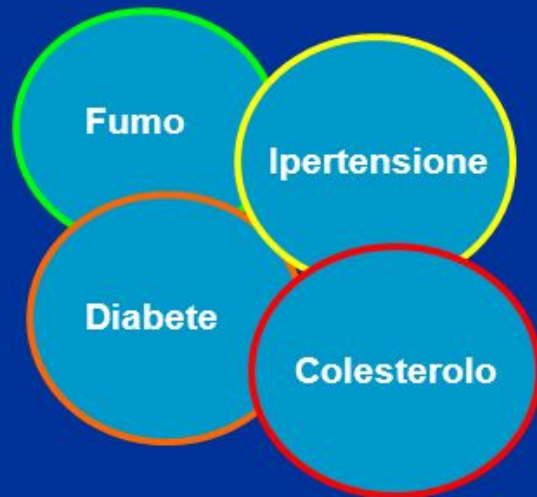




# DAL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE AL RISCHIO CARDIOMETABOLICO

## 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 a chi poteva depositare maggiori quantità di nutrienti ed energia nell'organismo 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

I meccanismi neuro-umorali implicati si suddividono in:

- 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 e 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 inibendo la produzione di TNF- $\alpha$  da parte dei macrofagi e riducendo la aterosclerosi.
- **I livelli di adiponectina sono ridotti nei pz obesi e in pz con T2DM e sindrome metabolica**
- Nei pazienti obesi si insatura anche una condizione di adiponectina-resistenza

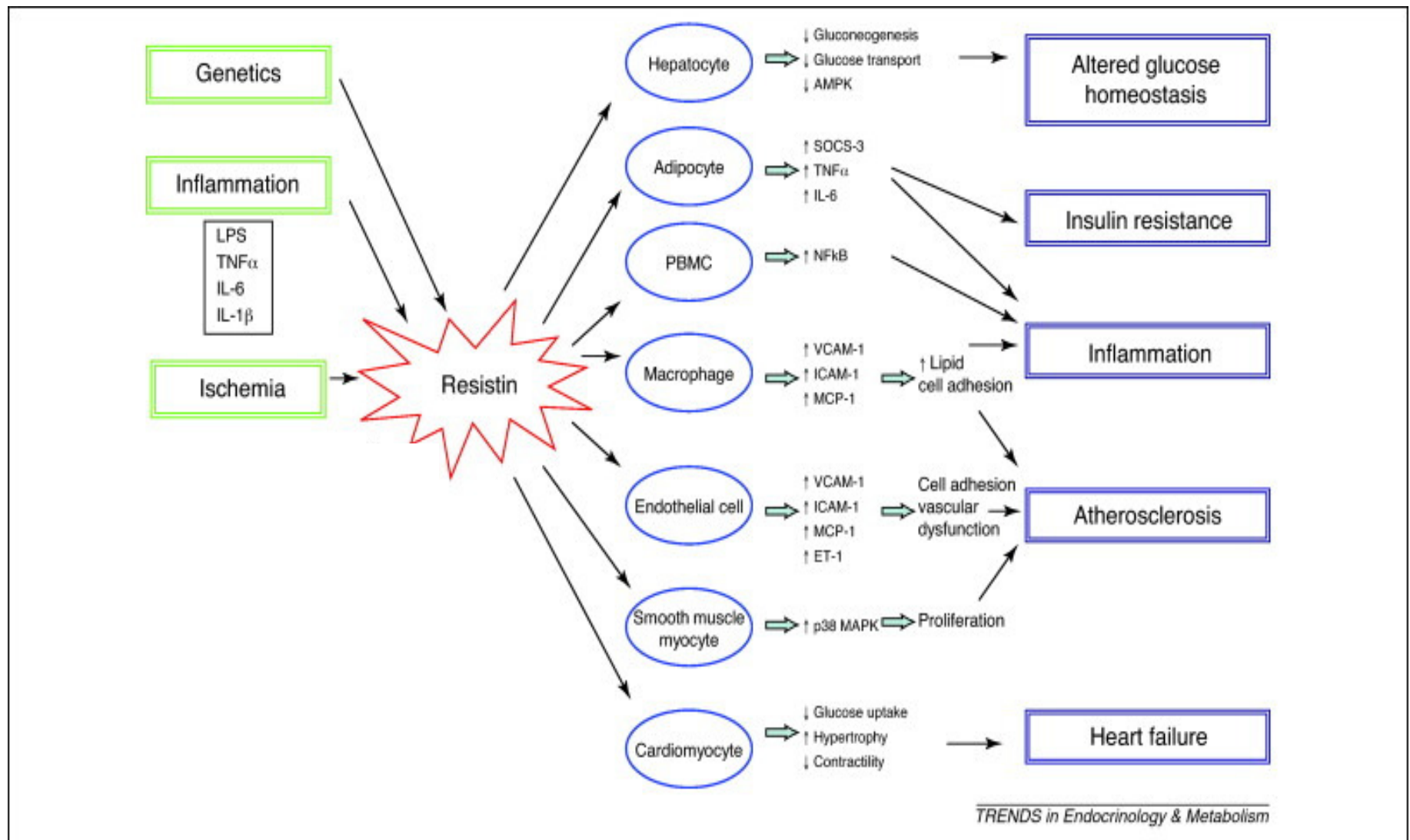
Adv Exp Med Biol 2017;960:415-441.

**Adiponectin-Resistance in Obesity**

Engin A

# Resistina

- Polipeptide di 12,5 kDa prodotto del gene RETN.
- Rilasciata principalmente dal tessuto adiposo
- Nel tessuto adiposo infiammato di soggetti obesi anche i **macrofagi rilasciano notevoli quantità di resistina.**
- Livelli più elevati in pz obesi
- Altri studi hanno evidenziato uno **stretto collegamento tra resistina e fenomeni infiammatori → 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.

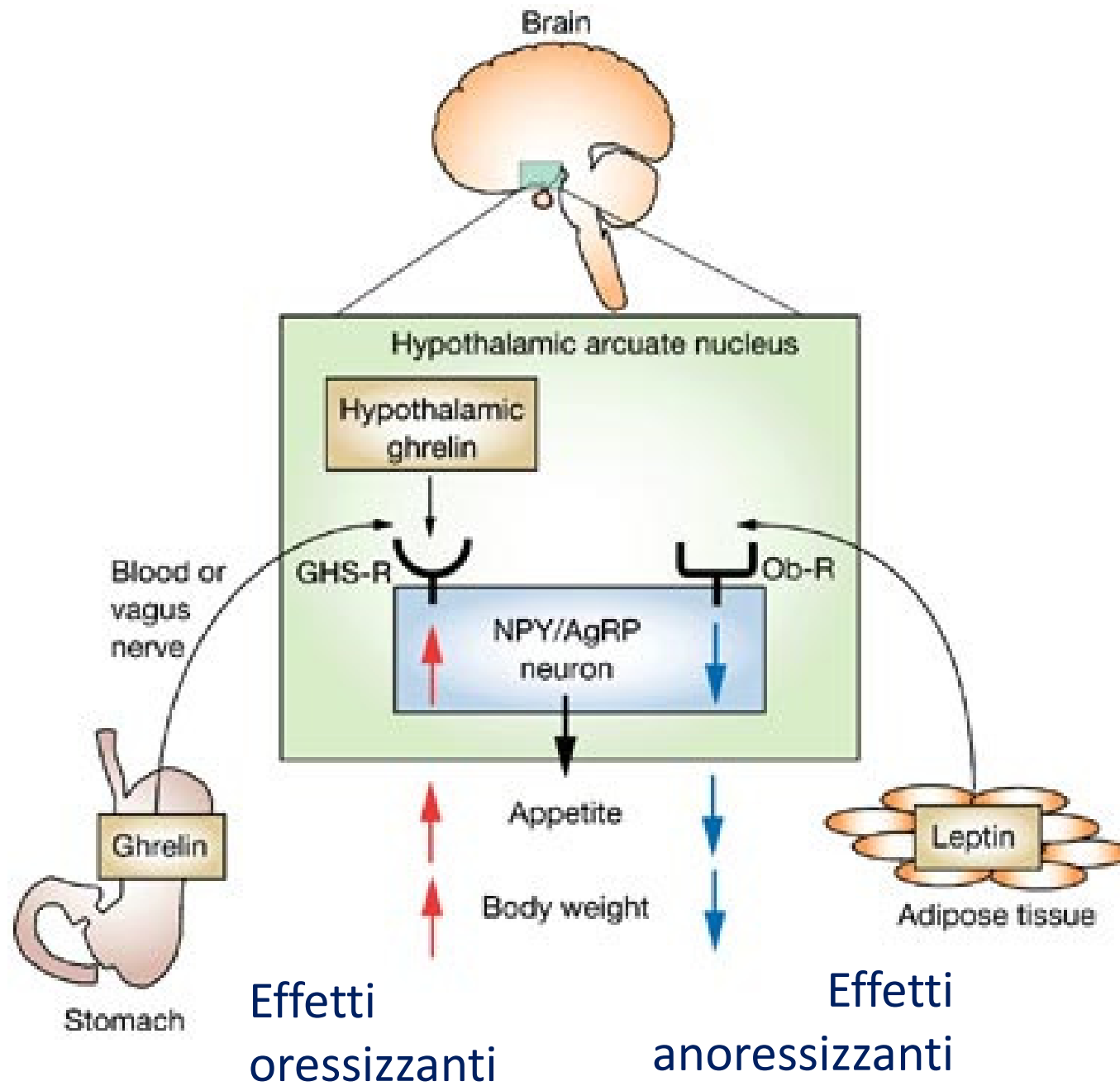


Potential effect of resistin on human diseases. Resistin is upregulated in response to genetic signals and various stimuli. In studies on both human and animals, resistin might act on multiple cell types to promote inflammation, insulin resistance and cardiac pathology. LPS, lipopolysaccharide; IL-1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

# 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.**
- Negli individui obesi la soppressione post-prandiale di grelina è ridotta.





## **PYY e amilina**

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

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

→ Possibile loro utilizzo nella terapia anti-obesità?

# 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

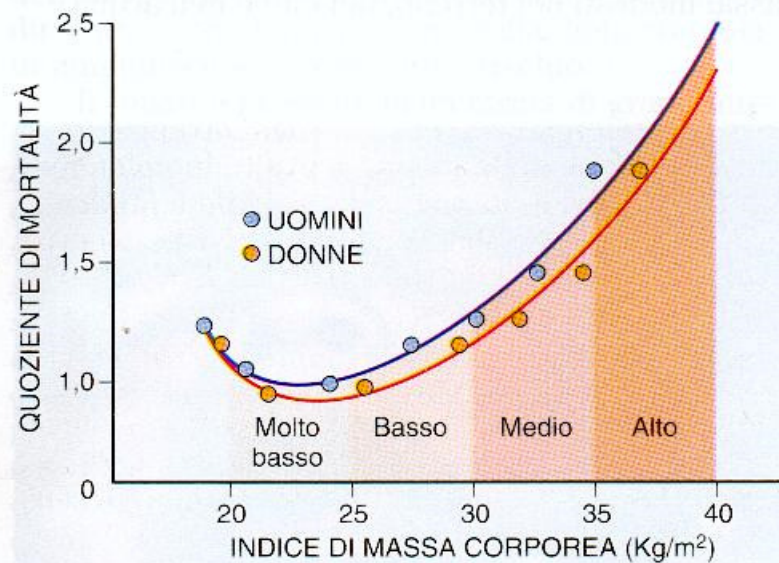
# L'obesità

- L'eccesso di energia è immagazzinato come lipidi (trigliceridi) prevalentemente nel tessuto adiposo bianco (WAT) 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.

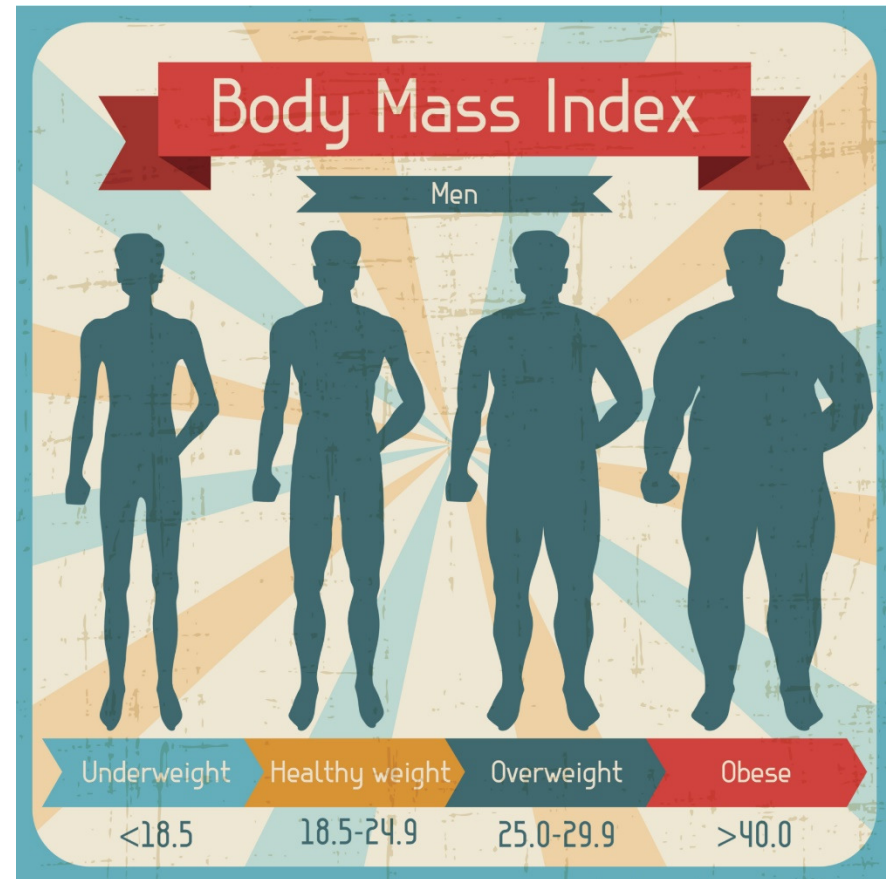
# L'obesità

- Il parametro principalmente utilizzato per misurare le variazioni di peso é 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.**



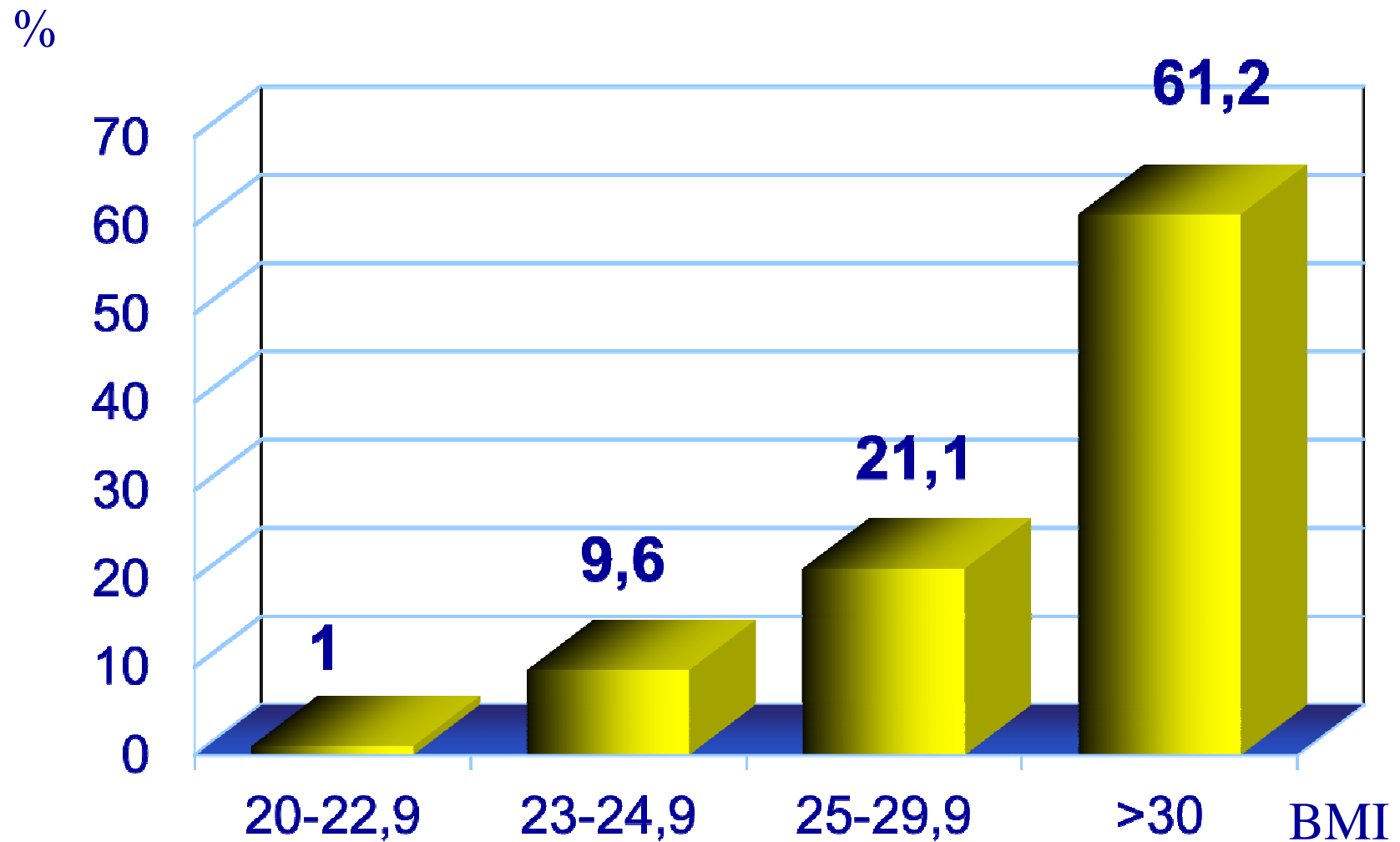


**Figura 10-32.** Quozienti di mortalità di uomini e donne con differenti livelli di indice di massa corporea. (Dati tratti da Lew EA, Garfinkel L: Variations in mortality by weight among 750 000 men and women. J Chronic Dis 32:563, 1979.)



**BMI > 30 = obesità**

## Percentuale di rischio di T2DM per categorie di BMI





## **Obesità: deficit di mediatori?**

**Ipotesi: l'obesità è dovuta a deficit genetici**

In realtà un deficit genetico di leptina è estremamente raro.

I soggetti obesi presentano in realtà aumento dell'ormone.

## **Obesità: squilibrio tra mediatori?**

- **Disfunzioni anche lievi del lipòstato interno 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

# Tessuto adiposo viscerale: fonte di ormoni e citochine



# Effetti del grasso viscerale

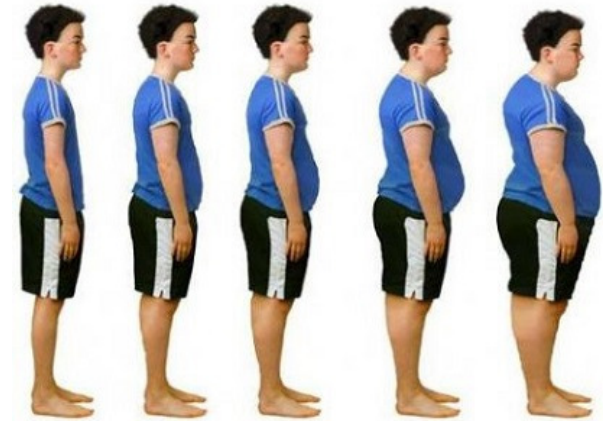
1. produzione **adipo-citochine pro-infiammatorie** che possono contribuire alla **aterosclerosi**
2. Secrezione di acidi grassi liberi (free fatty acids **FFA/** not esterified fatty acids **NEFA**) e **citochine (resistina)** che riducono la sensibilità periferica all'insulina contribuendo così alla **insulino-resistenza (IR)** dei pazienti obesi → insorgenza di T2DM
3. **Conversione degli androgeni ad estrogeni** (principale fonte di estrogeni nelle donne in menopausa): **correlazione tra obesità, secrezione di estrogeni e carcinoma dell'endometrio e della mammella.**

# Patologie associate all'obesità

- **Insulino-resistenza (IR) e T2DM**
- **Iperlipidemia:** da squilibri nutrizionali
- **Patologie epatiche:** NASH (steato-epatite non alcolica)
- **Calcolosi biliare:** eccesso di colesterolo
- **Ipertensione:** per aumento della gittata cardiaca e delle resistenze periferiche
- **Aterosclerosi:** ipertensione, iperlipidemia, disfunzione endoteliale
- **Cardiopatie:** ipertrofia cardiaca e coronaropatia ischemica
- **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

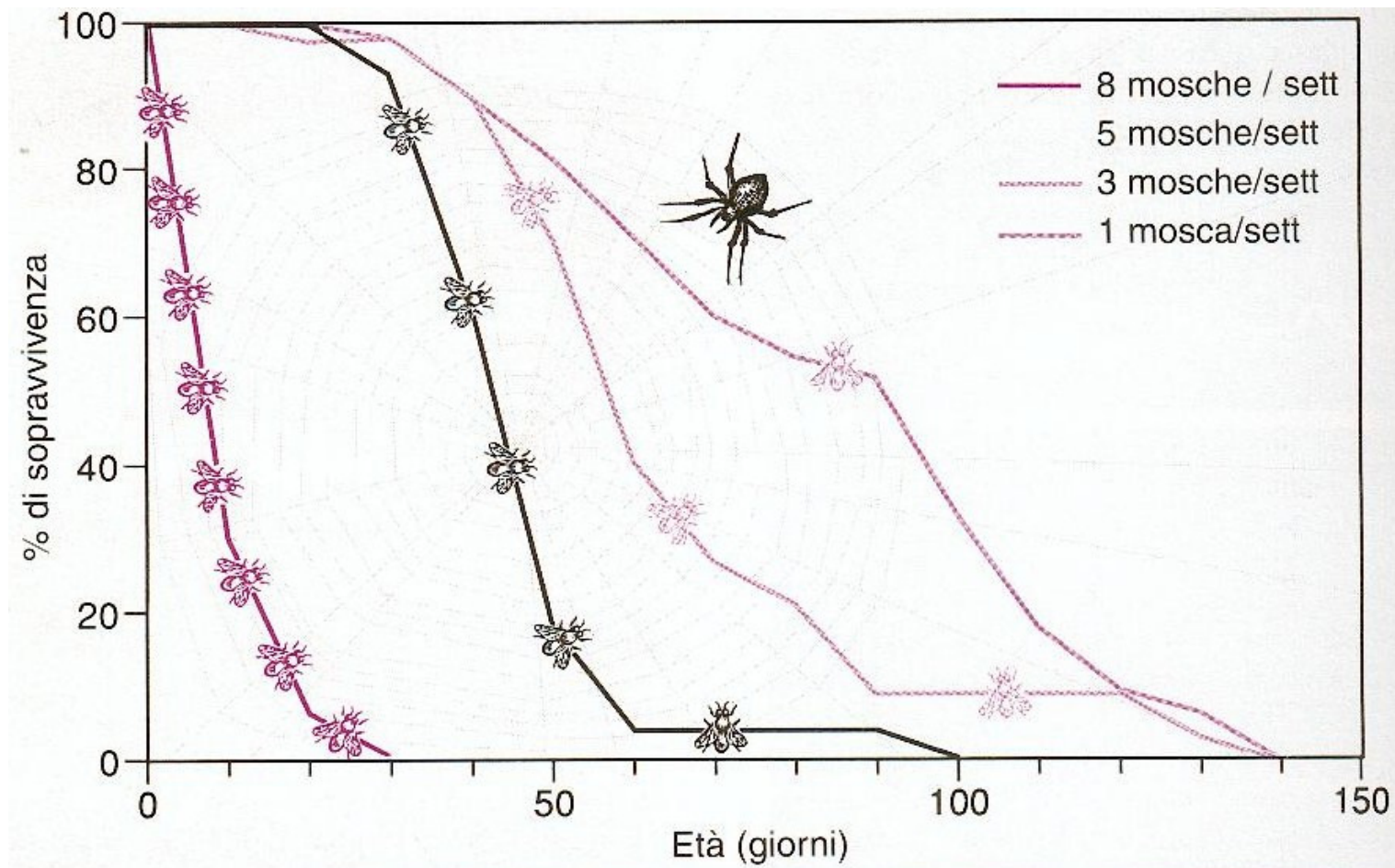


# Sindrome metabolica

- Sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di **almeno tre** delle seguenti condizioni:
  - **Pressione arteriosa** superiore a 85/120 mmHg.
  - **Trigliceridi plasmatici** superiori a 200 mg/dl.
  - Colesterolo **HDL** inferiore a 50 mg/dl nella donna e inferiore a 40 mg/dl nell'uomo.
  - **Glicemia** a digiuno superiore a 110 mg/dl.
  - **Circonferenza addominale** superiore a 88 cm per le donne e 102 per gli uomini.
- La sindrome metabolica è associata a T2DM e ad aumentato rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare (CVD) su base aterosclerotica.



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



J Clin Invest 2015 Jan;125(1):85-93. doi: 10.1172/JCI73946. Epub 2015 Jan 2.

**Essential role for autophagy in life span extension.**

Madeo F, Zimmermann A, Maiuri MC, Kroemer G

**Abstract**

**Life and health span can be prolonged by caloric limitation** or by pharmacologic agents that mimic the effects of caloric restriction. Both starvation and the genetic inactivation of nutrient signaling converge on the **induction of autophagy**, a cytoplasmic recycling process that counteracts the age-associated accumulation of damaged organelles and proteins as it improves the metabolic fitness of cells. Here we review experimental findings indicating that inhibition of the major nutrient and growth-related signaling pathways as well as the upregulation of anti-aging pathways mediate life span extension via the induction of autophagy. Furthermore, we discuss mounting evidence suggesting that autophagy is not only necessary but, at least in some cases, also sufficient for increasing longevity.