

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

OBESITÀ

ANGELINA PASSARO, ALESSANDRO BELLA, EDOARDO DALLA NORA

Definizione di obesità e distribuzione del tessuto adiposo

L'obesità è una condizione morbosa definita come un eccesso di tessuto adiposo. La diagnosi secondo l'organizzazione mondiale della sanità (OMS) si basa sulla rilevazione dell'indice di massa corporea, in inglese *body mass index* (BMI), dato dal rapporto tra peso ed altezza elevata al quadrato (Kg/m^2), utilizzando cut-off che derivano da ampi studi epidemiologici e clinici, al di là dei quali si configura la malattia (Tabella 1).

Un eccessivo introito calorico e l'inattività fisica sono alla base dell'allarmante e continuo aumento della prevalenza del sovrappeso e dell'obesità nei paesi occidentali ed in quelli in via di sviluppo. In Europa, il sovrappeso e l'obesità sono responsabili di circa l'80% dei casi di diabete tipo 2, del 55% dei casi di ipertensione arteriosa e del 35% di casi di cardiopatia ischemica, a loro volta

responsabili di 1 milione di morti l'anno e 12 milioni di malati all'anno (1).

Nonostante il BMI rappresenti una modalità molto semplice per definire l'obesità, il BMI identifica una popolazione piuttosto eterogenea e persone con simili BMI possono avere sostanziali differenze in termini di comorbidità e di compromissione complessiva dello stato di salute.

I limiti del BMI, nell'identificare e definire il rischio cardiovascolare del soggetto obeso, derivano, almeno in parte, dalla incapacità di tale indice di fornire informazioni circa la composizione corporea e circa la distribuzione del tessuto adiposo a livello locoregionale. Il BMI non riesce, ad esempio, a individuare quei soggetti che presentano un elevato accumulo di tessuto adiposo a livello intra-addominale (2).

Diversi studi condotti con l'uso di TC o RM, hanno dimostrato che i depositi di grasso addominale sono eterogenei e differenzialmente associati con l'aterosclerosi e il rischio cardiometabolico. I dati degli studi epidemiologici degli ultimi 30 anni hanno dimostrato che il tessuto adiposo viscerale è un marker indipendente di morbilità e mortalità, e che il tessuto adiposo sottocutaneo addominale è un indicatore di rischio cardiovascolare molto più debole (3). Vi sono inoltre evidenze che dimostrano che anche l'accumulo ectopico di grasso, ad esempio a livello epatico o epicardico, è strettamente associato all'espansione del tessuto adiposo viscerale e può contribuire

Tabella 1 - Classificazione secondo l'organizzazione mondiale della sanità dello stato ponderale sulla base dell'indice di massa corporea (Body Mass Index - BMI).

Classificazione	BMI, Kg/m^2
Sottopeso	< 18,5
Range normale	18,5 - 24,9
Sovrappeso	25-29,9
Obesità di classe I	30-34,9
Obesità di classe II	35-39,9
Obesità di classe III	> 40

all'aumentato rischio aterosclerotico e cardiometabolico.

Immagine coronali del corpo, ottenute con TC o RM, permettono una stima precisa della composizione corporea e della distribuzione del tessuto adiposo. La DEXA, invece, stima il tessuto adiposo viscerale sulla base della differenza tra il grasso totale e quello sottocutaneo. L'utilizzo di queste metodiche viene tuttavia riservato ad ambiti di ricerca mentre nella pratica clinica vengono generalmente utilizzati parametri antropometrici che correlano con il grasso viscerale. I più usati e accettati sono la circonferenza vita e il rapporto vita-fianchi che correlano con il grasso viscerale (4).

L'adiposopatia al centro della relazione tra obesità e aterosclerosi

L'obesità può aumentare la morbilità e la mortalità cardiovascolare in modo diretto, inducendo sul sistema cardiovascolare un adattamento strutturale e funzionale per assecondare l'eccesso di peso, ed in modo indiretto determinando la presenza di coesistenti fattori di rischio come insulino-resistenza, diabete, ipertensione e dislipidemie.

Le patogenesi dell'obesità e dell'aterosclerosi hanno diverse caratteristiche comuni, numerose sono infatti le analogie tra gli adipociti e i macrofagi, cellule fondamentali nella progressione del processo aterosclerotico. In entrambe le condizioni i lipidi, le particelle di LDL ossidate e gli acidi grassi liberi attivano il processo infiammatorio e contribuiscono alla patogenesi della malattia. Nel processo aterosclerotico, l'infiammazione è responsabile della progressione dalla disfunzione endoteliale alla formazione delle placche aterosclerotiche vere e proprie. In maniera simile, nell'obesità l'infiammazione è strettamente

associata alla comparsa di insulinoresistenza e di diabete di tipo 2.

Diversi fattori tra cui età, sesso, razza o origine etnica e genetica sembrano contribuire a determinare la diversa deposizione di grasso e il potenziale di espansione del tessuto adiposo in risposta all'aumento di peso.

L'espansione del tessuto adiposo viscerale e l'accumulo di grasso ectopico sono i principali responsabili degli effetti deleteri dell'obesità attraverso diversi meccanismi (*Figura 1*).

L'adiposità viscerale e l'accumulo di grasso ectopico sono, almeno in parte, la conseguenza di una incapacità del tessuto adiposo sottocutaneo di espandersi indefinitamente, in risposta a un cronico bilancio calorico positivo. In condizioni fisiologiche, in risposta ad un bilancio calorico positivo, gli adipociti vanno in contro ad un'iniziale ipertrofia, che innesca una cascata di segnali cellulari volta ad avviare l'adipogenesi (reclutamento, proliferazione e differenziazione di nuove cellule adipose). Se nel tessuto adiposo sottocutaneo periferico l'adipogenesi procede senza ostacoli, l'adiposità non causa disfunzioni del tessuto adiposo e danno metabolico. Al contrario, se l'adipogenesi è inefficace il tessuto adiposo è disfunzionante e metabolicamente "inadeguato"; tale condizione, dal punto di vista fisiopatologico, è analoga ad una relativa mancanza di adipociti, talvolta descritta come lipodistrofia acquisita (5).

Soggetti con condizioni di lipodistrofia mostrano alterazioni metaboliche tipiche dei soggetti obesi, pur presentando un BMI normale, proprio per l'incapacità del tessuto adiposo sottocutaneo di accumulare gli acidi grassi, sotto forma di trigliceridi, esponendo di conseguenza altri organi come fegato, cuore e muscolo ad elevati flussi di acidi grassi liberi (6). L'espandibi-

lità del tessuto adiposo sottocutaneo riveste quindi un ruolo chiave nel determinare le complicanze metaboliche e cardiovascolari legate all'obesità.

L'eccessiva espansione del tessuto adiposo viscerale e l'accumulo di grasso ectopico si accompagnano ad una disfunzione del tessuto adiposo, nota come adiposopatia (adiposopathy o "sick fat") condizione patologica del tessuto adiposo e dell'adipocita caratterizzata da alterazioni anatomiche, strutturali e funzionali che si traducono

in un alterato pattern di secrezione delle adipochine, in una disregolazione infiammatoria del tessuto adiposo e nella comparsa di resistenza all'insulina. Un'eccessiva ipertrofia degli adipociti, inoltre, interrompe la normale funzione fisiologica degli organelli intracellulari delle cellule adipose, contribuendo alla adiposopatia, come evidenziato dall'aumento dei marcatori di stress del reticolo endoplasmatico intracellulare (ER) e dalla disfunzione mitocondriale (7).

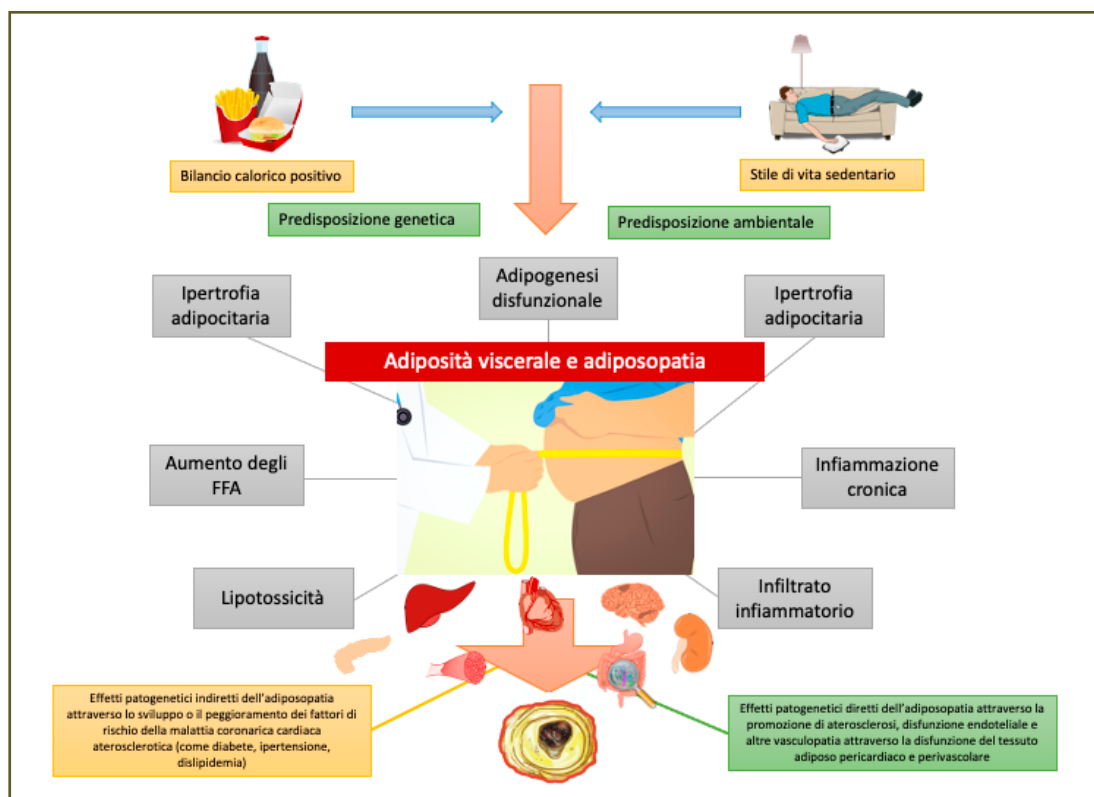


Figura 1 - Adattata da Bays HE. Adiposopathy: Is "sick fat" a cardiovascular disease? Journal of the American College of Cardiology. 2011. Soggetti geneticamente predisposti, in presenza di un cronico bilancio calorico positivo e di uno stile di vita sedentario, sviluppano adiposità e viscerale ed un quadro di "adiposopatia", una condizione caratterizzata da un'adipogenesi disfunzionale con eccessiva ipertrofia adipocitaria. A livello del tessuto adiposo, si verifica una rarefazione della vascolarizzazione che determina ipossia tissutale con una conseguente alterazione della matrice extracellulare, con liberazione di citochine infiammatorie. Si assiste, inoltre, alla comparsa di un infiltrato infiammatorio e all'aumento degli FFA circolanti. L'insieme di queste alterazioni contribuisce alla progressione del processo aterosclerotico attraverso effetti diretti (disfunzione del tessuto adiposo perivascolare e pericardico) ed indiretti (attraverso promozione e sviluppo di fattori di rischio come diabete, ipertensione e dislipidemia).

Le alterazioni funzionali caratteristiche dell'adiposopatia sembrano svolgere un ruolo fondamentale anche nella patogenesi di altre condizioni strettamente associate all'obesità e all'insulino-resistenza come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), una malattia endocrino-metabolica piuttosto comune nella donna in età fertile. Oltre ad una riduzione della fertilità, la PCOS è associata alla presenza di insulino-resistenza, e ad altre caratteristiche della sindrome metabolica oltre ad un aumentato rischio di sviluppare il diabete. In maniera simile agli individui con sindrome metabolica, le donne affette da PCOS presentano spesso un quadro di obesità addominale e segni di adiposopatia. Il tessuto adiposo delle donne affette da PCOS è caratterizzato dalla presenza di adipociti ipertrofici deficitari nei processi lipolitici e resistenti all'azione dell'insulina. Anche l'espressione e la produzione di adipochine risulta alterata, a conferma del fatto che la disfunzione del tessuto adiposo svolge un ruolo fondamentale nel determinare e mantenere le alterazioni metaboliche osservate nella PCOS. Se tali alterazioni siano la causa o l'effetto di una condizione di iperandrogenismo non è del tutto compreso. Nelle donne con PCOS la presenza di un eccesso di androgeni spinge verso l'accumulo di grasso prevalentemente a livello viscerale che, come già detto, è fortemente correlato allo sviluppo di resistenza insulinica che a sua volta peggiora il fenotipo policistico. Infatti, l'obesità addominale e la resistenza all'insulina stimolano la produzione di androgeni ovarici e surrenali e possono aumentare ulteriormente l'obesità e l'infiammazione addominale, creando così un circolo vizioso (8).

Sebbene il tessuto adiposo sia prevalentemente formato da adipociti, altri tipi cellulari rivestono un ruolo chiave nella funzione e struttura del tessuto adiposo come

pre-adipociti, macrofagi, fibroblasti e cellule vascolari. Il tessuto adiposo dei soggetti obesi, ed in particolare di quelli con disfunzione metabolica, è caratterizzato dalla presenza di un infiltrato infiammatorio con macrofagi attivati, linfociti T e adipociti disfunzionanti. L'entità dell'infiltrato infiammatorio correla direttamente con il grado di adiposità e con lo stato di infiammazione sistemica mentre correla inversamente con la sensibilità insulinica. L'infiltrato macrofagico appare maggiore nel tessuto adiposo viscerale, rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo, in accordo con la stretta correlazione che esiste tra questo distretto e le complicanze metaboliche associate all'obesità.

Da un punto di vista fisiopatologico diversi meccanismi possono giocare un ruolo nel determinare l'infiltrato macrofagico. La morte adipocitaria, determinata da necrosi semplice o da fenomeni apoptotici, costituisce di per sé uno stimolo all'attività fagocitica mediata dai macrofagi: in effetti, a livello istologico, i macrofagi si accumulano intorno agli adipociti necrotici nel tessuto adiposo di animali e soggetti obesi in strutture simili a corona (*crown like structures*).

Un secondo meccanismo fisiopatologico attraverso il quale viene a formarsi l'infiltrato macrofagico è costituito dall'attività chemiotattica: vi sono numerose evidenze che dimostrano un ruolo della via MCP-1/CCR2 nel determinare l'accumulo di monociti nel tessuto adiposo, in corso di obesità (14-15). Anche la vascolarizzazione del tessuto adiposo sembra svolgere un ruolo fondamentale nella genesi dell'infiltrato infiammatorio del tessuto adiposo: l'obesità si associa ad una rarefazione della vascolarizzazione del tessuto adiposo con una conseguente ipossia tissutale. Questo stato di ischemia relativa potrebbe contribuire ad innescare una se-

rie di risposte infiammatorie come conseguenza di una necrosi adipocitaria indotta dall'ischemia e al conseguente reclutamento di macrofagi.

Un ultimo meccanismo in grado di innescare i processi infiammatori a livello del tessuto adiposo è costituito dal flusso di acidi grassi liberi (FFA). Sebbene il tessuto adiposo non sia generalmente considerato un target di lipotossicità, un eccessivo afflusso di FFA o un'eccessiva lipolisi espongono l'adipocita ad un eccessivo carico di acidi grassi liberi che possono attivare il processo infiammatorio (9).

Il tessuto adiposo, inoltre, rilascia adi-

pocitochine che possono innescare disfunzione endoteliale e contribuire ad uno stato di ipercoagulabilità e di infiammazione sistemica che costituisce un substrato ideale per la progressione del processo aterosclerotico. Nella condizione di obesità viscerale si assiste ad un incremento dei livelli circolanti di adipocitochine infiammatorie (ad es. TNF- α , IL-6, MCP-1, leptina e resistina) così come di proteina C reattiva, e ad una down regolazione di fattori antinfiammatori come l'adiponectina, una condizione associata ad un aumentato rischio di infarto miocardico, malattia vascolare periferica e diabete di tipo 2 (Figura 2).

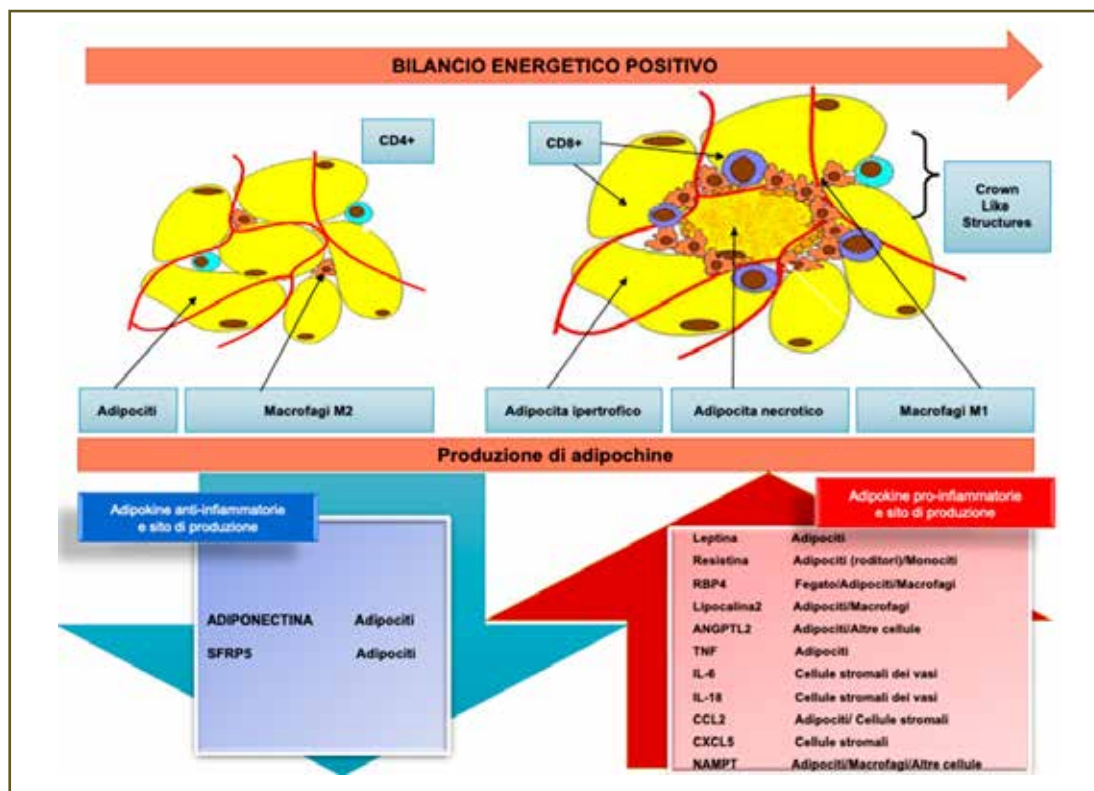


Figura 2 - Da Dalla Nora E, Testoni L, Di Vece F, Passaro A. Tessuto adiposo e infiammazione sistemica. G Ital dell'Arteriosclerosi. 2012; 3. In presenza di un cronico bilancio calorico positivo, il tessuto adiposo viene infiltrato da macrofagi attivati. Parallelamente, si assiste a un aumento della produzione di adipochine pro-infiammatorie e alla riduzione della produzione di molecole antinfiammatorie, una condizione in grado di contribuire al mantenimento di uno stato di infiammazione cronica di basso grado che costituisce un terreno "fertile" per la progressione dell'aterosclerosi.

Tessuto adiposo perivascolare e grasso ectopico

Parallelamente all'espansione del tessuto adiposo viscerale, si assiste anche ad un aumento della deposizione di grasso a livello ectopico, come nel fegato. La maggior parte del tessuto adiposo viscerale viene drenato dalla vena porta; pertanto, in corso di obesità viscerale, il fegato viene esposto ad alte concentrazioni di acidi grassi liberi e glicerolo, con conseguente interferenza sul normale metabolismo epatico, determinando una ridotta estrazione epatica di insulina (con conseguente esacerbazione dell'iperinsulinemia), un aumento della produzione di lipoproteine ricche di trigliceridi e un aumento della produzione di glucosio epatico. Tutte queste alterazioni contribuiscono alla stretta associazione osservata tra obesità viscerale e diabete di tipo 2 (10).

Oltre al tessuto adiposo viscerale si assiste all'espansione anche di altri depositi di tessuto adiposo, con un potenziale effetto patogeno. I depositi di grasso pericardico, perimuscolare, perivascolare, orbitale e paraosseale possono avere un'attività lipolitica e infiammatoria. L'adiposopatia a livello pericardico e perivascolare può avere effetti patogeni diretti sul miocardio, sulle arterie coronarie e sui vasi periferici attraverso la secrezione disregolata, a livello loco regionale, di fattori vasoattivi e infiammatori che possono contribuire all'instabilità dell'ateroma. Da un punto di vista epidemiologico, l'adiposità pericardica appare fortemente associata all'aterosclerosi coronarica negli afroamericani con diabete di tipo 2, e potrebbe rappresentare uno dei meccanismi alla base della differente suscettibilità all'aterosclerosi, nelle diverse etnie.

La visione dell'aterosclerosi come un processo esclusivamente endoluminale an-

drebbe pertanto rivista, alla luce di sempre maggiori evidenze che mostrano come il tessuto adiposo perivascolare possa contribuire al processo aterosclerotico attraverso un modello infiammatorio "dall'esterno all'interno" (11).

Conclusioni e prospettive

Perdere peso intervenendo sullo stile di vita, migliorando le abitudini alimentari e promuovendo un regolare esercizio fisico, rimane uno dei cardini nel trattamento dell'obesità e delle complicanze metaboliche associate a tale condizione. Ottenere anche un modesto calo ponderale si traduce in importanti miglioramenti del profilo di rischio cardiovascolare ed è pertanto un obiettivo fondamentale nel trattamento del soggetto obeso. Studi, come il Diabetes Prevention Program e il Diabetes Prevention Study, hanno dimostrato che questo tipo di approccio mostra un'efficacia comparabile, se non superiore, a un intervento farmacologico, nel ritardare/prevenire la comparsa del diabete nei soggetti a rischio (12, 13). Tuttavia, il trattamento dell'obesità attraverso un intervento sullo stile di vita, soprattutto nel lungo termine, si rivela spesso infruttuoso.

Le evidenze accumulate negli ultimi decenni hanno però stravolto la visione del tessuto adiposo che, da un semplice deposito di sostanze nutritive, ha assunto la dignità di un vero e proprio organo, con capacità endocrine e paracrine, che lo collocano al centro di un complesso cross talk con altri organi come fegato, muscolo, pancreas, vasi, SNC, apparato gastrointestinale, ecc. (14).

È facile pertanto comprendere come, quando disfunzionante, il tessuto adiposo sia in grado di partecipare alla patogenesi di numerose malattie, ed in particolare di quelle che mostrano una stretta associa-

zione epidemiologica con l'obesità, come il diabete, l'ipertensione e la dislipidemia, tutti importanti fattori di rischio per l'aterosclerosi. Sebbene i meccanismi attraverso i quali il tessuto adiposo disfunzionante contribuisca alla fisiopatologia dell'aterosclerosi non siano completamente chiariti, è evidente che il tessuto adiposo, ed in particolare il tessuto adiposo disfunzionante, svolge un ruolo chiave nella patogenesi dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Riconoscere il potenziale patogeno del tessuto adiposo, pertanto, non solo aiuta a descrivere la relazione tra obesità e aterosclerosi, ma fornisce anche le basi per lo sviluppo di nuove strategie di trattamento che devono mirare non solo a correggere l'eccesso ponderale ma soprattutto a curare e/o contrastare l'adiposopatia.

Bibliografia

1. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016; 22: s176-185.
2. Neeland IJ, Poirier P, Després J-P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity. *Circulation* 2018; 137: 1391-406.
3. Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, Ishizaka Y, Oka R, Okada M, et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med*. 2012; 44: 82-92.
4. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020; 134: 153-155.
5. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes*. 2004; 28: S12-21.
6. Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 161-96.
7. Blüher M. Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009; 117: 241-150.
8. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4429-2>.
9. Dalla Nora E, L T, Vigna G, Di Vece F, Passaro A. Tessuto adiposo e infiammazione sistemica. *G Ital Dell'Arteriosclerosi*. 2012; 3: 72-83.
10. Neeland IJ, Hughes C, Ayers CR, Malloy CR, Jin ES. Effects of visceral adiposity on glycerol pathways in gluconeogenesis. *Metabolism*. 2017; 67: 80-89.
11. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation* 2003;108: 2460-2466.
12. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetes Care*. 2003; 26: 3230-3236.
13. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2165>.
14. Bays HE. Adiposopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 2461-2473.