#### **EDITORIALE**

# LA FLOGOSI DEL TESSUTO ADIPOSO E IL DANNO MICROCIRCOLATORIO

# Linking adipose tissue inflammation and microvascular damage

#### ROBERTO SERRA. MARTA SANNA. ROBERTO VETTOR

Dipartimento di Medicina Interna, DIMED, Clinica Medica 3, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Padova

#### SUMMARY

The pathophysiology of adipose tissue expansion in obesity is characterized by adipocyte hypertrophy and hyperplasia. This process occurs in all adipose depots, also in the perivascular region of the microcirculation. The adipocyte expansion in volume and number is accompanied by an increase of pro-inflammatory adipocytokines production, including interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor-a (TNFa), vascular endothelial growth factor (Vascular Endothelial Growth factor - VEGF), chemotactic factor for monocyte (monocyte chemotactic Protein 1). The release of these substances into the circulation recruits locally circulating leukocytes. An increased concentration of FFA in the microcirculation seems to be able to stimulate the exposure of adhesion molecules (VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1) on the luminal surface of endothelial cells. These molecules allow the adhesion and facilitate the exit of circulating leukocytes towards the perivascular adipose tissue. Within the extravascular area, the leukocytes release myeloperoxidase (MPO), which downregulates adiponectin expression by adipocytes. Reduced adiponectin level leads to a lower expression of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) that physiologically inhibits the synthesis and the production of adhesion molecules at the endothelial level. The cross talk between microcirculation and expanding adipose tissue promotes the maintenance of a low grade chronic inflammation that characterizes obesity and its metabolic complications.

Keywords: Obesity, adipose tissue, microcirculation, low-grade inflammation, endothelium, FFA, hypoxia.

In tutto il mondo occidentale l'obesità ha dimostrato un incremento esponenziale. Gli ultimi dati pubblicati dalla Organizzazione Mondiale della Sanità hanno censito una prevalenza di quasi 2 miliardi di persone in sovrappeso e, di queste, oltre

Indirizzo per la corrispondenza Serra Roberto, MD, PhD. Clinica Medica 3, DIMED Azienda Ospedaliera, Università di Padova Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova E-mail: roberto.serra@sanita.padova.it 600 milioni francamente obese. Oltre 40 milioni sono i bambini di età inferiore ai 5 anni che si possono considerare in sovrappeso. Nel nostro paese, l'ultimo "Rapporto Osservasalute" del 2013, ha rilevato che più di un terzo della popolazione (35,6%) è in sovrappeso e una persona su dieci è obesa (10,4%). All'aumentare dell'adiposità corrisponde un consensuale aumento di altre condizioni patologiche che si associano come complicanze dell'obesità: insulino-resistenza, diabete, ipertensione arte-

riosa, patologie cardiovascolari, patologie neurologiche come la demenza, patologie respiratorie come la sindrome delle apnee ostruttive notturne, epatosteatosi e alcuni tipi di neoplasie.

Negli ultimi anni si è quindi cercato di capire quali possano essere i meccanismi che portano dalla disfunzione del tessuto adiposo allo sviluppo delle complicanze correlate all'abnorme espansione del medesimo.

## La flogosi nel tessuto adiposo

Uno dei meccanismi che hanno progressivamente preso consistenza è l'esistenza di un legame tra l'espansione del tessuto adiposo e un'alterazione dei mediatori cellulari e bioumorali dell'infiammazione.

Sebbene la genesi dell'obesità sia multifattoriale, un eccessivo introito calorico, squilibrato rispetto al dispendio energetico, appare a tutt'oggi il meccanismo più influente nello sviluppo dell'eccesso di peso. L'abnorme espansione del tessuto adiposo e soprattutto della componente localizzata a livello viscerale, sembra essere l'elemento che determina l'instaurarsi di una condizione di flogosi cronica di basso grado. In questo processo vengono coinvolti tutti gli elementi che partecipano al classico processo infiammatorio: produzione di citochine, reclutamento e attivazione dei leucociti circolanti, rimodellamento dello stesso tessuto adiposo.

Non trascurabile è anche il ruolo che viene svolto dai depositi di lipidi in distretti extra adiposi, come a livello del muscolo scheletrico e del fegato. L'infiltrazione di adipociti in distretti ectopici sembra la maggior determinante dell'insulino-resistenza e in grado di interferire in modo evidente con la funzione del tessuto infiltrato. Ad esempio, l'infiltrazione di adipociti a livello del tessuto muscolare scheletrico

causa uno scompaginamento delle fibre che appare determinare la riduzione della forza e della mobilità globale del muscolo, che si rende più evidente con l'avanzare dell'età dell'organismo (1). Oltre ad un'azione strettamente meccanica, l'infiltrato adiposo nel tessuto muscolare innesca localmente reazioni di tipo infiammatorio e di stress ossidativo.

A livello cardiaco, il deposito di tessuto adiposo in sede perivascolare è in grado di determinare un'alterazione diretta della funzionalità del circolo coronarico. La riduzione della riserva coronarica (CFR - Coronary FLow Riserve) che si è osservata nei soggetti obesi rispetto ai controlli normopeso, avviene in assenza di un danno macroangiopatico clinicamente manifesto e sembra correlarsi in modo diretto con un aumento dei fenomeni infiammatori e con il rilascio di adipocitokine di tipo proinfiammatorio, quali Interleuchina 6 (IL-6) e Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) (2).

#### Il microcircolo del tessuto adiposo

A dispetto di quanto si credeva agli inizi del secolo scorso, quello adiposo è un tessuto altamente vascolarizzato, paragonabile agli organi e ai tessuti metabolicamente più attivi. In particolare molto fine appare la regolazione del circolo a livello dei vasi di calibro minore. Il microcircolo a livello del tessuto adiposo si può suddividere in 3 segmenti distinti: arteriole, capillari e venule.

Le arteriole sono i vasi che regolano la resistenza al flusso e si sfioccano in rami di diametro progressivamente ridotto con assottigliamento della parete vascolare fino al singolo strato di cellule endoteliali che poggiano sulla membrana basale a formare i capillari veri e propri.

I capillari sono il sito dove avvengono gli scambi tra il letto vascolare e il compartimento tessutale. A questo livello, sulla superficie luminale delle cellule endoteliali del tessuto adiposo, viene abbondantemente espressa la lipo-protein-lipasi (LPL); questo enzima viene sintetizzato e secreto dagli adipociti circostanti il letto capillare. Il trasporto di LPL alla superficie luminale delle cellule endoteliali, avviene grazie all'azione di una specifica proteina ligando. La LPL ha il compito di idrolizzare i chilomicroni e le VLDL circolanti, determinando un rilascio di FFA nel torrente circolatorio.

Mentre in alcuni distretti, come ad esempio nel fegato, a livello capillare si ha una permeabilità tale da consentire la fuoriuscita dal letto vascolare di lipoproteine di discreta dimensione e quindi l'accumulo diretto di FFA nel parenchima circostante, nel tessuto adiposo i capillari sono stretti tra loro attraverso le tight-junction che impediscono una fuoriuscita diretta dal letto vascolare degli FFA. Appare quindi verosimile che per attraversare la barriera endoteliale e raggiungere gli adipociti circostanti il letto capillare, gli FFA che si liberano a questo livello del microcircolo inneschino un processo infiammatorio locale. Si è infatti osservato che ad un aumento degli FFA circolanti corrisponda un aumento dei marcatori di attivazione endoteliale.

A livello del microcircolo, ed in particolare a livello di capillari e venule, avviene anche la regolazione della permeabilità vascolare fondamentale per regolare lo scambio tra sangue e tessuti di liquidi, di soluti e di macromolecole. In presenza di una condizione infiammatoria si osserva un aumento della permeabilità capillare che consente la fuoriuscita di macromolecole nei tessuti circostanti. Questa alterazione della barriera endoteliale che si viene a determinare a seguito dell'accumulo di FFA secondario all'elevato consumo di

cibi ricchi di grassi sembrerebbe favorire l'assorbimento anche di endotossine e altri prodotti della lisi batterica. Sulla scorta di queste osservazioni l'attenzione di molti ricercatori si è recentemente concentrata sul ruolo del microbiota intestinale nel determinare l'insorgenza di obesità e di insulino-resistenza (3).

# Differenze nel microcircolo tra tessuto adiposo viscerale e tessuto adiposo sottocutaneo

È appurato che il tessuto adiposo abbia una funzione fisiopatologica differente a seconda della sua localizzazione nell'organismo. All'espansione del tessuto adiposo localizzato a livello viscerale corrisponde un aumento delle complicanze cardiovascolari e metaboliche che si associano all'obesità, mentre, per converso, il tessuto adiposo localizzato a livello sottocutaneo sembra esibire una capacità addirittura protettiva verso le medesime complicanze. Uno dei motivi di questo differente comportamento potrebbe essere attribuibile ad una differenza nella struttura della vascolarizzazione del tessuto adiposo nei due diversi distretti.

Nel tessuto adiposo viscerale, gli adipociti tendono a disporsi preferenzialmente in prossimità dei vasi del microcircolo, laddove i leucociti tendono maggiormente ad aderire e a stravasare. Studi condotti in vivo hanno potuto dimostrare che la capacità di assorbimento degli FFA circolanti sia maggiore a livello intraddominale piuttosto che a livello del tessuto adiposo sottocutaneo. Questo maggiore uptake di FFA è favorito da una maggiore attività di LPL nel distretto viscerale; l'eccesso di FFA che si viene a concentrare a livello del microcircolo in questo distretto sembra essere il fattore inducente l'innesco del processo infiammatorio.

# Meccanismi fisiopatologici del danno microcircolatorio

Il fattore chiave del processo infiammatorio cronico di basso grado che si verifica nelle condizioni di obesità è l'infiltrazione di macrofagi e linfociti che si osserva a livello del tessuto adiposo. Sembra essere questo il *primum movens* che conduce all'instaurarsi delle complicanze metaboliche, come l'insulino-resistenza (4). Studi condotti *in vitro* e *in vivo* su modelli animali e umani hanno dimostrato che con l'espansione del tessuto adiposo si possa dare il via alla produzione di segnali chemotattici in grado di attirare nelle regioni circostanti i macrofagi circolanti. L'effetto tossico del tessuto adiposo si rivolge an-

che nei confronti del distretto microcircolatorio che esercita a sua volta un'azione di regolazione del traffico dei leucociti (5). Uno dei meccanismi con cui l'espansione del tessuto adiposo può determinare un danno a livello del distretto microcircolatorio, sembra essere lo squilibrio che si crea tra l'espansione della massa adiposa con relativo aumento delle richieste di ossigeno e la mancata adeguata crescita dell'albero vascolare, con instaurarsi di una condizione di relativa ipossia a livello loco-regionale. Tuttavia, anche il semplice passaggio di macronutrienti può determinare un danno nel distretto microcircolatorio (Figura 1). Si è infatti visto che il semplice sovraccarico alimentare di cibi grassi determina un aumento di espres-

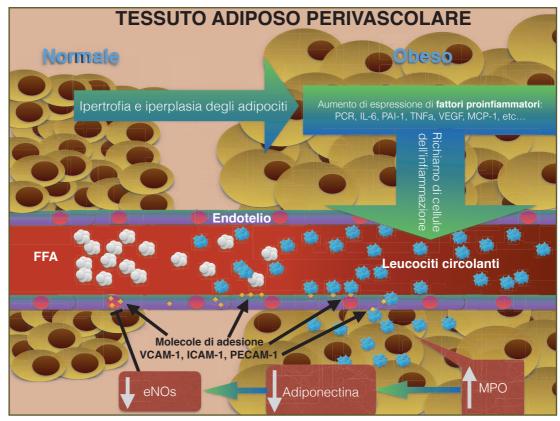


Figura I - Ipotesi sul meccanismo fisiopatologico del danno infiammatorio nel microcircolo del tessuto adiposo.

sione delle molecole di aggregazione cellulare a livello endoteliale e questo può facilitare l'adesione dei leucociti circolanti alle cellule endoteliali vascolari e consentirne successivamente l'attraversamento della parete per raggiungere il circostante tessuto adiposo perivascolare, dove si innesca e si mantiene la condizione di infiammazione.

L'interazione tra leucociti ed endotelio avviene in tre distinte fasi: reclutamento, adesione e attraversamento. Ognuna di queste fasi è mediata da specifici mediatori. Il reclutamento avviene ad opera delle molecole della famiglia della selectina (Pselectin e E-selectin); l'adesione è mediata da ICAM-1 e VCAM-1; infine la fuoriuscita dei leucociti dal letto vascolare è favorita dall'azione di ICAM-1 e PECAM-1 (6). L'espressione delle molecole di adesione endoteliale è particolarmente pronunciata a livello del microcircolo post-capillare. Recentemente si è giunti ad ipotizzare che l'alterazione del distretto microcircolatorio ora descritta avvenga in una fase estremamente precoce, prima che si realizzi un'espansione clinicamente patologica del tessuto adiposo, ma solo in virtù di un aumento dei substrati energetici grassi in circolo. Il semplice aumento di afflusso di FFA nel distretto microcircolatorio secondario a un pasto iperlipidico agisce come stimolo pro-infiammatorio e induce una rapida esposizione delle molecole di adesione, nello specifico le selectine, sulla superficie endoteliale intraluminale; il rallentamento e l'adesione dei leucociti a questo livello innesca il processo infiammatorio.

L'esposizione di P-selectin da parte delle cellule endoteliali è regolata in senso inibitorio dall'ossido nitrico endoteliale (eNO). La quantità endocellulare di eNO nella cellula endoteliale è regolata da 5' AMP-activated protein kinasi (AMPK). Studi recenti hanno dimostrato che gli FFA sono in grado di determinare una riduzione dell'espressione e dell'attività di AMPK, diminuendo pertanto la quantità di eNO e facilitando quindi l'innesco dei processi infiammatori inducendo una maggiore espressione delle molecole di adesione (P-selectin).

I leucociti che vengono fatti aderire alla parete dei capillari e delle venule a livello del microcircolo, si attivano e rilasciano diverse sostanze con potere ossidante. Una potente molecola ossidante rilasciata da tutte le cellule della serie mielocitica è la mieloperossidasi (MPO). Questa molecola dalle riconosciute capacità battericide è stata riscontrata in quantità aumentata in soggetti obesi, sia nel plasma che in determinati tessuti coinvolti nello sviluppo delle complicanze connesse con l'obesità, come nel parenchima epatico. Ad un aumento dell'attività mieloperossidasica corrisponde una modificazione dei processi di trascrizione a livello cellulare e una conseguente disfunzione del tessuto coinvolto.

Nel tessuto adiposo si è recentemente osservato che i livelli di adiponectina sono inversamente proporzionali all'espressione di molecole ossidanti a livello loco-regionale. Tra le azioni fisiologiche dell'adiponectina si annovera la capacità di indurre sintesi di eNO e di ridurre l'espressione di molecole di adesione (ICAM-1 e VCAM-1). Ne consegue che una carenza di questa adipochina facilita l'innesco e il mantenimento di processi di infiammazione cronica.

Si può quindi ipotizzare che l'aumento dell'espressione delle molecole di adesione a livello del microcircolo del tessuto adiposo inibisca l'azione dell'adiponectina attraverso l'aumento del rilascio di sostanze pro-ossidanti come la MPO.

La reiterata assunzione di pasti ad alto contenuto lipidico può pertanto causare una diminuzione progressiva della funzione di adiponectina proprio attraverso l'induzione di un aumentata esposizione di molecole di adesione endoteliale.

#### Conclusioni

Lo stato di flogosi cronica di basso grado che si osserva nelle condizioni di obesità e che sembra essere il fondamento per lo sviluppo delle principali complicanze associate ad essa trova uno dei suoi fondamenti nelle alterazioni che si realizzano a livello del microcircolo nel tessuto adiposo e negli altri tessuti coinvolti. La disfunzione del microcircolo si realizza per l'iperafflusso di determinati

nutrienti nelle condizioni di sovralimentazione e per il rilascio di fattori flogogeni a livello loco-regionale da parte degli adipociti situati a livello perivascolare. Una delle prime alterazioni è un'evidente infiltrazione del tessuto adiposo da parte di cellule leucocitarie attivate in senso proinfiammatorio che precede sia l'aumento di peso che lo sviluppo dell'insulino-resistenza. Una più approfondita conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che si innescano con l'espansione del tessuto adiposo e con la sua localizzazione nei distretti extra-adiposi sarà utile nella prevenzione e nella cura delle complicanze associate all'obesità.

#### **RIASSUNTO**

Nel processo di evoluzione patologica verso l'obesità si assiste all'ipertrofia e iperplasia degli adipociti a tutti i livelli, anche nel distretto perivascolare del microcircolo. L'aumento di volume e numero degli adipociti si accompagna ad un aumento di produzione di adipocitochine proinfiammatorie, tra cui interleuchina-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor-a (TNFa), Fattore di crescita endoteliale (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF), Fattore chemotattico per i monociti (Monocyte Chemotactic Protein 1). Il rilascio di queste sostanze in circolo richiama a livello locale i leucociti circolanti. L'aumentata concentrazione di FFA circolanti sembrerebbe in grado di stimolare l'esposizione di molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, PECAm-1) sulla superficie luminale delle cellule endoteliali, le quali mediano l'adesione e la diapedesi dei leucociti verso il tessuto adiposo perivascolare. A livello extravascolare, i leucociti rilasciano tra le varie sostanze anche la mieloperossidasi (MPO), la quale è in grado di inibire l'espressione di adiponectina negli adipociti. A sua volta questo porta ad una riduzione dell'espressione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOs) che ha tra le diverse funzioni anche quella di inibire la sintesi e la produzione delle molecole di adesione a livello endoteliale. Dall'interrelazione tra microcircolo e tessuto adiposo in espansione si instaura pertanto un circolo vizioso che sostiene lo stato di flogosi cronica di basso grado caratteristica dell'obesità.

Parole chiave: Obesità, microcircolo, tessuto adiposo, infiammazione di basso grado, endotelio, FFA, ipossia.

### **Bibliografia**

- Addison O, Marcus RL, Lastayo PC, Ryan AS. Intermuscular Fat: A Review of the Consequences and Causes. Int J Endocrinol. 2014; 309570.
- Tona F, Serra R, Di Ascenzo L, et al. Systemic inflammation is related to coronary microvascular dysfunction in obese patients without obstructive coronary disease. Nutr, Metab Cardiovasc Dis. 2014; 24: 447-453.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol.

- 2011; 29: 415-45.
- 4. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. Microcirculation. 2012; 19: 5-18.
- 5. Ye J. Adipose tissue vascularization: its role in chronic inflammation. Curr Diab Rep. 2011; 11: 203-10.
- Krieglstein CF, Granger DN. Adhesion molecules and their role in vascular disease. Am J Hypertens. 2001; 14: 44S-54.