

# Opinioni a confronto

A cura di Luigi Laviola

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

## Indice di massa corporea tra 25 e 35: fattore di rischio o malattia?

### Partecipanti

**Olga Vaccaro**

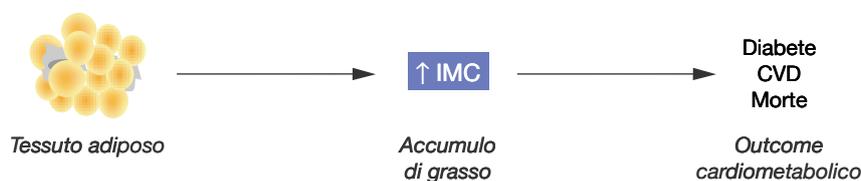
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

**Luigi Laviola, Sebastio Perrini**

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

La valutazione antropometrica della relazione tra peso e altezza si deve alla geniale intuizione di Lambert Adolphe Quetelet, scienziato belga vissuto nel 1800, grande appassionato di statistica. Infatti, alla ricerca di parametri che rappresentassero fedelmente le caratteristiche fisiche medie della popolazione, costui propose di correlare il peso all’altezza con una formula che applichiamo anche oggi e che fu definita allora Quetelet Index e – dal 1972 – body mass index (BMI) o indice di massa corporea (IMC). L’IMC è un indicatore semplice, universalmente impiegato per classificare gli individui in sottopeso, normopeso, sovrappeso o obesi e viene ritenuto un indice di accumulo di grasso. Ciò è particolarmente rilevante in quanto le condizioni di sovrappeso e di obesità interessano rispettivamente fino al 50% e al 20% circa della popolazione adulta in molti Paesi, tanto da essere considerate una nuova “epidemia”. Infatti, oltre ad essere un indicatore antropometrico, l’IMC è risultato un parametro associato a importanti conseguenze negative per la salute – quali diabete mellito tipo 2 e altre patologie metaboliche, malattie cardiovascolari – e alla mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (Figura 1). Qual è la relazione tra l’incremento ponderale – in particolare nella fascia intermedia (IMC tra 25 e 35) – e l’aumentato rischio cardio-metabolico? L’IMC superiore alla norma va inteso come un fattore di rischio o come l’indicatore fenotipico di una alterazione biologica intrinseca del tessuto adiposo che si traduce in anomalie metaboliche e patologie cardiovascolari?

Figura 1 L’IMC è un fattore di rischio o una malattia?



## L'indice di massa corporea è un fattore di rischio

🔊 Olga Vaccaro

Un fattore di rischio è una condizione (definiamola A) che aumenta significativamente il rischio di sviluppare un'altra condizione (definiamola B) e tra le due deve essere dimostrato un nesso di causalità e quindi devono essere soddisfatti i seguenti requisiti:

- nella cronologia degli eventi A deve precedere B
- deve essere verificabile una relazione dose-effetto, ossia all'aumentare di A aumenta proporzionalmente B
- deve essere documentabile un meccanismo biologicamente plausibile che spieghi l'associazione tra A e B
- la rimozione di A deve indurre la scomparsa o la significativa riduzione di B.

Avendo in mente queste premesse, cercheremo di rispondere ad alcuni quesiti relativi all'impatto del sovrappeso e dell'obesità di primo grado (i.e. IMC 25–35) su alcuni indicatori dello stato di salute.

### L'indice di massa corporea tra 25 e 35 si associa a una ridotta aspettativa di vita?

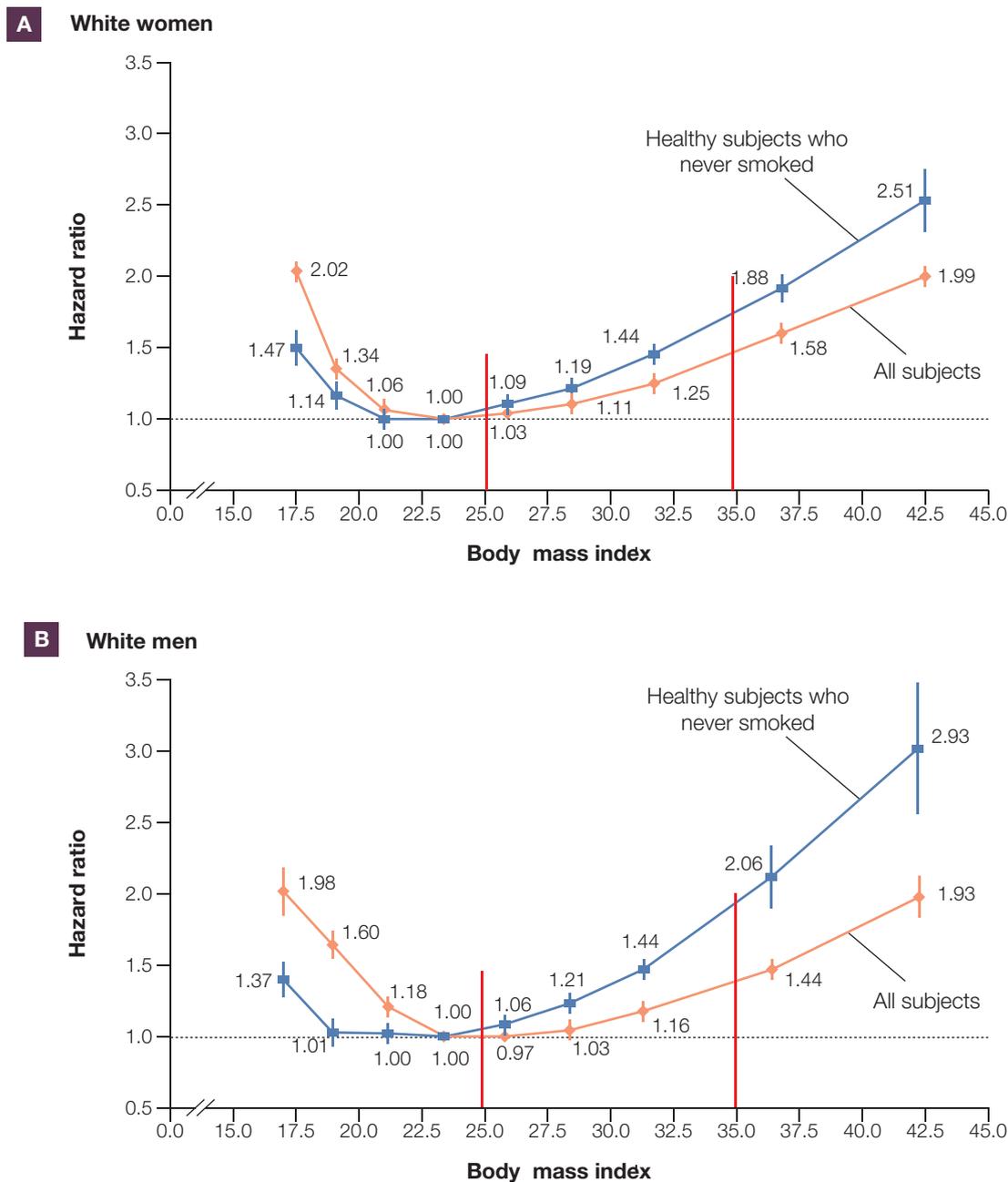
La maggior parte degli studi che hanno esplorato la relazione tra IMC e mortalità su campioni abbastanza numerosi e per periodi di tempo sufficientemente lunghi ha dimostrato una relazione che viene definita paradossa e che è ben descritta graficamente da una semiparabola o curva a J. In altre parole, il rischio di morte è significativamente elevato per le persone con IMC basso (al di sotto di 20), si riduce progressivamente con l'aumentare dell'IMC e raggiunge il nadir della curva intorno a valori di 24–26. Il tasso di mortalità ritorna poi a crescere significativamente e in maniera esponenziale con l'aumentare dell'IMC (1). Questa relazione si osserva sia negli uomini sia nelle donne (Figura 2).

L'elevata mortalità a bassi livelli di IMC viene in parte spiegata dal fatto che spesso un IMC basso è la conseguenza di malattie croniche o di abitudini di vita particolarmente poco salutari (tabagismo, uso di alcool o altre droghe), condizioni che sono di per sé associate a una ridotta aspettativa di vita. In effetti, correggendo per alcuni di questi fattori il fenomeno si attenua notevolmente, come si può osservare nella Figura 2. Occorre anche sottolineare che la relazione tra IMC e mortalità è molto influenzata dall'età e dalla presenza di co-morbidità. Infatti, nelle persone anziane al di sopra di 70 anni e nelle persone con gravi malattie croniche, come ad esempio l'insufficienza cardiaca o l'insufficienza renale, un IMC nel range del sovrappeso o moderata obesità è associato a una migliore sopravvivenza (Figura 3) (2, 3).

Tra le eventuali spiegazioni per questo dato molti autori hanno avanzato la possibilità che l'IMC sia un indice inadeguato a quantificare il grado di adiposità, particolarmente nelle persone anziane o con patologie croniche. L'IMC, infatti, è una misura integrata della massa grassa e della massa magra. In realtà, nelle persone anziane o con patologie croniche un IMC più elevato potrebbe essere indicatore di una massa muscolare meglio conservata, condizione associata a una prognosi migliore, mentre valori di IMC più bassi potrebbero essere rivelatori di una più marcata sarcopenia che, invece, si associa a una ridotta sopravvivenza. Inoltre, non bisogna dimenticare che spesso nelle persone anziane o ammalate un IMC basso è la conseguenza di una perdita di peso non intenzionale, ma legata proprio al cattivo stato di salute che, di per sé, si associa a una peggiore aspettativa di vita.

Evidentemente, questo è un elemento di confondimento che non è possibile correggere negli studi osservazionali. D'altra parte non ci sono studi di intervento che abbiano esplorato l'impatto della riduzione ponderale intenzionale sulla sopravvivenza in individui sani o con patologie. Studi controllati, ma non randomizzati, hanno dimostrato che i pazienti con grave obesità sottoposti a chirurgia bariatrica hanno un decremento ponderale maggiore e una migliore aspettativa di vita in confronto a pazienti trattati con terapia medica (4). Inoltre, in diverse specie animali, inclusi i primati, la restrizione calorica senza malnutrizione si associa a un IMC più basso, a un migliore stato generale di salute e a un aumento dell'aspettativa di vita (5). Nell'uomo questi studi sono difficili da eseguire; al

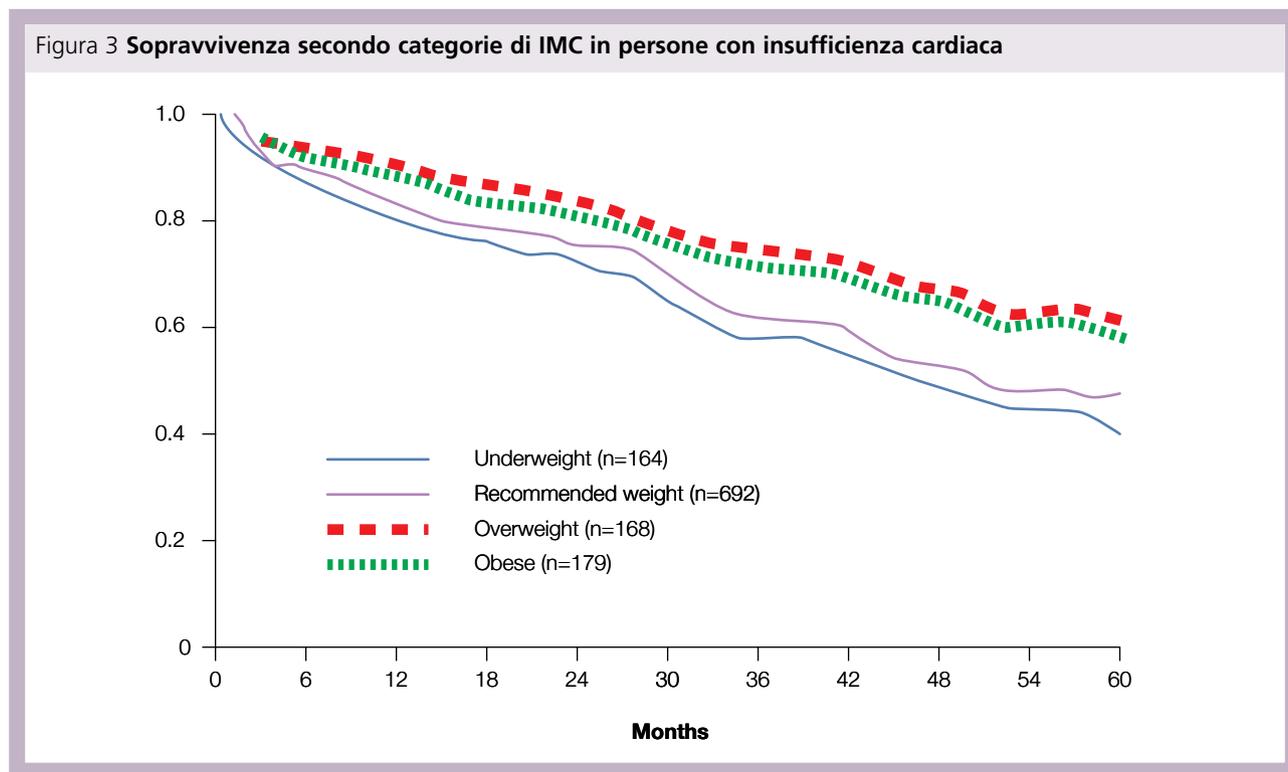
Figura 2 IMC e mortalità per tutte le cause. Dati di 1,46 milioni di persone



Mod. da (1)

momento non ci sono dati, ma è in corso un trial clinico randomizzato per valutare la sicurezza e gli effetti della restrizione calorica a lungo termine sulla salute umana (6).

Sulla base dei dati esistenti si può concludere che un IMC tra 25 e 35 è un fattore di rischio per mortalità nelle persone sotto i 70 anni e senza gravi patologie. Sebbene manchino chiare evidenze che la riduzione ponderale intenzionale in persone con IMC 25-30 migliori l'aspettativa di vita, tuttavia la prevenzione dell'obesità è una misura raccomandabile a livello sia individuale sia di popolazione.



Mod. da (3)

## L'indice di massa corporea tra 25 e 35 è un fattore di rischio per malattie cardiovascolari?

La letteratura sull'argomento è controversa, con studi che mostrano un significativo aumento di mortalità e morbidità per eventi cardiovascolari e studi che dimostrano un effetto protettivo. Le apparenti incongruenze sono legate alla variabilità in termini di durata del periodo di osservazione, età, prevalenza di co-morbidità (i.e. persone con pregresso infarto e/o insufficienza cardiaca) delle varie coorti esaminate. Uno dei pochi studi che ha tenuto conto dell'effetto confondente di alcuni di questi fattori (7) ha evidenziato che nei soggetti più giovani, osservati per un periodo di tempo abbastanza lungo, il sovrappeso si associa a un significativo aumento della mortalità per cardiopatia ischemica, indipendentemente dai maggiori fattori di rischio. Lo stesso non si riscontra nelle persone con età più avanzata nelle quali, invece, il sovrappeso non è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente (Tabella 1). Questi dati sono in linea con i risultati di uno studio molto recente (8) che ha dimostrato come il sovrappeso e l'obesità lieve insorti in età giovanile e mantenuti in età adulta sono associati a una aumentata incidenza di cardiopatia ischemica molto più elevata rispetto a quella delle persone che sviluppano il sovrappeso in età adulta oppure che sono sovrappeso da bambini/adolescenti ma in età adulta ritornano a un peso normale (Figura 3). I dati sottolineano l'importanza della durata dell'obesità e spiegano anche perché l'IMC, ad esempio, non sia tra i fattori considerati nelle carte del rischio cardiovascolare. Gli algoritmi per il calcolo, infatti, predicono il rischio di eventi a cinque o a dieci anni, un periodo troppo breve perché il rischio associato al sovrappeso si possa manifestare. Per questa ragione i fattori più fortemente predittivi sono l'età, i lipidi e la pressione arteriosa, mentre l'effetto indipendente del sovrappeso non si evidenzia (9).

Un altro elemento di confusione è il fatto che, come si è detto precedentemente, l'IMC misura sia la massa grassa sia la massa magra, quindi persone con lo stesso IMC possono avere un grado di adiposità molto diverso e, soprat-

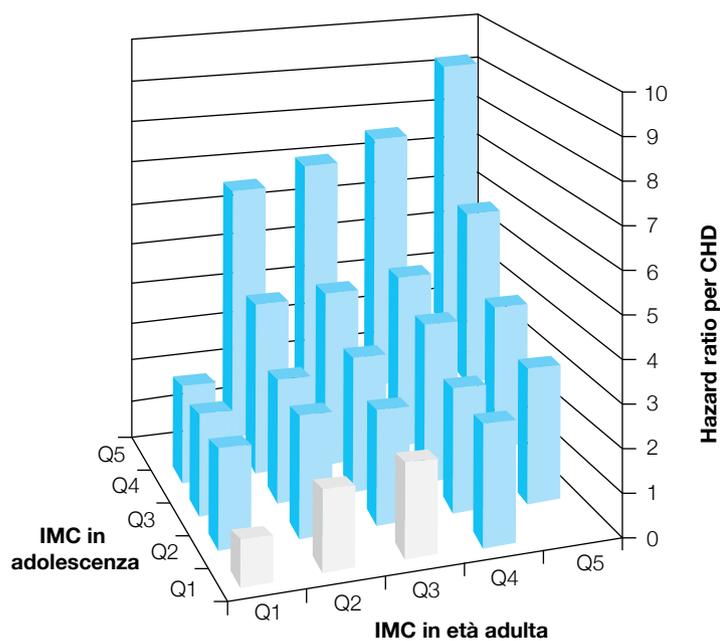
Tabella 1 **Rischio relativo di mortalità cardiovascolare secondo IMC ed età**

IMC	Follow-up 0–15 anni		Follow-up 16–25 anni	
	Modello A	Modello B	Modello A	Modello B
<b>Età 40–49 aa</b>				
22,2	1	1	1	1
23,9	1,48	1,29	1,50	1,40
26,2	1,94 *	1,39	2,22 *	2,01 *
31,7	2,47*	1,19	3,15 *	2,56 *
<b>Età 60–74 aa</b>				
23,2	1	1	1	1
25,2	0,64	0,55	1,0	0,96
27,5	0,72	0,65	1,20	1,14
32,2	1,11	0,79	1,0	0,86

\* $p < 0.05$ . Modello corretto per età (A), per età e FR CV (B). Mod. da (7)

tutto, possono presentare una differente distribuzione del tessuto adiposo (Figura 4) (10). Sappiamo che il tessuto adiposo sottocutaneo e il tessuto adiposo viscerale hanno caratteristiche metaboliche diverse. Molti studi condotti utilizzando sia misure dirette di adiposità viscerale (come la tomografia assiale computerizzata), sia misure indirette (come la misura della circonferenza vita oppure il rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi) hanno

Figura 4 **Incidenza di CHD secondo quintili di IMC in adolescenza e in età adulta**



Mod. da (8)

dimostrato che a qualunque livello di IMC l'adiposità viscerale si associa a un profilo di rischio cardiovascolare più sfavorevole e a una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa, disglucemia, dislipidemia, infiammazione subclinica e combinazione di questi fattori (11, 12). Coerenti con questi dati sono i risultati di uno studio molto recente (13) che, analizzando circa 220.000 persone, hanno mostrato che a ogni livello di IMC l'incidenza di eventi coronarici aumenta progressivamente e significativamente con l'aumentare della circonferenza vita. Il dato suggerisce che nelle persone con sovrappeso o moderata obesità sarebbe utile aggiungere al calcolo dell'IMC una misura di distribuzione dell'adipe, come la circonferenza vita o il rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi, per una migliore caratterizzazione del rischio cardiovascolare.

Per quanto riguarda l'effetto della riduzione ponderale sul rischio cardiovascolare mancano studi di intervento disegnati ad hoc. I risultati dei primi 4 anni di osservazione dello studio Look AHEAD (14) indicano che nelle persone con diabete e con IMC 25–35 un calo ponderale di circa 7–8 kg induce un miglioramento sostanziale del profilo di rischio cardiovascolare; i dati sugli eventi non sono ancora disponibili. Sappiamo tuttavia che nei pazienti con grave obesità, sottoposti a chirurgia bariatrica, la riduzione ponderale si accompagna a una significativa diminuzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali rispetto ai pazienti con simile IMC, ma sottoposti a sola terapia medica e che perdono significativamente meno peso (15).

In conclusione, i dati disponibili indicano che un IMC fra 25 e 35 costituisce un fattore di rischio per mortalità e morbilità cardiovascolare. L'effetto è in parte, ma non completamente, mediato dalla coesistenza di altri fattori di rischio (lipidi, pressione arteriosa, diabete ecc.) ed è più marcato nelle persone giovani o con obesità di lunga durata. Misure di distribuzione addominale del grasso corporeo (circonferenza vita, rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi) sono utili in aggiunta all'IMC per una migliore caratterizzazione del rischio cardiovascolare.

## L'indice di massa corporea tra 25 e 35 è un fattore di rischio per diabete?

C'è sostanziale accordo in letteratura sul fatto che l'obesità e il sovrappeso rappresentino un potente fattore di rischio modificabile per l'insorgenza di diabete e di alterazione della tolleranza glicidica. L'associazione tra diabete e obesità è così forte che vengono definite epidemie gemelle. Studi di osservazione hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti con diabete tipo 2 è obesa e che la prevalenza e l'incidenza del diabete aumentano in modo esponenziale con l'aumentare dell'IMC. Uno studio condotto su una coorte di infermiere americane ha dimostrato che un incremento ponderale anche modesto (circa 5–6 kg) dall'età adolescenziale all'età adulta, fenomeno considerato quasi fisiologico, raddoppia il rischio di sviluppare diabete anche se l'IMC rimane ancora nel range del normopeso (Tabella 2). Nello stesso studio un incremento ponderale di 15–20 kg è associato a un aumento del rischio di diabete di oltre 30 volte (16). Analogamente a quanto riportato per le malattie cardiovascolari, il rischio di diabete è anche influenzato dalla durata dell'obesità e dalla distribuzione del grasso corporeo. Persone che a 18 anni

Tabella 2 **Rischio relativo di diabete secondo l'IMC a 18 anni e l'incremento di peso in età adulta**

IMC a 18 anni (kg/m <sup>2</sup> )	Rischio relativo (95% IC)			
	Incremento di peso 5,0–6,9 kg	Incremento di peso 7,0–10,9 kg	Incremento di peso 11,0–19,9 kg	Incremento di peso ≥20,0 kg
<22,0	2,1 (1,4–3,2)	2,5 (1,8–3,6)	7,9 (6,0–10,5)	30,4 (23,1–40,1)
22,0–24,9	4,8 (2,9–8,0)	9,0 (6,2–13,0)	15,7 (11,6–21,2)	45,8 (34,3–1,2)
25,0–28,9	15,4 (8,4–28,1)	16,0 (9,9–26,0)	43,1 (31,3–59,4)	68,4 (50,0–4,0)
≥ 29,0	52,6 (25,9–106)	49,4 (29,0–84,2)	54,4 (35,0–84,8)	76,1 (50,6–115)

Mod. da (16)

hanno un IMC tra 25 e 30 presentano un rischio cumulativo di sviluppare il diabete durante la vita di circa 25% se uomini e di circa 30% se donne, cioè hanno all'incirca una probabilità su tre di sviluppare la malattia. Il rischio è più contenuto se il sovrappeso si acquisisce in età più matura, rispettivamente 14% per gli uomini e 17% per le donne con sovrappeso all'età di 65 anni (17). Inoltre, a parità di IMC una distribuzione prevalentemente viscerale del grasso corporeo si associa a un rischio sostanzialmente più elevato di sviluppare il diabete (18).

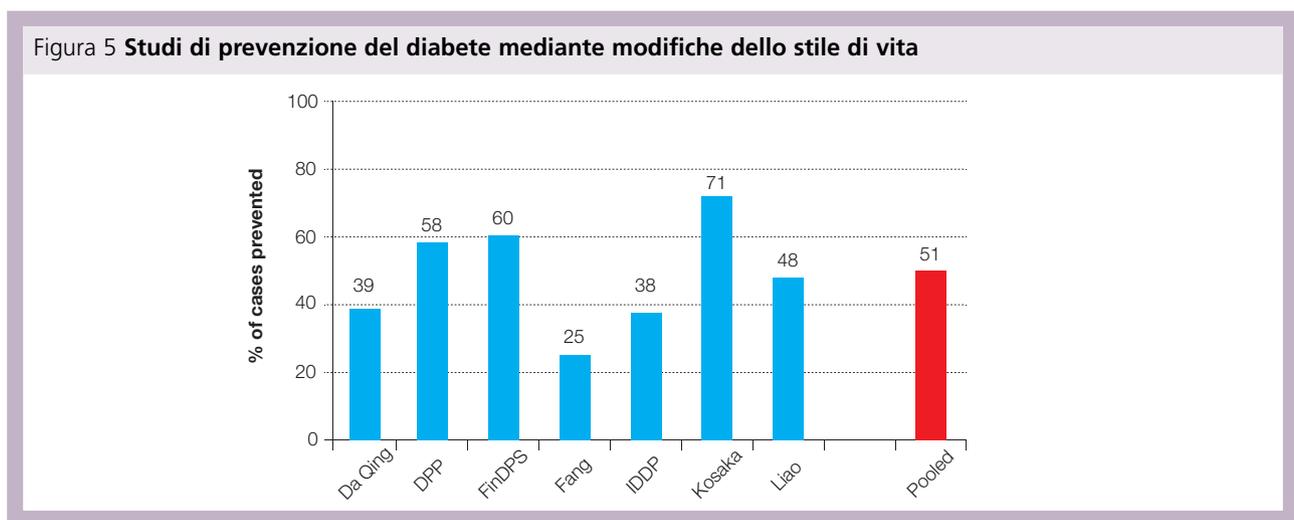
I meccanismi attraverso cui l'incremento ponderale aumenta il rischio di diabete includono l'aumento della insulino-resistenza ma anche la disfunzione  $\beta$ -cellulare e, probabilmente, fattori genetici (19). È stato dimostrato che la diminuzione del peso corporeo è in grado di migliorare l'insulino-sensibilità. Inoltre, diversi trial clinici controllati e randomizzati hanno concordemente mostrato che una riduzione ponderale modesta, dell'ordine di 3-5% del peso corporeo iniziale, si associa a una diminuzione sostanziale dell'incidenza di diabete in persone ad alto rischio, anche appartenenti a gruppi etnici particolarmente predisposti al diabete (afro-americani, ispanici, asiatici) (Figura 5) (20). Dati recenti del DPP dimostrano che questo beneficio si mantiene nel lungo termine ed è ancora apprezzabile dopo 10 anni (21). Concorde con questi dati è l'osservazione della remissione del diabete in una percentuale molto elevata di persone con grave obesità sottoposte a chirurgia bariatrica.

È possibile, pertanto, concludere che il sovrappeso - e in generale l'incremento ponderale - costituiscono un potente fattore di rischio per lo sviluppo di diabete, particolarmente se acquisiti in età giovanile e se accompagnati da una distribuzione centrale del tessuto adiposo. La prevenzione e la correzione del sovrappeso rappresentano, al momento, la misura più efficace di prevenzione primaria del diabete.

## Conclusioni

Gli effetti del sovrappeso e della moderata obesità sulla salute umana analizzati in questa trattazione sono riassunti nella Tabella 3 insieme all'impatto della riduzione ponderale. Si può concludere che un IMC fra 25 e 35 si associa a una ridotta aspettativa di vita nelle persone sotto i settanta anni e senza gravi patologie concomitanti. È un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, il rischio è tanto più elevato quanto più precoce è l'età di insorgenza del sovrappeso e, a parità di IMC, il rischio è particolarmente elevato nelle persone con adiposità addominale. Inoltre è un potente fattore di rischio per lo sviluppo di diabete ed è associato ad aumentata incidenza di alcuni tipi di cancro.

Gli effetti della riduzione ponderale in persone con BMI 25-35 sono poco studiati. I dati disponibili indicano che la riduzione ponderale riduce l'incidenza di cardiopatia ischemica, di diabete e di cancro, mentre rimane insufficientemente esplorato l'effetto della riduzione ponderale sulla aspettativa di vita.



Mod. da (20)

**Tabella 3 Effetti del sovrappeso e della lieve obesità sulla salute ed effetti della riduzione ponderale**

	IMC 25-35	Riduzione ponderale
Attesa di vita	↓	?
Incidenza di CHD	↑	↓
Mortalità per CHD	↑	?
Sviluppo di alcuni tipi di cancro	↑	↓
Incidenza di diabete	↑	↓

## Bibliografia

- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 365: 869-873, 2011.
- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 355: 763-778, 2006.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: Risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 53: 1925-1932, 2009.
- Sjostrom L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: Experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 32 (Suppl 7): S93-97, 2008.
- Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325: 201-204, 2009.
- Rochon J, Bales CW, Ravussin E, et al. for the CALERIE Study Group. Design and conduct of the CALERIE Study: comprehensive assessment of long-term effects of reducing intake of energy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66: 97-108, 2011.
- Dyer AR, Stamler J, Garside DB, Greenland P. Long-term consequences of body mass index for cardiovascular mortality: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 101-108.
- Tirosch A, Shai I, Afek A, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med* 364: 1315-1325, 2011.
- Sassi F. Obesity and the economics of prevention: Fit not fat. *OECD* 2010.
- Desprès JP. Excess visceral adipose tissue/ectopic fat: The missing link in the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 57: 1887-1889, 2011.
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 116: 39-48, 2007.
- Lapice E, Maione S, Patti L, et al. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy non obese people. *Diabetes Care* 32: 1734-1736, 2009.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 377: 1085-1095, 2011.
- Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, Kitabchi AE, Knowler WC, Wadden TA, Wing RR; Look AHEAD Research Group. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: Results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 34: 2152-2157, 2011.
- Sjostrom L, Peltonen M, Sjostrom CD, et al. Bariatric surgery and long term cardiovascular events. *JAMA* 307: 56-65, 2012.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 122: 481-486, 1995.
- Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TI, et al. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the US. *Diabetes Care* 30: 1562-1566, 2007.
- The Diabetes Prevention Program Research Group. Relationship of body size and shape to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program Research Group. *Obesity* 14: 2107-2110, 2006.
- Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, et al. Obesity and diabetes: What can be unified and what needs to be individualized? *Diabetes Care* 34: 1424-1430, 2011.
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 334: 299-301, 2007.
- The Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 374: 1677-1686, 2009.

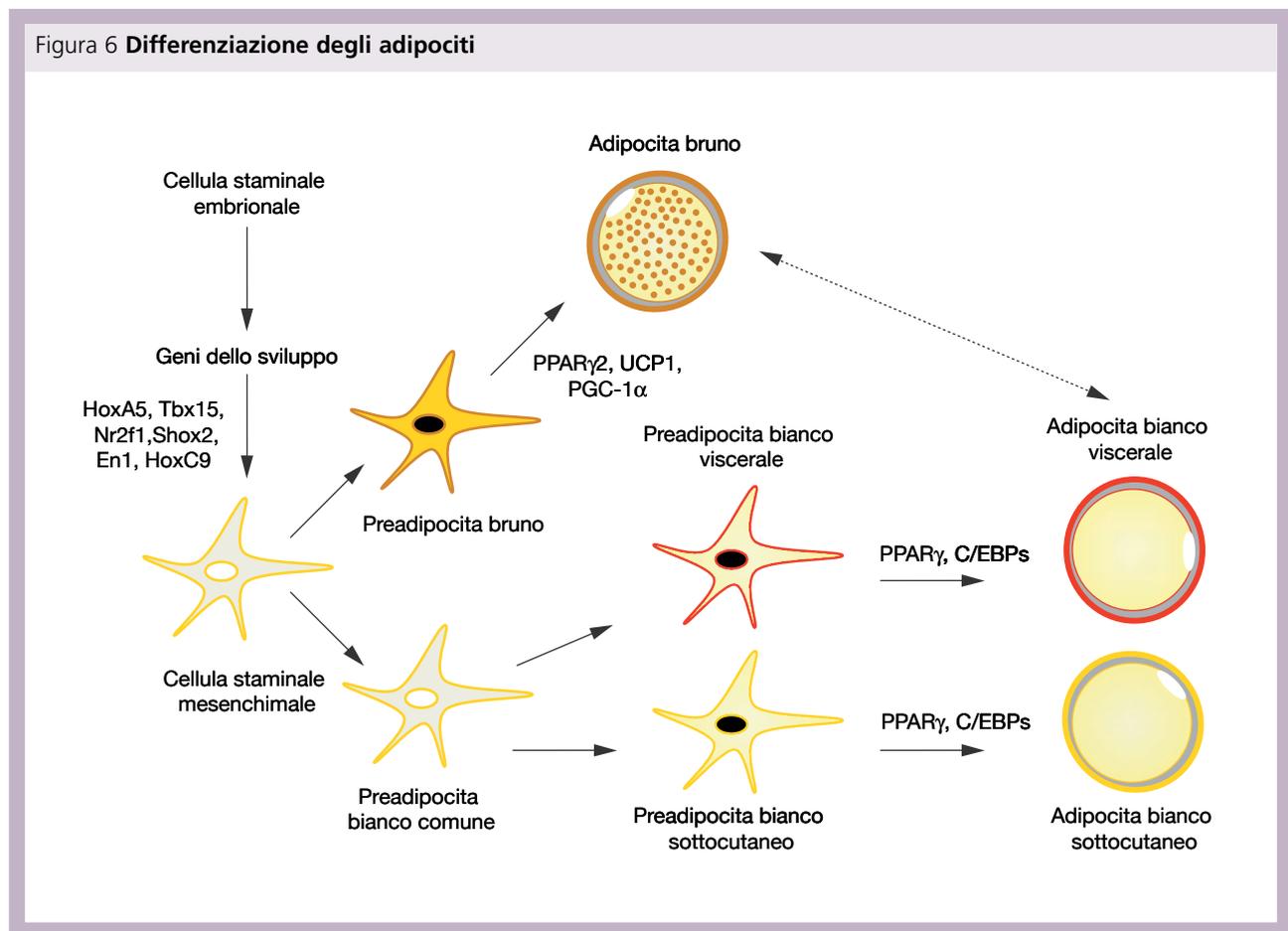
# L'indice di massa corporea è una malattia

Luigi Laviola, Sebastio Perrini

## Differenziamento della cellula adiposa

La comprensione dei meccanismi e dei fattori che regolano lo sviluppo, la differenziazione, la distribuzione della massa grassa è un tema di estremo interesse perché può aiutare a comprendere la patogenesi dell'obesità e delle sue complicanze e può identificare potenziali nuove strategie terapeutiche.

L'adipogenesi inizia prima della nascita, nella medio-tarda gestazione. Dopo la nascita c'è una rapida espansione del tessuto adiposo bianco, come risultato dell'aumento della forma e del numero delle cellule. La capacità di generare nuovi adipociti persiste anche nell'età adulta, come conseguenza di fattori ambientali e nutrizionali. Le cellule adipose hanno origine dal differenziamento di preadipociti, un tipo cellulare derivato da cellule staminali embrionali multipotenti di origine mesodermica (Figura 6). È noto che dal tessuto adiposo umano è possibile isolare anche cellule staminali adulte post-natali. Tali cellule, denominate *adipose-derived stem/stromal cells* (ASC), derivano dalla frazione stroma-vascolare del tessuto adiposo. Studi *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato che le ASC hanno la capacità di differenziarsi in multiple popolazioni cellulari, come adipociti, condrociti, osteoblasti, miociti, cellule neuronali, cellule endoteliali ed epatociti. Si ritiene che queste cellule residenti nel tessuto adiposo possano dare

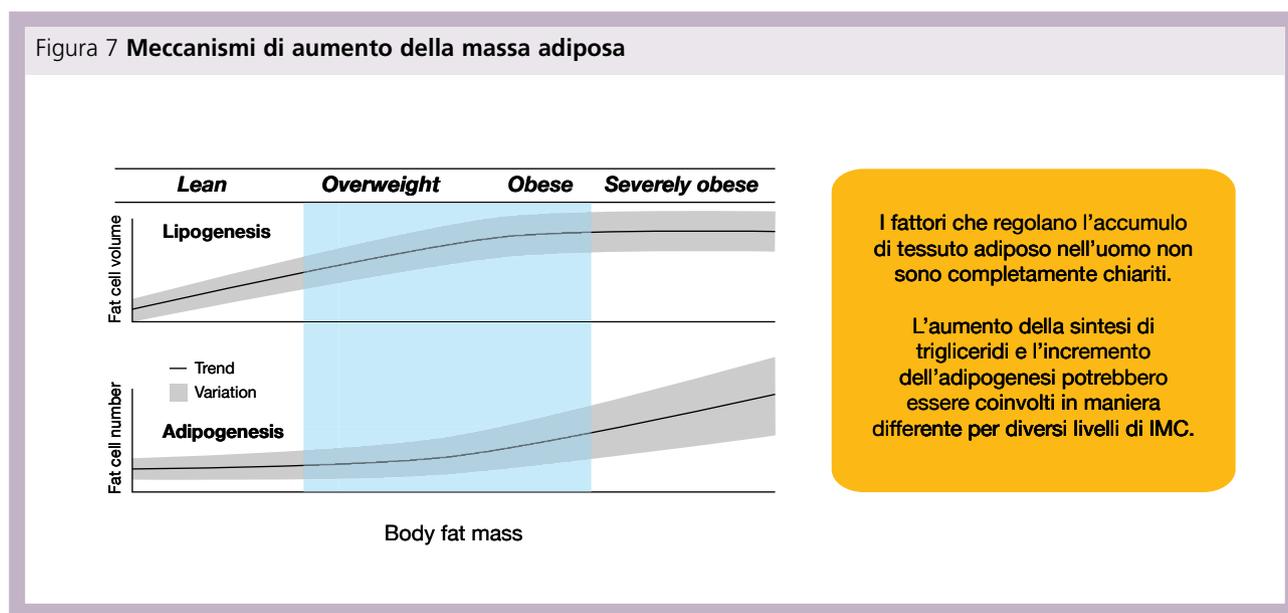


Mod. da Carreira MC, et al. *Obesity and Metabolism*, 6: 10–18, 2010.

origine a precursori adipocitari in opportune condizioni ambientali e sotto l'influenza di specifici stimoli, ancora in gran parte da definire. Di particolare interesse è la osservazione che ASC derivate da tessuto adiposo di diverse sedi corporee (ad es. grasso sottocutaneo e grasso viscerale) mostrano caratteristiche biologiche differenti, quali il profilo di espressione genica, la capacità differenziativa, il segnale insulinico, la regolazione del metabolismo. Le caratteristiche biologiche che differenziano il tessuto adiposo sottocutaneo dal viscerale, quindi, sarebbero almeno in parte riconducibili a precursori diversi, regolati nel loro sviluppo maturativo da vie biochimiche specifiche (Figura 6). Allo stesso modo possono essere interpretate le recenti osservazioni della possibilità (riscontrata *in vitro*) che dalla medesima cellula staminale mesenchimale possa derivare anche l'adipocita bruno (cellula specializzata nella regolazione della termogenesi) e che in determinate condizioni possa avvenire la "trans-differenziazione" tra adipociti bianchi e adipociti bruni (Figura 6). Alterazioni genetiche o indotte dall'ambiente dei meccanismi che regolano il reclutamento, la maturazione, la captazione e l'accumulo di trigliceridi nei precursori avviati alla differenziazione adipocitaria possono contribuire alla patogenesi del sovrappeso e dell'obesità. A questo proposito, è interessante ricordare che recenti evidenze sperimentali hanno dimostrato che in soggetti obesi la percentuale di proliferazione dei precursori risulta essere significativamente maggiore rispetto a quella dei soggetti magri. Oltre al diverso turnover, le differenze biologiche riscontrabili tra le ASC di soggetti obesi e magri potrebbero essere più numerose e ampie e riguardare il differenziamento, l'apoptosi e le risposte metaboliche. Quindi, alterazioni delle proprietà biologiche intrinseche dei precursori adipocitari all'interno di specifici depositi di grasso potrebbero contribuire a determinare alterate risposte metaboliche del tessuto adiposo, con il conseguente rischio di sviluppare nell'uomo malattie metaboliche e complicazioni cardiovascolari.

## Rimodellamento del tessuto adiposo

La combinazione di un eccessivo apporto calorico e di una limitata attività fisica comporta un bilancio energetico positivo e può favorire l'accumulo di tessuto adiposo in individui geneticamente predisposti. In effetti, la massa di tessuto adiposo può essere regolata in due modi: attraverso l'incremento del contenuto intracellulare di trigliceridi, che determina quindi un aumento del volume degli adipociti (ipertrofia) e mediante la maturazione di nuovi adipociti a partire dai precursori cellulari del tessuto adiposo (iperplasia). Questi due meccanismi verosimilmente sono entrambi attivi, in misura variabile, in individui che vanno incontro a incremento ponderale (Figura 7).

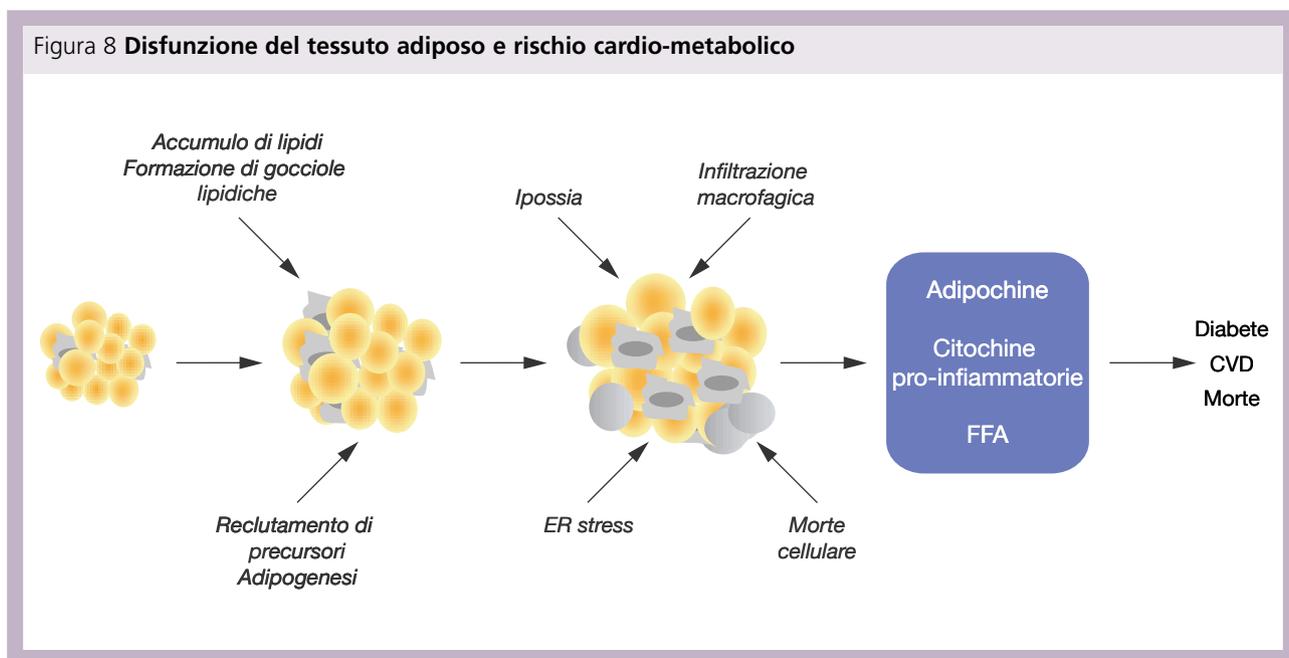


Mod. da Arner P, Spalding KL. *BBRC*, 396: 101–104, 2010.

Questo concetto, in realtà, rappresenta una novità rispetto al modello tradizionale, in cui si riteneva che il numero di adipociti nell'adulto fosse fisso e immutabile. Sfruttando la misurazione dell'incorporazione del  $^{14}\text{C}$  ambientale, Arner e coll. hanno proposto che nel soggetto adulto normale il tessuto adiposo è in un equilibrio dinamico tra cellule adipose che vanno incontro ad apoptosi e precursori adipocitari che si differenziano in nuovi adipociti. La cellula adiposa, quindi, non sarebbe "immutabile", ma avrebbe un ciclo di vita calcolato in circa 8 anni. L'ipotesi prevede dunque che in condizioni di normopeso il numero di adipociti del soggetto adulto sia strettamente regolato. Le cellule che vanno in apoptosi vengono sostituite da precursori mesenchimali, normalmente presenti nella frazione stromale-vascolare del tessuto adiposo, che vengono avviati alla maturazione e quindi all'accumulo di trigliceridi. Questo equilibrio dinamico, definito rimodellamento plastico, è un processo finemente regolato che in condizioni normali consente al tessuto adiposo di immagazzinare trigliceridi in maniera reversibile, preservando l'organismo da un eccesso di acidi grassi liberi e mantenendo una normale sensibilità insulinica sistemica. Infatti, nel soggetto sano l'aumentato reclutamento di precursori avviati alla maturazione in senso adipocitario e l'incremento del volume della cellula matura vanno di pari passo con la generazione di nuovi vasi sanguigni che, a loro volta, garantiscono un ottimale apporto di ossigeno e nutrienti al tessuto in espansione. In alcuni casi il processo può determinare un significativo incremento ponderale, in assenza della disfunzione del tessuto adiposo e delle conseguenze negative in termini di insulino-resistenza sistemica e aumentato rischio cardio-metabolico; in questi casi parliamo di "obesi metabolicamente sani".

In altri casi, invece, la capacità di espansione fisiologica del tessuto adiposo viene superata, oppure lo stimolo all'iperplasia e all'ipertrofia del tessuto adiposo è eccessivo e inappropriato (Figura 8). In queste condizioni a un incremento ponderale complessivo anche limitato (ad es. IMC tra 25 e 35) si associa insulino-resistenza sistemica, alterazioni metaboliche e aumentato rischio di sviluppare diabete mellito e malattia cardiovascolare (Figura 8).

Un fattore importante da considerare nello studio delle relazioni tra obesità e aumentato rischio cardiovascolare è rappresentato dalla distribuzione del grasso corporeo: l'accumulo di grasso in regione addominale, la cosiddetta "obesità centrale", è infatti un predittore più accurato di elevati valori pressori e di rischio cardiovascolare rispetto all'incremento di massa grassa da accumulo periferico di adipe. Questa particolare distribuzione del tessuto adiposo si associa a diverse complicanze, quali ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione endoteliale, iperfiltrazione renale, microalbuminuria e aumento dei marker di infiammazione. Inoltre, un incremento dello stress ossidativo è elemento comune delle condizioni di alimentazione ipercalorica e di insulino-resistenza ed è un meccanismo patogenetico importante nel diabete mellito e nelle malattie cardiovascolari.



## Meccanismi della disfunzione della cellula adiposa: infiammazione, infiltrazione macrofagica, stress del reticolo endoplasmico

L'accumulo di tessuto adiposo "patologico", specie a livello della cavità addominale, è associato a stress ossidativo, disfunzione endoteliale, infiammazione cronica e insulino-resistenza, in grado di determinare un aumento della prevalenza di malattie cardiovascolari e metaboliche (Figura 8). Nell'obesità l'eccesso di nutrienti causa infiammazione cronica e insulino-resistenza sia mediante un incremento dello stress del reticolo endoplasmico (ER), dove confluiscono stimoli metabolici e ipossici, sia attraverso l'inibizione del segnale insulinico e, in modo particolare, dell'attivazione delle proteine IRS-1/2. Entrambi i meccanismi convergono nell'attivazione di specifiche vie di segnale, come quelle coinvolte nella sintesi e secrezione delle citochine proinfiammatorie (interleuchina (IL)-1, *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 e *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ ). Inoltre, la cellula adiposa "disfunzionale" appare particolarmente sensibile a stimoli lipolitici e meno sensibile agli effetti antilipolitici dell'insulina. Elevati livelli di acidi grassi liberi (FFA) plasmatici stimolano la gluconeogenesi, inducono insulino-resistenza epatica e muscolare e inibiscono la secrezione insulinica in individui geneticamente predisposti. Queste alterazioni indotte dagli FFA costituiscono il fenomeno noto come lipotossicità.

Tuttavia, studi condotti per identificare le maggiori sorgenti di citochine nel tessuto adiposo hanno dimostrato che i macrofagi e le cellule della frazione vascolo-stromale, oltre agli adipociti, sono le cellule più coinvolte. Un sovraccarico di lipidi negli adipociti può iniziare uno stato di stress cellulare e un'attivazione delle vie di segnale dell'infiammazione, la quale porta a un'aumentata produzione di citochine proinfiammatorie adipocitarie, inclusi il TNF- $\alpha$ , l'IL-6 e molecole chemoattrattive, come il fattore inibitorio della migrazione macrofagica MCP-1. Queste reclutano i monociti nel tessuto adiposo tramite il supporto delle cellule endoteliali e, attraverso l'interazione delle molecole di adesione con le integrine e i recettori delle chemochine espressi sulla superficie dei monociti, si differenziano in macrofagi. Un altro possibile meccanismo è che i macrofagi siano reclutati nel tessuto adiposo per spazzare via i detriti adipocitari, in particolare i residui lipidici che conseguono alla morte della cellula adiposa.

Un ulteriore meccanismo chiamato in causa per spiegare lo sviluppo dell'insulino-resistenza negli adipociti è l'attivazione delle vie di segnale dello stress cellulare. Un attore principale della risposta allo stress cellulare è l'ER, una rete di membrane che regola la sintesi delle proteine e il processamento di quelle secrete e di membrana. Diversi stimoli intracellulari ed extracellulari (inclusi la denutrizione, l'ipossia e l'aumentata sintesi delle proteine secrete) alterano l'omeostasi dell'ER e portano all'accumulo di proteine con un alterato *folding* nel lume dell'ER. Per far fronte a questo stress le cellule attivano un sistema di trasduzione del segnale, il quale è mediato da proteine - quali IRE (*inositol-requiring protein*)-1 e PERK (*RNA-dependent protein kinase-like ER eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$  kinase*) - e da ATF (*activating transcription factor*). L'attivazione dei mediatori dell'ER stress è più marcata nel tessuto adiposo di modelli animali dell'obesità e in biopsie di tessuto adiposo di pazienti obesi insulino-resistenti. Al contrario, i marcatori dello stress dell'ER nel tessuto adiposo si riducono drasticamente con la perdita di peso nei soggetti obesi sottoposti a interventi di bypass gastrico.

Quindi, diversi meccanismi cellulari, verosimilmente interconnessi tra loro, potrebbero contribuire direttamente alla disfunzione del tessuto adiposo di soggetti sovrappeso e obesi.

### Lettere consigliate

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120: 1640-1645, 2009.
- Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 396: 101-104, 2010.
- Arner E, Westermark PO, Spalding KL, et al. Adipocyte turnover: Relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes* 59: 105-109, 2010.
- Carreira MC, Perrini S, Cignarelli A, et al. Adipose tissue precursor cells. *Obesity and Metabolism* 6: 10-18, 2010.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 46: 2347-2355, 2005.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 316: 129-139, 2010.
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and

- metabolic disease. *J Clin Invest* 121: 2111–2117, 2011.
- Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, et al. Visceral obesity: The link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 53: 577–584, 2009.
- Perrini S, Laviola L, Cignarelli A, et al. Fat depot-related differences in gene expression, adiponectin secretion, and insulin action and signalling in human adipocytes differentiated in vitro from precursor stromal cells. *Diabetologia* 51: 155–164, 2008.
- Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 121: 2094–2101, 2011.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1796–1808, 2003.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112: 1821–1830, 2003.

