

Il tessuto adiposo viscerale: fisiopatologia e modulazione farmacologica

Luigi Laviola, Angelo Cignarelli, Anna Leonardini, Sebastio Perrini, Francesco Giorgino

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi, Bari

Adiposità viscerale e rischio cardiometabolico

Il tessuto adiposo, costituito da cellule piene di trigliceridi (gli adipociti), circondate da uno stroma di fibre connettivali, matrice intercellulare, fibroblasti, cellule del sistema immune e vasi sanguigni, rappresenta il principale sito di deposito di energia nell'organismo. Il ruolo primario degli adipociti è quello di immagazzinare trigliceridi durante i periodi di disponibilità calorica e di mobilizzare tali riserve, sotto forma di acidi grassi, in base alle necessità energetiche. A tale scopo, gli adipociti differenziati sono forniti di un corredo altamente specializzato di enzimi, proteine regolatorie e strutture cellulari necessarie per la lipolisi e la lipogenesi. Il tessuto adiposo, inoltre, ha la capacità di produrre molecole di tipo ormonale, chiamate adipocitochine o adipochine, in grado di regolare l'attività di cellule e tessuti dell'intero organismo. Gli ormoni prodotti dal tessuto adiposo hanno in primo luogo la funzione di modulare il metabolismo e il processo di differenziazione degli adipociti stessi (si parla in questo caso di azione autocrina e/o paracrina). Alcune molecole prodotte dagli adipociti, inoltre, vengono secrete nel circolo ematico e regolano l'attività biologica di cellule a distanza (attività endocrina propriamente detta). L'azione endocrina del tessuto adiposo si esplica su numerosi organi - quali il sistema nervoso centrale, il pancreas, il fegato, il tessuto muscolare scheletrico, i reni, l'endotelio, il sistema immunitario - e contribuisce così in maniera complessa alla regolazione omeostatica del bilancio energetico, della sensibilità insulinica e della funzione vascolo-endoteliale

Alterazioni del differenziamento, del metabolismo e

della funzione endocrina degli adipociti, che si realizzano in condizioni di eccesso (obesità) o di alterata distribuzione (adiposità viscerale, lipodistrofie) del tessuto adiposo, sono associate a insulino-resistenza a livello cellulare e dell'intero organismo. L'eccesso di tessuto adiposo, inoltre, è stato associato con un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2, aterosclerosi e malattie cardiovascolari (1). In effetti, numerosi studi epidemiologici suggeriscono che non è tanto l'eccesso di grasso come tale, quanto l'accumulo di tessuto adiposo addomino-viscerale il fattore determinante per le conseguenze negative dell'obesità (2). Ad esempio, è stato osservato che soggetti obesi con accumulo di grasso viscerale relativamente scarso presentano tolleranza glucidica paragonabile ai soggetti di controllo non obesi, mentre soggetti con consistente obesità viscerale mostrano una risposta glicemica ed insulinemica al carico orale di glucosio significativamente più alta rispetto agli obesi con minor grado di obesità viscerale e ai controlli non obesi (3). Per converso, la perdita di peso migliora la sensibilità all'insulina, soprattutto se correla con una riduzione significativa dell'accumulo di tessuto adiposo viscerale rispetto al sottocutaneo (4). Inoltre, è stato dimostrato nell'uomo come la rimozione chirurgica del tessuto adiposo omentale, abbinata al *banding* gastrico, sia in grado di migliorare in maniera significativa e a lungo termine il profilo glicemico e insulinemico di pazienti obesi rispetto a pazienti sottoposti esclusivamente alla chirurgia bariatrica (5). Al contrario, la rimozione chirurgica del tessuto adiposo sottocutaneo addominale effettuata mediante liposuzione non migliora sensibilmente le anomalie metaboliche associate all'obesità (6). La relazione tra obesità viscerale e insulino-resistenza

è stato confermata in modelli sperimentali animali: in topi obesi, ad esempio, l'asportazione chirurgica del tessuto adiposo viscerale ha indotto un marcato miglioramento della sensibilità epatica all'insulina e un decremento dell'insulinemia (7).

I meccanismi fisiopatologici alla base della associazione tra adiposità viscerale, alterazioni metaboliche e fattori di rischio cardiovascolare, clinicamente definita sindrome metabolica, non sono stati ancora completamente chiariti. Si ritiene, sulla base di una serie di evidenze cliniche e sperimentali, che la patogenesi di questa condizione risieda nella disfunzione dell'adipocita viscerale, cioè nella alterazione delle caratteristiche metaboliche e della attività di secrezione di adipochine delle cellule adipose localizzate nella cavità addominale, cui conseguono deterioramento della sensibilità insulinica, disfunzione endoteliale e aumentato rischio aterosclerotico.

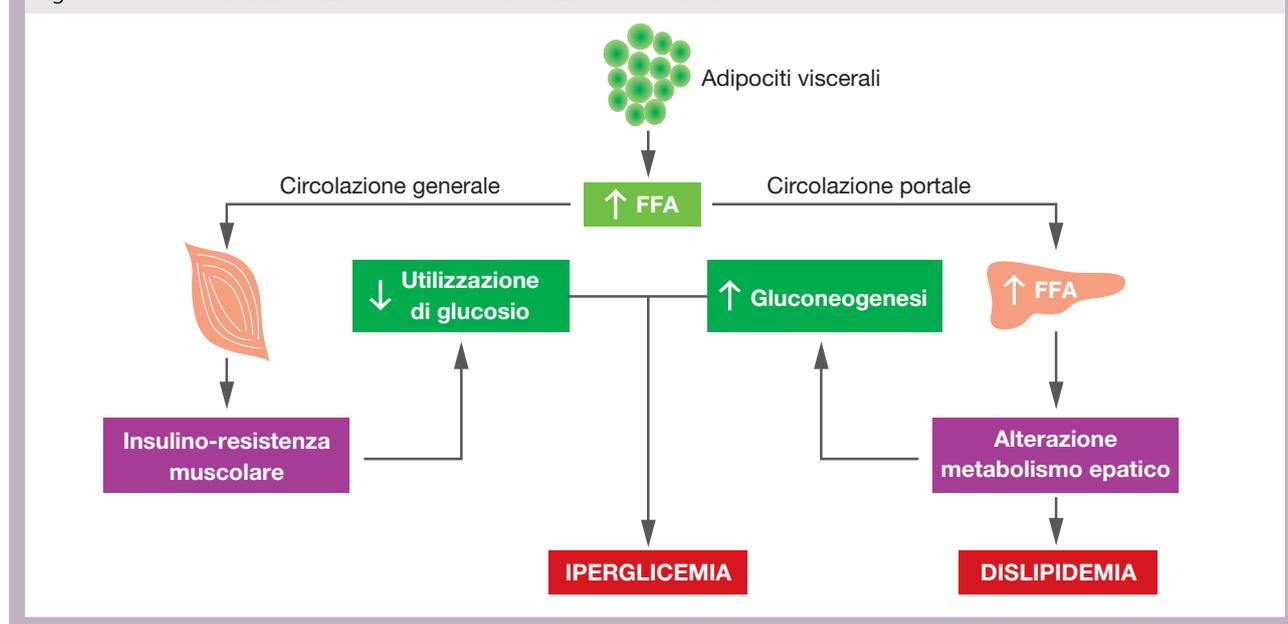
Alterazioni metaboliche

È noto che il grasso viscerale presenta caratteristiche morfologiche e funzionali diverse rispetto a quello sottocutaneo (Tabella 1). Ad esempio, in alcuni studi è stato osservato che gli adipociti viscerali sono media-

mente più piccoli di quelli sottocutanei (8), sebbene in altri studi le dimensioni dei due tipi di cellule sono stati descritti come sostanzialmente uguali (13, 17). Certamente gli adipociti viscerali risultano essere più attivi da un punto di vista metabolico rispetto a quelli sottocutanei e questa caratteristica è stata attribuita alla più ricca irrorazione sanguigna e alla maggiore attività dei recettori β -adrenergici che mediano gli effetti lipolitici delle catecolamine. In effetti, studi condotti con tecniche isotopiche nell'uomo, *in vivo*, hanno dimostrato che il tessuto adiposo addominale mostra un turn-over più rapido di trigliceridi rispetto al tessuto adiposo gluteo-femorale (18, 19). In studi condotti su adipociti isolati, è stato osservato che gli adipociti viscerali hanno una maggiore attività lipolitica in risposta alle catecolamine (20) e una minore sensibilità agli effetti antilipolitici degli agonisti dei recettori adrenergici α_2 (21) rispetto agli adipociti sottocutanei. In effetti, l'aumento della lipolisi dei trigliceridi di deposito con eccessiva liberazione di acidi grassi liberi (FFA) in circolo rappresenta un meccanismo importante attraverso cui il tessuto adiposo viscerale contribuisce all'aumentato rischio cardio-metabolico (Figura 1). Nei pazienti obesi, infatti, soprattutto in quelli con obesità viscerale, i livelli circolanti di FFA sono aumentati (22). Gli FFA prodotti dal grasso viscerale in eccesso

Tabella 1 Specificità biologica del tessuto adiposo viscerale (V) e sottocutaneo (SC) nell'uomo

Risposte biologiche	V	SC	Sistema sperimentale	Riferimenti bibliografici
Captazione basale di glucosio	↑		adipociti (<i>in vitro</i>)	8
Captazione di glucosio insulino-stimolata	↑		tessuto adiposo (<i>in vivo/in vitro</i>)	8, 9
Espressione di GLUT4 (mRNA/proteina)	↑		tessuto adiposo	8, 10, 11
Lipolisi indotta dalle catecolamine	↑		adipociti (<i>in vitro</i>)	12
Lipolisi inibita dall'insulina		↑	adipociti (<i>in vitro</i>)	13
Espressione di adiponectina	↑		adipociti (<i>in vitro</i>)	14
Espressione di PAI-1 (mRNA)	↑		tessuto adiposo	15
Espressione di leptina (mRNA)		↑	tessuto adiposo	16

Figura 1 **Aumentata liberazione di FFA e alterazioni metaboliche**

entrano nel circolo venoso portale e vengono così indirizzati direttamente al fegato dove modulano il metabolismo dei substrati stimolando la gluconeogenesi epatica e inibendo la captazione di glucosio da parte dell'epatocita (23). Gli alti livelli di FFA possono, inoltre, inibire la captazione epatica dell'insulina, aggravando così l'iperinsulinemia periferica e l'insulino-resistenza (24). Inoltre, gli FFA non ossidati vengono esterificati a trigliceridi, contribuendo così da un lato alla steatosi epatica, dall'altro all'aumentata liberazione di *very low density lipoproteins* (VLDL) e dunque alla dislipidemia aterogena.

L'aumento degli FFA in circolo comporta, inoltre, l'accumulo ectopico di trigliceridi nei tessuti periferici (muscolo scheletrico, miocardio, cellule β -pancreatiche) con molteplici effetti negativi a livello metabolico (25). Nel muscolo scheletrico umano, l'aumento degli FFA plasmatici e dei lipidi intramiocellulari determina una riduzione dell'efficienza delle reazioni di segnale intracellulare dell'insulina (26) e della metabolizzazione del glucosio (27). L'aumento dei lipidi intramiocellulari, valutati mediante spettroscopia di risonanza magnetica, è associata a molteplici indicatori di ridotta azione insulinica (28). Inoltre, un maggior contenuto di lipidi nelle fibrocellule muscolari è stato dimostrato in soggetti insulino-resistenti, magri, parenti non diabetici di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, rispetto a un gruppo controllo insulino-sensibile (29, 30). L'eccesso di

FFA circolanti determina effetti negativi anche a livello delle cellule β -pancreatiche. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'esposizione prolungata delle cellule β agli FFA, specie quelli saturi, inibisce la secrezione insulinica indotta dal glucosio, riduce il contenuto insulinico cellulare e provoca un aumento dell'apoptosi, contribuendo così sia alla disfunzione qualitativa della β -cellula (perdita della fase precoce della secrezione), sia alla riduzione complessiva della massa β -cellulare (31).

Dunque, la disfunzione del metabolismo degli adipociti, evidente soprattutto nell'obesità viscerale, può rappresentare un'alterazione fisiopatologica critica per lo sviluppo di insulino-resistenza a livello epatico e muscolare e di disfunzione β -cellulare con il conseguente aumento del rischio metabolico.

Alterazioni della produzione di adipochine

Numerosi studi hanno recentemente identificato un profilo di espressione genica e/o proteica di adipochine differente nel tessuto adiposo localizzato in distretti anatomici diversi. Il tessuto adiposo viscerale, ad esempio, produce più angiotensinogeno, interleuchina-6 (IL-6) e attivatore dell'inibitore del plasminogeno (PAI-1), ma meno leptina rispetto al sottocutaneo; l'espressione genica dell'adiponectina è maggiore nel tessuto adipo-

so sottocutaneo ma questa adipochina viene secreta in maggiore quantità dal tessuto adiposo viscerale (32). Nelle condizioni cliniche caratterizzate da accumulo di tessuto adiposo viscerale, la perturbazione nella sintesi e secrezione delle adipochine può contribuire alla associazione tra adiposità viscerale, alterazioni metaboliche e aumentato rischio cardiovascolare.

La resistina è un'adipochina recentemente identificata, espressa e secreta dagli adipociti, che risulta aumentata nel topo con obesità genetica e indotta dalla dieta. La neutralizzazione dell'azione della resistina in topi obesi e insulino-resistenti è associata al miglioramento della iperglicemia e della sensibilità all'insulina esogena (33, 34). Nell'uomo, tuttavia, la resistina è prodotta principalmente da monociti/macrofagi del sangue periferico (35). Inoltre, i livelli circolanti e l'espressione genica dell'adipochina non correlano in maniera significativa con l'insulino-sensibilità o l'indice di massa corporea (BMI) (36-38) e questo ha posto in discussione il potenziale contributo della resistina alla patogenesi dell'insulino-resistenza nell'uomo. È possibile, d'altra parte, che l'effetto della resistina si espliciti principalmente a livello paracrina, considerando che l'esposizione alla resistina determina una ridotta sensibilità all'azione dell'insulina in cellule muscolari (39, 40).

Anche la IL-6 viene prodotta in quantità maggiore dal tessuto adiposo viscerale rispetto al sottocutaneo (41) e correla positivamente con il BMI (42) e inversamente con la sensibilità all'insulina (43). La sua secrezione è aumentata negli adipociti dei soggetti obesi (44) e la sua concentrazione è significativamente più alta nel circolo portale rispetto alla circolazione generale (45), suggerendo un contributo della IL-6 prodotta nel compartimento adiposo viscerale alle alterazioni metaboliche epatiche e sistemiche.

L'adiponectina (Acrp30, AdipoQ, apM1, GBP28) è una proteina sintetizzata esclusivamente dagli adipociti i cui livelli plasmatici correlano con l'insulino-sensibilità e sono in relazione inversa con gli indici di insulino-resistenza, quali insulinemia a digiuno, BMI, quantità di grasso corporeo (46, 47). In effetti, l'adiponectina plasmatica è ridotta nell'obesità e nel diabete, particolarmente in pazienti diabetici con macroangiopatia (48). Inoltre, la somministrazione dell'ormone nell'animale sperimentale migliora l'insulino-resistenza e riduce i livelli di glucosio, FFA e trigliceridi. Gli effetti dell'adiponectina si realizzano attraverso l'attivazione dell'enzima intracellulare AMP chinasi con conseguente stimolo alla β -ossidazione degli acidi grassi,

riduzione dei livelli di FFA circolanti e riduzione del deposito ectopico di trigliceridi nei tessuti periferici (muscolo scheletrico, fegato, pancreas) (49). Inoltre, l'adiponectina è in grado di inibire una serie di processi connessi alla formazione della placca aterosclerotica (50). La ridotta secrezione di adiponectina, con la conseguente disregolazione dei suoi effetti protettivi, è una caratteristica dell'adiposità viscerale e sembra costituire un momento fisiopatologico importante nella genesi dell'insulino-resistenza.

La visfatina è una proteina prodotta e secreta soprattutto dal tessuto adiposo la cui espressione tissutale - così come i livelli plasmatici - appare correlata positivamente con il grado di obesità (51, 52). In particolare, la concentrazione plasmatica di visfatina correla con la massa grassa intra-addominale, ma non con quella sottocutanea. La sua espressione, inoltre, è modulata da citochine che promuovono insulino-resistenza come l'IL-6 (53). La visfatina eserciterebbe i suoi effetti metabolici a diversi livelli. È stato suggerito, infatti, che questa molecola contribuisce alla regolazione della differenziazione del tessuto adiposo attraverso la sua azione proadipogenica e lipogenica, agendo prevalentemente sul grasso viscerale. In condizioni sperimentali è stato osservato che la visfatina condivide molti degli effetti promossi dall'insulina; tuttavia, il suo ruolo nell'obesità umana è ancora da chiarire.

Azione insulinica nel tessuto adiposo viscerale

Nel modello tradizionalmente accettato, il grasso viscerale è stato considerato un tessuto intrinsecamente insulino-resistente; in particolare, la ridotta inibizione della lipolisi indotta dall'insulina, evidenziata in adipociti viscerali umani isolati (11), sarebbe alla base dell'aumentato flusso di FFA nel circolo portale e del conseguente peggioramento dell'insulino-sensibilità epatica e sistemica. Questa ipotesi è stata supportata dalla osservazione di una ridotta efficienza di attivazione delle tappe prossimali del segnale insulinico (fosforilazione in tirosina del recettore insulinico e del suo substrato IRS-1, attivazione dell'enzima PI-3-chinasi) in adipociti viscerali umani isolati, rispetto ad adipociti sottocutanei (13). Tuttavia, va sottolineato che le evidenze sperimentali su cui si basa l'ipotesi descritta sono state ottenute in adipociti isolati da soggetti con un range di BMI molto ampio, isolati dal tessuto di origi-

ne e incubati *in vitro* con dosi farmacologiche di agonisti ormonali, quali insulina o catecolamine (13). Più recentemente, è stato messo a punto un protocollo sperimentale differente in cui l'attivazione del segnale insulinico è stata valutata *in vivo* in biopsie di tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo ottenute da soggetti non obesi, non diabetici, utilizzando come stimolo insulina rapida alla dose di 0,1 U/kg e.v, cioè una dose comunemente utilizzata per la valutazione clinica della sensibilità insulinica nell'uomo (17). In queste condizioni, è stato possibile dimostrare che l'attivazione del segnale dell'insulina può essere evidenziata nel tessuto adiposo umano, *in vivo*, in risposta a una stimolazione insulinica fisiologica. Inoltre, il profilo di attivazione delle principali vie di segnale intracellulare dell'insulina, cioè la via di PI-3-chinasi/Akt (che media risposte di tipo metabolico e anti-apoptotico) e la via di Erk (collegata a risposte proliferative e differenziative) risulta differente nel grasso viscerale rispetto al sottocutaneo: il deposito viscerale mostra una risposta all'insulina più rapida e intensa, ma più transitoria, mentre il tessuto sottocutaneo è caratterizzato da una attivazione più graduale, ma più prolungata nel tempo (17). In linea con questi dati, è stato recentemente dimostrato che la captazione del glucosio indotta dall'insulina è maggiore in adipociti umani viscerali rispetto ad adipociti sottocutanei, *in vitro*, (8) e nel tessuto adiposo viscerale rispetto al sottocutaneo, *in vivo*, in soggetti normali in cui il metabolismo glucidico distrettuale è stato analizzato mediante PET associata a infusione di traccianti radioattivi (9). Pertanto, in condizioni normali, il tessuto adiposo viscerale non sembra essere insulino-resistente e la specifica modalità di risposta allo stimolo insulinico può contribuire a spiegare le peculiari caratteristiche funzionali del grasso viscerale. D'altra parte, in condizioni patologiche, si può ipotizzare che fattori genetici e/o ambientali possano indurre una disregolazione dell'azione insulinica preferenzialmente nel tessuto adiposo viscerale e che questo meccanismo contribuisca alla patogenesi della disfunzione adipocitaria e del conseguente aumentato rischio cardio-metabolico.

Effetti dell'intervento farmacologico sul tessuto adiposo viscerale

È stato già ricordato che la riduzione chirurgica del tessuto adiposo viscerale, nell'animale sperimentale e nel-

l'uomo, si associa al miglioramento dell'omeostasi energetica e alla diminuzione del rischio cardio-metabolico. La possibilità di utilizzare farmaci in grado di incidere sulla disfunzione del tessuto adiposo viscerale rappresenta evidentemente una prospettiva terapeutica di grande interesse. In questo capitolo verranno riassunti i risultati di studi clinici recentemente pubblicati in cui sono state registrate le variazioni della distribuzione del tessuto adiposo in soggetti trattati con farmaci proposti per la terapia della sindrome metabolica e delle alterazioni fisiopatologiche ad essa correlate (metformina, tiazolidinedioni, rimonabant).

Metformina. La metformina è un farmaco insulino-sensibilizzante che agisce migliorando l'azione insulinica principalmente a livello epatico ed è considerato il farmaco di prima scelta nel paziente diabetico sovrappeso o obeso. L'uso della metformina è associato in genere a riduzione ponderale; solo alcuni studi, tuttavia, hanno considerato il potenziale effetto di questo farmaco sul grasso viscerale. In uno studio in doppio cieco, è stato indagato l'effetto della metformina rispetto al placebo sui parametri antropometrici e sulla distribuzione del grasso addominale, valutata mediante tomografia assiale computerizzata (TAC), in 20 pazienti affette da policistosi ovarica (PCOS) e obesità viscerale e 20 controlli (54). Il rapporto vita/fianchi appariva ridotto indipendentemente dal trattamento farmacologico, probabilmente quale effetto della terapia dietetica concomitante. Il trattamento con metformina, inoltre, appariva associato alla riduzione sia del tessuto adiposo sottocutaneo, sia di quello viscerale in maniera lievemente maggiore rispetto al placebo. Un altro studio randomizzato, controllato, in doppio cieco verso placebo, ha valutato gli effetti della metformina su parametri antropometrici e sulla distribuzione del tessuto adiposo in una coorte di 28 adolescenti trattati per 6 mesi (55). I soggetti trattati con metformina hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore rispetto al placebo della circonferenza addominale dovuta, però, pressoché esclusivamente alla riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo addominale, valutato mediante TAC. Dunque la metformina, pur determinando effetti benefici sul compenso metabolico e una certa riduzione ponderale, non sembra agire in maniera significativa a livello del grasso viscerale. Queste osservazioni, che derivano da studi limitati per numerosità del campione, sono state recentemente confermate dall'analisi dei pazienti reclutati nel *Diabetes Prevention Program* (DPP), lo studio di

intervento che ha dimostrato che la metformina, e ancor più la modifica dello stile di vita, permettono di ridurre l'incidenza o ritardare la comparsa del diabete in soggetti ad alto rischio (56). In circa 800 degli oltre 1000 soggetti reclutati, ugualmente distribuiti nei tre gruppi di intervento (stile di vita, metformina, placebo), sono state valutate le caratteristiche antropometriche e la distribuzione del grasso addominale mediante TAC all'inizio dello studio e dopo un anno. Nei pazienti sottoposti al trattamento intensivo per la modifica dello stile di vita si è osservato una riduzione del *waist* pari al 7% circa, una riduzione del 12% del tessuto adiposo sottocutaneo e del 20% del tessuto adiposo viscerale, a conferma dell'effetto estremamente benefico della modifica dello stile di vita sull'adiposità viscerale. Il trattamento con metformina, invece, ha determinato effetti molto più modesti sulla circonferenza addominale e sul grasso sottocutaneo (circa il 3% di riduzione per entrambi i parametri) e nessun effetto significativo sul tessuto adiposo viscerale (57). In linea con quanto fin qui osservato, risultano anche le osservazioni dello studio ADOPT condotto in pazienti affetti da diabete tipo 2 con l'obiettivo di confrontare gli effetti di metformina, glibenclamide e rosiglitazone (ciascuno utilizzato in monoterapia) sul deterioramento del controllo metabolico nel tempo. A distanza di 5 anni, il fallimento della monoterapia si è verificato nel 15% dei soggetti trattati con rosiglitazone, nel 21% di quelli trattati con metformina e nel 34% dei pazienti in terapia con glibenclamide (58). Nei diabetici trattati con metformina (circa 1450 all'inizio dello studio), diversamente dai soggetti in terapia con rosiglitazone o glibenclamide, si è osservata una riduzione ponderale significativa associata alla riduzione della circonferenza vita e – in maniera più marcata – della circonferenza dei fianchi (58). L'analisi di questi studi permette, dunque, di osservare che la metformina determina un calo ponderale associato a una riduzione generalizzata del tessuto adiposo soprattutto dal distretto sottocutaneo, mentre non sembra determinare effetti selettivi a livello del grasso viscerale.

Tiazolidinedioni. I tiazolidinedioni o glitazoni sono agonisti del fattore di trascrizione *peroxisomal proliferator activated receptors* (PPAR γ) e agiscono regolando la trascrizione di numerosi geni regolatori del differenziamento e del metabolismo degli adipociti. È noto che uno degli effetti collaterali più comuni della terapia con pioglitazone e rosiglitazone (gli unici glitazoni disponibili sul mercato) è l'incremento ponderale, pari

in media a 2-4 kg, che è spiegabile almeno in parte con l'effetto di stimolo alla proliferazione delle cellule adipose, tipico degli agonisti di PPAR γ . Tuttavia, è stato dimostrato nell'animale sperimentale che l'uso dei glitazoni si traduce in una modificazione qualitativa del tessuto adiposo con la comparsa di adipociti più piccoli, metabolicamente più attivi e dotati di un profilo di secrezione di adipochine più favorevole (aumento della secrezione di adiponectina) e nella relativa ridistribuzione del grasso dal compartimento viscerale a quello sottocutaneo (59). Da un punto di vista clinico, questo particolare meccanismo di azione si traduce nella riduzione dell'insulino-resistenza sistemica associata alla modificazione in senso favorevole del rapporto tra grasso viscerale e grasso sottocutaneo. Ad esempio, in un gruppo di 13 soggetti diabetici tipo 2 in sovrappeso, l'aggiunta di pioglitazone, alla dose di 45 mg/die per 16 settimane, ha determinato l'aumento del 15% circa dell'area del grasso sottocutaneo (misurata mediante TAC), la riduzione del 10% del tessuto adiposo viscerale e la riduzione del 25% del rapporto viscerale/sottocutaneo, associato ad un significativo miglioramento dei parametri di insulino-sensibilità e del metabolismo glucidico (60). In un altro studio, condotto in 39 soggetti obesi non diabetici, il trattamento con 45 mg/die di pioglitazone per 20 settimane ha determinato il miglioramento dell'insulino-sensibilità e la riduzione del rapporto vita/fianchi legato però soprattutto all'aumento del tessuto sottocutaneo nella regione gluteo-femorale, senza effetti di rilievo sul grasso viscerale (61).

Gli effetti del rosiglitazone, l'altro farmaco agonista di PPAR γ attualmente in uso per la terapia del diabete, possono essere valutati in due studi recentemente pubblicati. Nello studio DREAM (*Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*) il rosiglitazone è stato impiegato, in soggetti con alterata glicemia a digiuno e/o alterata tolleranza ai carboidrati, per verificare la possibilità che il farmaco riduca il rischio di sviluppare la malattia diabetica in confronto al placebo. L'uso del rosiglitazone ha comportato una incidenza di nuovi casi di diabete più bassa del 60% rispetto ai controlli (62). Nei soggetti in studio non è stata valutata la distribuzione del grasso addominale mediante TAC; tuttavia, la valutazione del rapporto vita/fianchi permette di osservare che l'uso del rosiglitazone è associato a un modesto aumento del *waist*, non differente da quello ottenuto nel gruppo placebo e a un aumento statisticamente più

rilevante rispetto al placebo del grasso gluteo-femorale. Ne risulta una riduzione del rapporto *waist-to-hip* che esprime da un punto di vista antropometrico l'efficacia di questa classe di farmaci nel modulare in senso positivo la fisiologia della cellula adiposa e nel determinare una relativa ridistribuzione del tessuto adiposo a favore dei depositi sottocutanei, metabolicamente neutri o più favorevoli rispetto al grasso viscerale. Questa osservazione ha trovato una sostanziale conferma nello studio ADOPT, già ricordato, in cui nei circa 1450 soggetti in trattamento con il rosiglitazone si è osservato un aumento consensuale del giro vita e della circonferenza fianchi, talché il rapporto è rimasto sostanzialmente invariato (58).

Rimonabant. Il rimonabant rappresenta il primo esempio clinicamente utilizzato di una classe di farmaci che agiscono inibendo il recettore CB₁ dei cannabinoidi determinando così una serie di effetti regolatori sul bilancio energetico e sul metabolismo dei substrati. Infatti, questo farmaco agisce a livello dei centri regolatori del sistema nervoso centrale riducendo l'assunzione di cibo e a livello del muscolo e del fegato determinando aumento della captazione di glucosio e riduzione della lipogenesi rispettivamente. Infine, agisce sul tessuto adiposo riducendo in maniera specifica l'accumulo eccessivo di grasso viscerale, promuovendo la secrezione di adiponectina e migliorando la sensibilità all'insulina e il metabolismo lipidico (63, 64). L'efficacia clinica del rimonabant sui parametri antropometrici può essere valutata grazie alla recente pubblicazione dei risultati degli studi RIO (*Rimonabant In Obesity*), in doppio cieco contro placebo, in cui il farmaco è stato utilizzato per un periodo da 1 a 2 anni in soggetti sovrappeso o obesi (complessivamente circa 6600 pazienti reclutati) con una diversa origine geografica o una particolare costellazione di co-morbidità: RIO *North America*, RIO *Europe*, RIO *Lipids*, RIO *Diabetes*. L'analisi globale dei dati mostra un evidente effetto del rimonabant sulla riduzione ponderale pari a circa 8,5 kg rispetto al peso iniziale, significativamente maggiore rispetto al placebo (riduzione di 2,8 kg). Il calo ponderale è associato a miglioramento dei parametri metabolici con aumento del colesterolo HDL, riduzione dei trigliceridi, riduzione dell'emoglobina glicosilata nei pazienti con diabete e incremento dei livelli plasmatici di adiponectina (65-68). Per quanto riguarda i parametri antropometrici, l'uso del rimonabant si associa alla riduzione della circonferenza vita di circa 8,5 cm, significativamente maggiore rispetto a

quanto osservato nel gruppo placebo (3,9 cm). Inoltre, la riduzione del *waist* appare significativa e persistente per tutto il periodo di trattamento (fino a 2 anni). Il rimonabant, dunque, determina calo ponderale associato a uno specifico effetto di riduzione quantitativa e di miglioramento qualitativo della disfunzione del tessuto adiposo viscerale.

Conclusioni

L'accumulo eccessivo e la disfunzione del tessuto adiposo viscerale rappresentano un momento fisiopatologico essenziale nella genesi delle alterazioni metaboliche e dell'aumento dei fattori di rischio cardiovascolare, alla base delle patologie più diffuse oggi nel mondo. La conoscenza dei meccanismi di regolazione della biologia della cellula adiposa e la disponibilità di nuovi approcci terapeutici permetterà di sviluppare strategie di intervento sempre più efficaci e personalizzate.

Bibliografia

1. National Task Force on the prevention and treatment of obesity: Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 160: 898-904, 2000.
2. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: Need to focus on high risk abdominally obese patients. *Br Med J* 322: 716-720, 2001.
3. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 41: 826-834, 1992.
4. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, et al. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 48: 839-847, 1999.
5. Thorne A, Lonnqvist F, Aelman J, et al. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: Omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 193-199, 2002.
6. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 350: 2549-2557, 2004.
7. Barzilai N, She L, Liu BQ et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 48: 94-98, 1999.
8. Lundgren M, Buren J, Ruge T, et al. Glucocorticoids down-regulate glucose uptake capacity and insulin-signaling proteins in omental but not subcutaneous human adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2989-2997, 2004.
9. Virtanen KA, Lonnroth P, Parkkola R, et al. Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3902-3910, 2002.
10. Lefebvre AM, Laville M, Vega N, et al. Depot-specific differen-

- ces in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 47: 98–103, 1998.
11. Marette A, Mauriege P, Marcotte B, et al. Regional variation in adipose tissue insulin action and GLUT4 glucose transporter expression in severely obese premenopausal women. *Diabetologia* 40: 590–598, 1997.
 12. Van Harmelen V, Lonnqvist F, Thorne A, et al. Noradrenaline-induced lipolysis in isolated mesenteric, omental and subcutaneous adipocytes from obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 972–979, 1997.
 13. Zierath JR, Livingston JN, Thorne A, et al. Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: Relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia* 41: 1343–1354, 1998.
 14. Motoshima H, Wu X, Sinha MK et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: Effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5662–5667, 2002.
 15. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 2: 800–803, 1996.
 16. Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: Implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 46: 342–347, 1997.
 17. Laviola L, Perrini S, Cignarelli A, et al. Insulin signaling in human visceral and subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes* 55: 952–961, 2006.
 18. Martin ML, Jensen MD. Effects of body fat distribution on regional lipolysis in obesity. *J Clin Invest* 88: 609–613, 1991.
 19. Jensen MD. Lipolysis: Contribution from regional fat. *Annu Rev Nutr* 17: 127–139, 1997.
 20. Rebuffé-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Björntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism* 38: 453–458, 1989.
 21. Vikman HL, Savola JM, Raasmaja A, Ohisalo JJ. Alpha 2A-adrenergic regulation of cyclic AMP accumulation and lipolysis in human omental and subcutaneous adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20: 185–189, 1996.
 22. Rebuffé-Scrive M, Anderson B, Olbe L, Björntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism* 39: 1021–1025, 1990.
 23. Ferranini E, Barret EJ, Bevilacqua S, et al. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 72: 1737–1747, 1983.
 24. Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, et al. Splanchnic insulin metabolism in obesity: Influence of body fat distribution. *J Clin Invest* 78: 1648–1657, 1986.
 25. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 (Suppl. 4): S28–S32, 2000.
 26. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 54: 1640–1648, 2005.
 27. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 97: 2859–2865, 1996.
 28. Virkamäki A, Korshennikova E, Seppälä-Lindroos A, et al. Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle. *Diabetes* 50: 2337–2343, 2001.
 29. Jacob S, Machann J, Rett K, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 48: 1113–1119, 1999.
 30. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: A 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48: 1600–1606, 1999.
 31. Maedler K, Spinass GA, Dyntar D, et al. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. *Diabetes* 50: 69–76, 2001.
 32. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 34: 616–21, 2002.
 33. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409: 307–312, 2001.
 34. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 13: 18–23, 2002.
 35. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 1: e45, 2004.
 36. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 285: 561–564, 2001.
 37. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 50: 2199–2202, 2001.
 38. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 10: 1–5, 2002.
 39. Moon B, Kwan JJ, Duddy N, et al. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E106–E115, 2003.
 40. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, et al. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* 114: 224–231, 2004.
 41. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 847–850, 1998.
 42. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1313–1316, 1997.
 43. Kern PA, Ranganathan S, Li C, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E745–E751, 2001.
 44. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adi-

- pose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4196–4200, 1997.
45. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 56: 1010–1013, 2007.
 46. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 50: 1126–1133, 2001.
 47. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1930–1935, 2001.
 48. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1595–1599, 2000.
 49. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8: 1288–1295, 2002.
 50. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103: 1057–1063, 2001.
 51. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: The missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 11: 344–347, 2005.
 52. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, et al. Plasma Visfatin Concentrations and Fat Depot-Specific mRNA Expression in Humans. *Diabetes* 54: 2911–2916, 2005.
 53. Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289: E586–E590, 2005.
 54. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2767–2774, 2000.
 55. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: Improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2074–2080, 2006.
 56. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403, 2002.
 57. Diabetes Prevention Program Research Group. Body size and shape changes and the risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program (DPP). *Diabetes online* 30 marzo 2007.
 58. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427–2443, 2006.
 59. de Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K, et al. Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 50: 1863–1871, 2001.
 60. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2784–2791, 2002.
 61. Shadid S, Jensen MD. Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. *Diabetes Care* 26: 3148–3152, 2003.
 62. DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1096–1105, 2006.
 63. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 8: 585–589, 2005.
 64. Pagotto U, Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 365: 1363–1364, 2005.
 65. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 353: 2121–2134, 2005.
 66. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365: 1389–1397, 2005.
 67. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America: A randomized controlled trial. *JAMA* 295: 761–775, 2006.
 68. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: A randomized controlled study. *Lancet* 368: 1660–1672, 2006.

