



Sovrappeso e obesità: un costo sociale



La prevalenza dell'obesità è in aumento in tutti paesi occidentali, al punto da essere definita come una epidemia. In USA contribuisce a **300.000 morti/anno**, diventando in tal modo la 2° causa di morte potenzialmente evitabile dopo il fumo. Negli USA il costo dell'obesità supera i **60 miliardi di dollari/anno**

Definizione di sovrappeso



Il sovrappeso e soprattutto l'obesità sono espressione di una malattia cronica determinata da un eccesso di massa grassa distribuita in maniera differente nei vari distretti corporei e nei diversi soggetti

Definizione di obesità



L'obesità è una condizione multifattoriale caratterizzata dunque dall'eccesso di grasso corporeo (> del 25% nella donna e > del 35% nell'uomo) che non viene definita in maniera univoca. Per alcuni Autori è una condizione che si associa a malattia metaboliche, vascolari, oncologiche, per altri è causa delle stesse

www.lucapiancastelli.it

5

Obesità e BMI



Recentemente l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha fissato i nuovi criteri che permettono di classificare l'obesità in base al BMI (body mass index o Indice di Massa Corporea, ottenibile dal rapporto peso/altezza al quadrato-kg/m al quadrato): come limite superiore di normalità è stato fissato un valore di BMI di 24.9, mentre sono state definite Obesità di I, II e III grado quei valori di BMI compresi rispettivamente tra 25 e 29.9, fra 30 e 39.9 e maggiori di 40

www.lucapiancastelli.it

6

Eziologia del sovrappeso e dell'obesità

✚ Fattori genetici

- ✚ Malattie genetiche (rare) associate a obesità
 - ✚ Sindrome di Prader-Willi, Cohen e Alstrom
- ✚ Mutazione di geni maggiori che codificano
 - ✚ Leptina
 - ✚ Recettore per la leptina
 - ✚ POMC
 - ✚ MC4-R (recettori per l'alfa-MSH il cui effetto è anoressizzante)

✚ Fattori ambientali

- ✚ Fattori dietetici
- ✚ Sedentarietà
- ✚ Farmaci
- ✚ Fattori psicologici
- ✚ Fattori socio-culturali-etnici



Un po' di anatomia

Dal punto di vista anatomico-funzionale il tessuto adiposo è un "organo" compartimentale dislocato in depositi sottocutanei e viscerali.

In passato veniva considerato come mero deposito di energia mentre oggi gli sono riconosciuti altri ruoli fra cui la termogenesi e la capacità di secernere ormoni.

E' suddiviso macroscopicamente in tessuto adiposo bianco (WAT, White Adipose Tissue) e tessuto adiposo bruno (BAT, Brown Adipose Tissue).

BAT

Il BAT ha nell'organismo la funzione di produrre energia con sviluppo di calore (termogenesi).

E' vascolarizzato ed innervato (fibre noradrenergiche).

Esso è presente soprattutto alla nascita, per poi diminuire con l'età ed è localizzato nella capsula del Gerota (intorno al rene), nel pericardio, nel mediastino ed intorno ai grossi vasi addominali (aorta e vena cava).

L'adrenalina e la nor-adrenalina attivano la funzione termogenica del BAT stimolando recettori Beta-3-adrenergici espressi nel tessuto adiposo bruno nell'uomo

WAT

Il WAT ha una funzione altrettanto importante: la sopravvivenza. Infatti rilasciando composti altamente energetici (gli acidi grassi liberi, FFA) è in grado di supplire alle esigenze energetiche tra un pasto e l'altro.

Mediante la produzione di **leptina** il WAT comunica all'ipotalamo le entità delle scorte energetiche dell'organismo.

Inoltre è stato identificato un altro ormone secreto dal WAT, la **resistina** il cui ruolo è associato all'insulinorresistenza obesità-relata

(Nature Medicine 2001; 7: 941-946)

Azione della leptina

La leptina arriva nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) informandolo sullo stato di riserve energetiche dell'individuo. Agisce regolando l'apporto alimentare attraverso l'inibizione della sintesi e del rilascio del **neuropeptide Y (NPY)**, sostanza stimolante l'appetito. Nel soggetto obeso sono stati riscontrati quantitativi molto elevati di leptina circolante, ben più alti di quelli osservati nell'individuo normopeso. Tale quantitativo è risultato inoltre strettamente correlato con il BMI e la quantità di massa grassa.

Tale condizione porta a supporre che nell'uomo l'obesità sia legata ad un'azione di resistenza all'azione della leptina a livello dei suoi centri ipotalamici piuttosto che a un suo deficit secretorio

Azione della leptina (2)

È stato tuttavia riscontrato un 5-10% di soggetti obesi con livelli di leptina molto bassi rispetto alla massa adiposa. Se da un lato quindi la leptina rappresenta un ormone strettamente correlato alla quantità di massa adiposa e al peso individuale, dall'altro le relazioni esistenti tra le fluttuazioni ponderali e le variazioni dell'ormone non risultano sempre lineari. Il digiuno, ad esempio, indipendentemente dalle variazioni di peso, induce un rapido calo dei livelli di leptina circolanti rappresentando perciò un segnale precoce di deficit energetico per il SNC. Potrebbe essere questo un responsabile della riduzione della spesa energetica normalmente associata ad un calo ponderale da drastica restrizione dietetica. Inoltre un'interessante e recente lavoro di Bado et al. del 1998 ha riportato l'ipotesi di una secrezione di leptina da parte delle cellule parietali del fondo gastrico forse in risposta al pasto.

Resistina [Nature (2001);409 -2001]

La resistina è prodotta dalle cellule adipose e la sua azione inibirebbe quella dell'insulina. In pratica, più una persona è in sovrappeso, più resistina produce, più diminuisce la sua sensibilità all'insulina.

In questo modo l'azione della resistina aumenta notevolmente la probabilità di ammalarsi di diabete di tipo 2.

La scoperta potrebbe essere molto importante nella diagnosi precoce del diabete: individuare i soggetti con livelli elevati di resistina permetterebbe di attuare efficaci strategie di prevenzione della malattia.

Assunzione di cibo: controllo ormonale centrale

A livello ipotalamico si è creato nei millenni un sistema che integra influenze corticali e sensoriali con messaggi di adiposità periferica (segnali a lungo termine) e di sazietà (segnali a breve termine)

I principali segnali di adiposità sono l'insulina e la leptina

Entrambi gli ormoni hanno recettori specifici situati nell'ipotalamo (nucleo arcuato) e influenzano negativamente l'attività dei neuroni che producono NPY e AgRP e positivamente l'attività dei neuroni che producono POMC – alfaMSH e cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART)

Azioni fisiologiche

- ✚ NPY
 - ✚ Stimola l'assunzione di cibo (effetto oressizzante)
- ✚ CART
 - ✚ Ha un moderato effetto anoressizzante
- ✚ Alpha-MSH
 - ✚ Ha un elevato effetto anoressizzante
 - ✚ Esso esercita la sua azione legandosi al recettore 4 delle melanocortine
- ✚ AgRP (peptide agouti-correlato)
 - ✚ È una proteina che si lega al recettore MC4 e antagonizza l'effetto dell'alpha-MSH e ha effetto oressizzante

Vita fetale e post-natale ed imprinting



Campagna del Ministero della salute

- ✚ Il contenuto di grasso nell'organismo dipende dalle dimensioni e dal numero degli adipociti. Le cellule adipose divengono distinguibili dall'adipoblasto intorno alla 15° settimana di gestazione e proliferano intensamente fino alla 23° settimana.
- ✚ Nei primi 6 mesi di vita gli adipociti si ipertrofizzano mentre successivamente, sino ai 2 anni, vanno incontro ad iperplasia.
- ✚ L'iperalimentazione in questa fase aumenta sia l'ipertrofia che l'iperplasia (processo irreversibile).

PCOS

La Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) riveste la maggior importanza per frequenza e peculiarità del quadro clinico metabolico.

Clinicamente è una sindrome, cioè una malattia multidistrettuale, che interessa ipotalamo, ipofisi, ovaio e surrene che si manifesta con iperandrogenismo, alterazioni del ciclo mestruale, anovulazione, insulinoresistenza e conseguente iperinsulinemia.

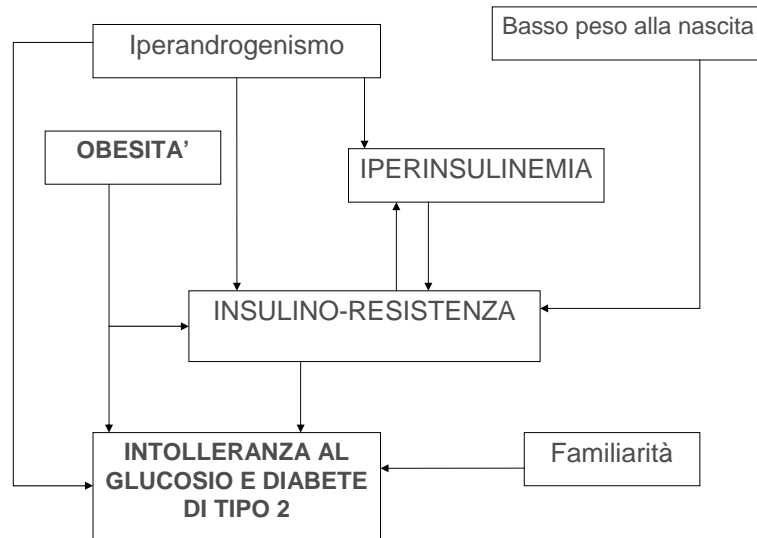
Esordio e caratteristiche della PCOS

Esordisce in età puberale e si manifesta con una progressiva alterazione dei cicli mestruali fino alla loro abolizione parallelamente ad **un aumento di peso** e (sovrappeso → obesità) ed irsutismo.

Sul piano ormonale si possono riscontrare elevati livelli di tutti gli androgeni. LH aumenta e FSH diminuisce e circa il 40% delle pazienti presenta livelli prolattinemici modestamente aumentati

Circa il 40-50% delle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è in sovrappeso o francamente obesa e presenta spesso esagerati livelli di insulinemia ed un ridotto metabolismo insulino-mediato del glucosio (Ciampelli 1998).

Fattori coinvolti nella patogenesi dell'intolleranza glucidica nella PCOS



www.lucapiancastelli.it

19

Funzione tiroidea normale e metabolismo dei grassi

La normale attività tiroidea si esplica mediante l'azione dei suoi ormoni T3 e T4

- ✚ Gli ormoni tiroidei stimolano tutte le tappe del metabolismo lipidico includendo la sintesi, la mobilizzazione e la degradazione. Essi aumentano sia la lipolisi per aumentata attività della HSL sia la lipogenesi per aumentata sintesi di enzimi quali il malico



www.lucapiancastelli.it

20

Tireopatie

Le alterazioni della funzionalità tiroidea possono essere associate ad un progressivo aumento di peso talvolta misconosciuto.

L'IPOTIROIDISMO è una condizione caratterizzata da una diminuzione dell'attività secretoria della tiroide primitiva (associata ad una stimolazione compensatoria della secrezione del TSH) o secondaria (associata ad una ridotta attività funzionale ipofisaria)



L'ipotiroidismo è quindi espressione della riduzione della produzione degli ormoni tiroidei (riduzione dei livelli circolanti di T3-T4 ed aumento dei livelli di TSH) che nel tempo provoca un'importante alterazione nel metabolismo energetico con conseguente facilità di accumulo dei lipidi

www.lucapiancastelli.it

21

L'ipotiroidismo subclinico

Definizione

Ipotiroidismo caratterizzato da bassa espressione clinica e, dal punto di vista biochimico, da un aumento del TSH e normali concentrazioni di iodotiroinine.

Prevalenza

- popolazione generale 1-10%
- Oltre 60 anni: 20 %, nei quali , inoltre la prevalenza del gozzo è doppia rispetto alla media della popolazione di riferimento)

L'ipotiroidismo subclinico

Fattori di rischio

- malattie autoimmuni, in particolare diabete tipo 1
- Iperitiroidismo trattato
- Storia di irradiazione in regione del collo
- Trattamento cronico con amiodarone, litio, IFN-alfa
- ecc

Diagnosi differenziale:

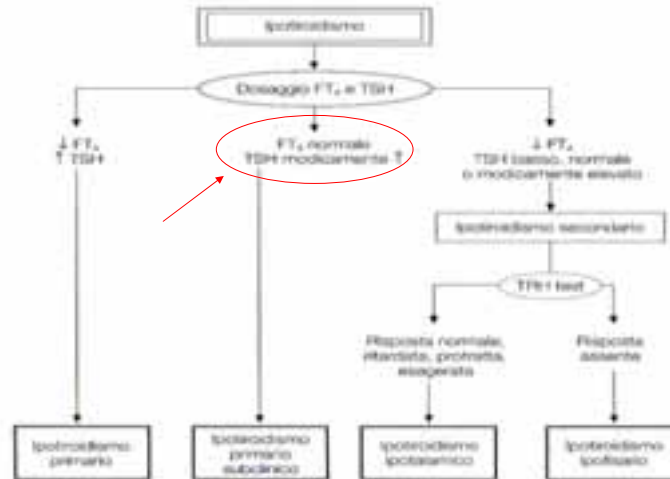
- Malattie sistemiche, nella fase di recupero
- Non adeguata compliance alla terapia di un ipotiroidismo
- Insufficienza renale cronica
- Insufficienza surrenalica primitiva
- Artefatto dovuto ad anticorpi eterofili contro il TSH
- Mutazioni del TSHr

Quadro laboratoristico dell'ipotiroidismo

	Primario	
	Subclinico	Clinico
TSH	↑	↑
FT4	↓	↓↓
FT3	N	↓↓
A-TPO	↑↑	↑↑
Colesterolo	↑	↑↑
CPK	N ↑	↑↑
SHBG	↓	↓↓

Diagnosi di ipotiroidismo

Nell'adulto la maggiore difficoltà nella diagnosi di ipotiroidismo risiede nella lenta e insidiosa comparsa dei sintomi, molti dei quali comuni ad altre affezioni (astenia, anemizzazione, irregolarità mestruali, aumento di peso)



www.lucapiancastelli.it

25

Prolattina

- ✚ Polipeptide di 198 aa codificato da un gene sul crx 6
- ✚ PRL stimola la lattazione durante il puerperio
- ✚ PRL, estrogeni, progesterone, lattogeno placentare (hPL), insulina e cortisolo, preparano la ghiandola mammaria per la lattazione
- ✚ L'eccesso secretivo di PRL inibisce la funzione gonadica bloccando la secrezione pulsatile di GnRH (ormone ipotalamico favorente il rilascio di gonadotropine) sia alcune tappe della steroidogenesi gonadica
- ✚ Inoltre, l'eccesso di PRL è associato a ridotta tolleranza al glucosio, iperinsulinemia e insulino-resistenza

www.lucapiancastelli.it

26

Iperprolattinemia

La **sindrome iperprolattinematica** è assai frequente raggiungendo un'incidenza del 25-30% nelle donne con **disordini del ciclo mestruale**.

Le cause possono essere sia fisiologiche (alterazioni del sonno, stress, gravidanza, suzione del capezzolo, epoca neonatale), farmacologiche e patologiche (alterazioni e lesioni ipofisarie o ipotalamiche, ipotiroidismo primario, PCOS, ecc).

All'iperPRL si associa iperestrogenismo responsabile delle alterazioni metaboliche del tessuto adiposo e del suo accumulo

Iperprolattinemia e stress

(Sonino N et al, Eur J Endocrinol 2004; 151 : 61-65)

Uno studio caso-controllo, coordinato da Ricercatori dell'Università di Padova, ha esaminato la relazione tra recenti eventi di vita e l'insorgenza di iperprolattinemia.

E' noto che stress psicologici acuti aumentano i livelli di prolattina nei soggetti sani.

Lo studio ha riguardato 52 pazienti giunti consecutivamente all'osservazione con alti livelli plasmatici di prolattina. Di questi 45 erano femmine, di età media 34,9 anni (range: 18-60 anni)

I pazienti con iperprolattinemia hanno riferito di aver avuto più eventi stressanti rispetto ai controlli ($p < 0,001$).
Non sono state osservate differenze tra pazienti con prolattinoma ($n = 33$) e con iperprolattinemia idiopatica ($n = 19$).

Secondo gli Autori lo stress emotivo ha un potenziale ruolo nell'iperprolattinemia idiopatica

Insulinoresistenza



Numerose sono le evidenze cliniche che dimostrano la stretta correlazione tra sovrappeso, obesità e una ridotta sensibilità all'insulina

L'insulinoresistenza è una sindrome nella quale il corpo non risponde come dovrebbe all'insulina

Ricercatori del SINAI Medical Center di Los Angeles hanno scoperto che l'LPL, un gene che controlla la distribuzione degli acidi grassi ai muscoli e ai tessuti, è collegato all'insulinoresistenza nei messico-americani

Una diminuzione patologica degli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina sui tessuti extrasplancnici e sul fegato è considerata la più efficace definizione di insulinoresistenza (Moller 1991)

Insulinoresistenza e diabete

L'iperinsulinemia determina una riduzione della densità di superficie dei recettori insulinici ed una diminuzione dell'affinità di legame di questi per l'insulina, con l'instaurarsi di una condizione nota come insulinoresistenza. Questa, a sua volta, stimola ulteriormente la secrezione insulinica con progressivo esaurimento della riserva pancreatica e possibile evoluzione verso il diabete mellito tipo 2

Alimentazione iperglicidica e/o iperalimentazione

↓
Iperglicemia cronica

↓
Iperinsulinemia

↓
Insulinoresistenza

↓
Diabete tipo 2

Sviluppo di insulino-resistenza ed obesità dopo iperespressione del glutatione-perossidasi

(McClung JP et al, PNAS 2004; 101: 8852-8857)

La resistenza all'insulina è associata a stress ossidativo.

L'obiettivo dello studio, condotto presso la Cornell University, è stato quello di verificare l'impatto dell'iperespressione del glutatione-perossidasi 1 (GPX1), una selenoproteina intracellulare che riduce il perossido d'idrogeno (H₂O₂) in vivo, sul metabolismo del glucosio e sulle funzioni dell'insulina.

L'esperimento compiuto su modelli animali, è consistito nel somministrare con la dieta selenio (0,4 mg/kg) a topi OE (iperesprimenti GPX-1) e a topi WT.

Rispetto ai topi WT, i topi OE hanno sviluppato iperglicemia, iperinsulinemia ed elevati livelli di leptina.

Inoltre i topi OE avevano un peso maggiore ed erano più grassi.

Dopo 30-60 minuti dalla somministrazione di Insulina, i topi OE presentavano una minore riduzione , attorno al 25% , della glicemia rispetto ai topi WT.

La resistenza all'insulina era associata ad una riduzione del 30-70% nelle fosforilazioni, indotte dall'insulina, del recettore dell'insulina (subunità beta) nel fegato e della proteina Akt nel fegato e nei muscoli.

Questo studio ha dimostrato lo sviluppo di resistenza all'insulina nei mammiferi con elevata espressione di un enzima antiossidante, indicando che un aumento dell'attività GPX1 può interferire con la funzione insulinica

www.lucapiancastelli.it

31

Rabbia, stress, ipercortisolemia ed aumento di peso

Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention della American Heart Association

I ricercatori americani dell'Health Science Center dell'Università del Texas hanno seguito per tre anni un gruppo di 160 adolescenti, maschi e femmine, tra 14 e 17 anni, controllando periodicamente il loro indice di massa corporea. I ragazzi si sono anche sottoposti a un test di valutazione dell'esperienza, dell'espressione e del controllo della rabbia (State-Trait Anger Expression Inventory, STAXI). I comportamenti ricadevano nel punteggio "anger in" se non c'era la manifestazione delle emozioni rabbiose, magari per paura di ciò che gli altri avrebbero pensato; per contro gli "anger out" esternavano gridando, sbattendo le porte o assumendo atteggiamenti aggressivi. Il punteggio "anger control" indicava invece persone capaci di esprimere i sentimenti in modo maturo e sano. Sommando il punteggio "anger in" e "anger out" e dividendo per il punteggio "anger control" si otteneva una valutazione della "anger expression"

www.lucapiancastelli.it

32

I ricercatori hanno notato che le abitudini comportamentali dei ragazzi esaminati rimanevano pressoché invariate nel tempo, ma anche che erano correlate con il loro peso corporeo. In particolare chi aveva un punteggio di controllo della rabbia alto risultava avere un basso indice di massa corporea.

I comportamenti estremi di espressione o di repressione del sentimento rabbioso erano invece associati al sovrappeso.

Questa associazione era più marcata nelle ragazze.

I soggetti che raggiungevano il punteggio "anger control" erano coscienti dei propri sentimenti e della propria rabbia ed erano in grado di esprimerli in modo appropriato e non dannoso e tendevano a mantenere il loro normopeso.

Si allargano quindi i confini del quadro che descrive un giovane paziente che deve perdere peso, che va a includere anche gli aspetti sociologici del problema in quanto strettamente legati.

In mancanza di tale controllo, il **cortisolo**, un ormone rilasciato durante la risposta fisiologica allo stress può mantenersi a livelli elevati stimolando un eccessivo turn-over di grassi e carboidrati, il rilascio di insulina e l'aumento dell'appetito.

Relazione tra stress e assunzione di cibo

(Epel E et al, *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 37-49)

L'obiettivo dei Ricercatori del Dipartimento di Psicologia dell'Università della California è stato quello di identificare le variabili psicologiche e fisiologiche correlate all'assunzione del cibo dopo stress.

Un totale di 59 donne, sane, in premenopausa, di età media 39 anni, sono state sottoposte a sessioni stressanti, alternate ad altre di relax, in giorni diversi.

I soggetti con alti livelli di **cortisolo** dopo essere stati sottoposti a stress hanno assunto cibi ipercalorici (di natura glucidica) in misura maggiore rispetto a coloro che avevano bassi livelli di questo ormone.

Nel giorno di relax i due gruppi (alti e bassi livelli di cortisolo) hanno assunto identiche quantità di cibo.

In base ai gusti, coloro che avevano alti livelli di cortisolo hanno preferito cibi dolci.

Inoltre l'umore negativo dopo stress è risultato correlato ad una maggiore assunzione di cibo.

...e la strada è sempre in salita

La terapia
alla fre

Vista la
inte
integrat

Solo c
rapp
termin
in bas

Alla ba



può limitare
un generico e
colare.

PLICITÀ DEGLI
TTAMENTO
a, psicologo e

ali terapie
medio-lungo
tidisciplinare,
del paziente

ENZIONE