

Articolo n. 2

Weight cycling increases T cell accumulation in adipose tissue and impairs systemic glucose tolerance.

Il weight cycling aumenta l'accumulo di linfociti T nel tessuto adiposo e altera la tolleranza al glucosio a livello sistemico.

Diabetes 2013 Sep; 62(9): 3180–3188.

Anderson EK, Gutierrez DA, Kennedy A, Hasty AH.

Riassunto

L'obesità è una delle principali cause di morbidità negli Stati Uniti. L'accumulo di cellule immunitarie pro-infiammatorie nel tessuto adiposo contribuisce allo sviluppo di malattie associate all'obesità. Il calo ponderale è il metodo ideale per contrastare le conseguenze negative dell'obesità, ma la perdita di peso viene raramente mantenuta nel tempo e questo determina oscillazioni del peso (weight cycling). Queste oscillazioni sono state associate a peggiori outcomes sia metabolici sia cardiovascolari. I meccanismi responsabili di questa associazione non sono noti. Per valutare se le fluttuazioni del peso fossero in grado di modulare le popolazioni cellulari del sistema immunitario all'interno del tessuto adiposo, oltre che il livello di infiammazione e l'insulino-resistenza, sono stati usati topi nei quali venivano indotte modifiche cicliche del peso mediante opportune variazioni nel protocollo dietetico. I topi sottoposti a questo tipo di dieta mostravano un'alterata tolleranza ai carboidrati e un'alterata sensibilità insulinica nel tessuto adiposo rispetto ai topi che diventavano e restavano obesi nel tempo. Tuttavia, il numero di macrofagi del tessuto adiposo e la polarizzazione non venivano modulati dal weight cycling. Al contrario, l'oscillazione del peso incrementava il numero di cellule T CD4⁺ e CD8⁺ nel tessuto adiposo. L'espressione di citochine associate ai TH₁ era anche elevata nei topi che manifestavano fluttuazioni del peso. Inoltre, le cellule T effettrici della memoria immunitaria erano presenti nel tessuto adiposo di topi sia stabilmente obesi sia con weight cycling. Questo lavoro dimostra che una risposta immunitaria adattativa esagerata nel tessuto adiposo può contribuire alla disfunzione metabolica in presenza di weight cycling.

Commento

Diversi studi indicano che le oscillazioni del peso corporeo si associano a un peggioramento degli *outcomes* cardiovascolari e metabolici. Lavori precedenti hanno mostrato che le oscillazioni di peso aumentano l'insulino-resistenza periferica in ratti e uno studio recente ha valutato l'incremento di citochine infiammatorie nel tessuto adiposo di topi sottoposti a protocolli che inducevano *weight cycling*, quando confrontati con i controlli. Studi clinici hanno collegato le oscillazioni di peso all'aumento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e DMT2. Uno dei primi studi che ha indagato gli effetti del *weight cycling* riportava un incremento del 10% del rischio di morte per patologia coronarica in 25 anni rispetto ai soggetti controllo il cui peso, sebbene aumentato, rimaneva stabile nel tempo. Nei soggetti che avevano partecipato al *Framingham Heart Study* è stato evidenziato che le oscillazioni di peso si associavano all'incremento dell'incidenza di DMT2. Tuttavia, altri ricercatori non hanno documentato effetti avversi legati alle oscillazioni del peso corporeo. È probabile che questi dati contrastanti siano il risultato di una notevole variabilità nei disegni dei vari studi.

Questo lavoro suggerisce che una risposta immunitaria adattativa esagerata nel tessuto adiposo può contribuire agli effetti negativi del *weight cycling*. Le cellule T CD4⁺, TH₁, TH₂ e CD8⁺ svolgono un ruolo nella patogenesi dell'obesità umana. Pertanto, se l'entità dell'oscillazione di peso o il tempo che intercorre tra le diverse fasi (come definito dal disegno dello studio) non fossero sufficienti a indurre una significativa infiltrazione di cellule immunitarie nel tessuto adiposo, gli effetti negativi del *weight cycling* sul metabolismo potrebbero non essere osservati. Questo stu-

dio conferma che la perdita di peso annulla completamente le disfunzioni metaboliche associate all'obesità prima del successivo aumento di peso. Il profilo metabolico dimostra che quando i topi sottoposti a *weight cycling* erano trattati con una dieta a basso contenuto di grassi (10%) essi perdevano peso e normalizzavano la tolleranza al glucosio rispetto ai topi mantenuti con una dieta a basso contenuto di grassi per tutta la durata dello studio. Questi risultati indicano che l'alterata tolleranza ai carboidrati non precedeva la ripresa di peso in questo gruppo di topi e suggerisce che sono proprio le oscillazioni di peso a essere responsabili della disfunzione metabolica riscontrata alla fine dello studio.

L'insulino-resistenza a livello del tessuto adiposo svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'alterata tolleranza ai carboidrati. Tuttavia anche altri organi, tra cui il fegato, hanno un ruolo importante nel regolare l'omeostasi glucidica. Il *gold standard* per quantificare l'insulino-resistenza è il *clamp* iperinsulinemico-euglicemico. In questo studio non è stato possibile eseguirlo a causa dell'età avanzata dei topi al termine del protocollo. Gli Autori hanno però valutato le vie di segnale in vari tessuti dopo la somministrazione di un bolo di insulina e hanno documentato che i topi con oscillazioni del peso corporeo indotte dalla dieta mostravano alterazioni del segnale insulinico nel fegato, ma non nel muscolo. È probabile che l'alterata sensibilità epatica all'insulina, in aggiunta ai cambiamenti immuno-metabolici del tessuto adiposo, contribuisca alla disfunzione metabolica sistemica che si osserva in presenza di *weight cycling*. Un approfondimento dell'impatto del *weight cycling* sul fegato rappresenta un'area che in futuro richiederà ulteriori indagini.

In conclusione, questi risultati dimostrano per la prima volta che le oscillazioni del peso corporeo modulano la componente immunitaria non macrofagica del tessuto adiposo. In topi sottoposti a *weight cycling* si notava un aumento dell'infiltrazione di linfociti T CD4⁺ e CD8⁺ e un incremento della produzione di citochine infiammatorie da parte di questi ultimi rispetto a topi stabilmente obesi. Questo aumento delle cellule T pro-infiammatorie determinava una risposta immunitaria adattativa esagerata che può contribuire alle conseguenze metaboliche negative del *weight cycling*.

