche perché costituisce la fonte energetica principale per circa 100 miliardi di cellule che richiedono all'organismo molecole da bruciare per la loro sopravvivenza 24 ore al giorno.

Il tessuto adiposo umano contiene 2 citotipi cellulari che vengono definiti adipociti bianchi ed adipociti bruni. I primi sono più noti perché costituiscono l'elemento parenchimale di quello che comunemente viene definito grasso, abbondantemente presente nel corpo e patologicamente aumentato nell'obesità.

Gli adipociti bruni sono meno noti e comunemente si ritiene che la loro presenza nell'uomo adulto sia trascurabile almeno dal punto di vista funzionale. Inoltre, il tessuto adiposo è dotato di una vascolarizzazione bene organizzata ed ha un'abbondante innervazione. Queste strutture collegano l'organo adiposo all'intero organismo per una regolazione metabolica integrata.

Gli adipociti possono accumulare e rilasciare gli acidi grassi, rappresentando questi le basi della loro funzione. Gli adipociti conservano l'energia sotto forma di trigliceridi durante i periodi di abbondanza calorica e facilitano il recupero durante i periodi di scarsità di cibo e deficit calorico, come il digiuno protratto, la fame e l'esercizio fisico strenuo (tessuto adiposo come enorme serbatoio metabolico).

Gli adipociti esercitano un'azione protettiva contro il danno lipotossico dei tessuti, attraverso la loro capacità di immagazzinare il grasso.

Convenzionalmente il tessuto adiposo viene evidenziato a livello addominale (intraddominale), a livello dei depositi sottocutanei (sottocutaneo) o livello di organi, per esempio il cuore (tessuto adiposo ectopico).

Negli ultimi anni, il tessuto adiposo da serbatoio energetico ha assunto un ruolo funzionale secretorio che si manifesta, in particolare, attraverso il rilascio, oltre degli acidi grassi durante il digiuno, di sostanze peptidergiche-proteiche denominate "adipocitochine".

L'identificazione della leptina (dal greco leptòs=sottile) ha portato alla consapevolezza generale che il tessuto adiposo svolge anche una funzione endocrina importante al punto tale che oggi viene considerato un "organo endocrino".

La funzione endocrina dell'organo adiposo è ben documentata dalla secrezione di almeno 50 sostanze peptidergiche tra cui la leptina e l'adiponectina svolgono un ruolo estremamente importante nella regolazione del metabolismo energetico.

La leptina viene sintetizzata e secreta dalla cellula adiposa (adipociti bianchi) ed esercita i suoi effetti (induce sazietà) a livello ipotalamico (una volta attraversata la barriera ematoliquorale), sul bilancio energetico agendo su specifici recettori ed i livelli plasmatici sono direttamente proporzionali alla massa adiposa e la secrezione di leptina è aumentata nell'obeso determinando uno stato di "leptinoresistenza". Le funzioni della leptina non si limitano solo alla regolazione del rapporto del cibo, ma rivestono un particolare ruolo anche nella riproduzione e nella regolazione plastica neuronale e del tono vascolare.

L'adiponectina, costituita da 3 subunità, è una delle proteine più attivamente espresse dagli adipociti ed i livelli circolanti sono molto elevati nell'uomo sano. Recentemente è stato dimostrato come la funzionalità mitocondriale è essenziale per la sintesi e la secrezione, da parte degli adipociti, di adiponectina. Esistono 2 tipi di recettori per l'adiponectina, uno localizzato a livello epatico ed uno localizzato a livello muscolare, noti organi bersaglio dell'insulina. La funzione biologica più importante dell'adiponectina è quella di sensibilizzare l'organismo all'insulina, stimolando la fosforilazione e l'attivazione della AMPK, che a sua volta regola il metabolismo energetico.

In contrasto con la leptina, nei pazienti obesi, soprattutto con adiposità addominale-viscerale, i livelli circolanti di adiponectina sono ridotti determinando una ridotta sensibilità all'insulina e rispetto alla leptina (che ha una funzione in acuto) l'adiponectina ha una funzione regolatrice cronica. I bassi livelli di adiponectina si associano ad un aumentato rischio di diabete, ridotta utilizzazione periferica di glucosio e ridotta ossidazione muscolare degli acidi grassi.

Un'altra proteina prodotta dalle cellule adipose e coinvolta nel metabolismo energetico è la visfatina la quale sembrerebbe mimare gli effetti dell'insulina e come tale potrebbe legare obesità ed insulino-resistenza. Recenti studi, inoltre, hanno dimostrato che i livelli circolanti di visfatina sono associati ai livelli del cortisolo-HDL nei soggetti umani non affetti da fenomeni infiammatori e questo ne suggerirebbe il ruolo di un nuovo modulatore nel metabolismo del colesterolo-HDL.

Recenti studi si sono focalizzati sul ruolo del tessuto adiposo in risposta alla infiammazione ed è stato evidenziato che i macrofagi, e non gli adipociti, sono le cellule più coinvolte. Sembrerebbe che i macrofagi siano reclutati nel tessuto adiposo per spazzare via i detriti degli adipociti, in particolare i residui lipidici che conseguono alla morte della cellula adiposa.

L'insieme delle cellule adipose a livello viscerale pertanto viene considerato un tessuto metabolicamente attivo ed il suo iperaccumulo, che rappresenta una ricca fonte di acidi

grassi liberi (FFA) derivati dall'idrolisi dei trigliceridi, si associa ad insulino-resistenza epatica e periferica. L'afflusso a livello epatico di un eccesso di FFA, oltre ad indurre un'aumentata sintesi di glucosio e di trigliceridi, promuove anche la secrezione di lipoproteine a bassa densità (VLDL), ricche di trigliceridi. Inoltre, in presenza di elevati livelli circolanti di trigliceridi, la composizione delle lipoproteine ad alta densità (HDL) tende a modificarsi con conseguente riduzione del loro livello circolante.

Questo processo determina effetti aterogeni sia diretti che indiretti in quanto viene a ridurre l'azione protettiva a carico dell'endotelio. I fattori endocrini, inclusi gli acidi grassi ci portano a considerare la fisiologia degli adipociti e dell'organo adiposo in un contesto più ampio, a livello dell'organismo, con interazione tra i diversi organi. Non solo il tessuto adiposo, ma anche il fegato, il muscolo scheletrico, il pancreas ed il cervello sono coinvolti nell'omeostasi lipidica e glucidica. Le interazioni dell'organo adiposo con questi organi, giocano un ruolo nella fisiologia ormonale del tessuto adiposo, mentre il sistema immunitario può interagire con il tessuto adiposo in condizioni patologiche.

Nel chiarire l'eziologia della sindrome metabolica (clustering di fattori di rischio cardiovascolari comprendenti: l'obesità viscerale, l'aumento della pressione arteriosa, la dislipidemia e l'iperglicemia) e del diabete tipo 2, l'interazione del tessuto adiposo e questi organi è stato ben documentato, portando ad una nuova visione che considera globalmente il flusso delle sostanze metaboliche e degli ormoni.

In conclusione si può affermare che negli ultimi anni vi sono stati immensi importanti progressi nella conoscenza della morfologia e fisiologia del tessuto adiposo. Queste conoscenze hanno condotto al concetto di organo adiposo come un organo in grado di secernere importanti molecole a significato endocrino, note come adipocitochine. Queste ultime potrebbero essere coinvolte nell'obesità e complessivamente nelle alterazioni metaboliche ad essa associata come la sindrome metabolica ed il diabete tipo 2.

Prof. Claudio Letizia

Dott.ssa Laura Zinamosca

Dipartimento di Scienze Cliniche

Università "Sapienza", Roma

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005 Nov;46(11):2347-55. Epub 2005 Sep 8
- 2) Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Apr;6(4):447-70. Review
- 3) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1784-92. Review.
- 4) Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K. Visfatin concentration in Asian Indians is correlated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Nov;65(5):667-72
- 5) Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006 Jun;55(6):1537-45. Review.
- 6) Deprès JP, Lamieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444:881-887 Review
- 7) Hoffner SM. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: Do we have all the answers? *Am J Med* 2007; 120:S10-S17. Review