- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

Obesità addominale e diabete

Enzo Bonora, Corinna Brangani, Isabella Pichiri

Sezione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Verona

Key words:
Abdominal obesity; Adipokines; Diabetes mellitus; Free fatty acids; Insulin resistance; Insulin secretion.

It has been known for about 50 years that different obesity phenotypes do exist. Nonetheless, how abdominal, namely visceral, obesity is burdened by metabolic and cardiovascular diseases has been established only in recent years. The association between abdominal obesity and diabetes, which is well documented, has been mainly explained by the lower insulin sensitivity of subjects with excess visceral fat. However, more recent studies support the hypothesis that several molecules released in greater or lower amount by visceral adipocytes can exert also a detrimental role on β-cell function. Among these molecules free fatty acids and adipokines should be mentioned. The latter include inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor-α and interleukin-6 and hormones synthesized by adipocytes, such as adiponectin, leptin and resistin. Visceral obesity is also associated with an excessive depot of triglycerides and other lipid products (e.g., ceramide) within the key organs of glucose metabolism (liver, skeletal muscle, pancreatic islets). This phenomenon seems to contribute to both insulin resistance and β-cell dysfunction, favoring abnormalities of glucose homeostasis.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 40S-53S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Enzo Bonora

Sezione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Ospedale Civile Maggiore Piazzale Stefani, 1 37126 Verona E-mail: enzo.bonora@univr.it

Introduzione

Nel presente articolo saranno presentati dati della letteratura e personali, conoscenze consolidate, concetti in fase di studio e ipotesi di lavoro a sostegno dell'idea che un certo fenotipo di obesità più di ogni altro si accompagna allo sviluppo di diabete e che i meccanismi fisiopatologici alla base del fenomeno sono complessi e includono alterazioni a carico di numerosi organi, tessuti, cellule, vie metaboliche e processi molecolari.

Dall'epoca delle pionieristiche osservazioni di Jean Vague negli anni '50 del secolo scorso[1], infatti, è apparso sempre più evidente che non esiste un unico tipo di obesità, bensì più varianti, ognuna delle quali ha propri elementi fenotipici, è caratterizzata da peculiari aspetti fisiopatologici ed è gravata da specifiche complicanze[2]. Il fenomeno è stato attribuito al fatto che il tessuto adiposo sottocutaneo gluteo-femorale, quello sottocutaneo addominale e quello viscerale addominale sono morfologicamente e, soprattutto, funzionalmente differenti. Tali differenze si traducono in diverse interazioni con il metabolismo glucidico e, in ultima analisi, in un diverso impatto sullo sviluppo di diabete.

I diversi fenotipi di obesità

Le differenze morfologiche e funzionali degli adipociti dei vari distretti corporei e il riscontro di una diversa distribuzione del tessuto adiposo da un soggetto all'altro hanno recentemente portato ad un'organizzazione nosografica che contempla differenti tipi di obesità (o adiposità nel caso dei soggetti non obesi), ognuno dei quali è contraddistinto da elementi clinici peculiari e gravato da specifici tassi di morbilità e mortalità. In particolare, la nosografia corrente dell'obesità distingue l'obesità "gluteo-femorale" (o "periferica" o "ginoide"), in cui l'eccesso di adipe è prevalentemente localizzato alla regione glutea, alla radice delle cosce e, in misura minore, alle braccia, dall'obesità "addominale" (o "centrale" o "androide"), in cui l'adipe si localizza preferenzialmente a livello del tronco (da cui l'ulteriore sinonimo di "tronculare"). A sua volta l'obesità addominale viene distinta in prevalentemente "sottocutanea" e prevalentemente "viscerale". Quest'ultima è caratterizzata da un accumulo di adipe soprattutto in sede omentale e periviscerale. La distinzione fra obesità centrale e obesità periferica è relativamente agevole e si basa sull'esame obiettivo del soggetto e, in particolare, sulla misurazione della sola circonferenza dell'addome o del rapporto vita-fianchi (WHR) fra circonferenza della vita (misurata in genere a livello ombelicale) e dei fianchi (misurata a livello dei grandi trocanteri). Valori di circonferenza addominale >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne identificano l'obesità addominale, anche se più recentemente sono stati raccomandati da alcuni va-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

lori soglia più stringenti di 94 e 80 cm, rispettivamente[3]. Valori di WHR >1.0 negli uomini e >0.90 nelle donne (oppure, in maniera più stringente, 0.95 e 0.85, rispettivamente) sono indicativi di distribuzione prevalentemente centrale dell'adipe a prescindere dalla quantità totale del grasso corporeo e dalla presenza di obesità. La distinzione fra obesità centrale sottocutanea e obesità centrale viscerale è più complessa e richiede, per essere affidabile, l'impiego di tecniche di imaging quali la tomografia assiale computerizzata (TAC), la risonanza magnetica nucleare (RMN) o, con risultati molto meno accurati, l'ecografia addominale.

Sesso, età, fattori genetici e distribuzione adiposa

È opportuno ricordare che sesso, età e fattori genetici hanno un notevole impatto sulla distribuzione regionale del tessuto adiposo. Le donne hanno una distribuzione di frequenza dei valori di WHR spostata a sinistra rispetto agli uomini, quindi hanno meno grasso centrale e più grasso gluteo-femorale rispetto a questi ultimi. A parità di età e di grasso addominale, inoltre, le donne hanno una maggiore quota di grasso sottocutaneo e una minore quantità di grasso viscerale rispetto agli uomini[4].

Oltre al sesso, anche l'età influenza in misura significativa la distribuzione adiposa. Il passaggio dall'età premenopausale a quella postmenopausale e senile si accompagna nelle donne ad uno spostamento a destra della distribuzione di frequenza dei valori di WHR, ad indicare che con l'invecchiamento aumenta, in senso almeno relativo, la quota di grasso centrale e si riduce la quota di grasso gluteo-femorale. Lo stesso fenomeno, pur se molto meno accentuato, si osserva negli uomini, ma è collocato in un'epoca più precoce della vita. Il risultato è che nell'età matura e avanzata la distribuzione di frequenza dei valori di WHR è simile nei due sessi. Quindi nell'età avanzata il dimorfismo sessuale nella distribuzione regionale del tessuto adiposo è largamente perduto.

I fattori genetici hanno certamente un ruolo importante nel condizionare non solo l'accumulo di adipe, ma anche la sua distribuzione regionale. Fondamentali a tale proposito sono stati gli studi di Bouchard[5]. Le informazioni sulla genetica dell'obesità, unitamente a quelle sulle differenze nella distribuzione adiposa fra maschi e femmine e fra i soggetti di varia età, possono contribuire a spiegare perché esiste una forte aggregazione familiare del diabete, perché in età matura (40-60 anni) la malattia sia più frequente fra gli uomini che fra le donne e perché questa differenza tenda a ridursi nelle fasce di età più avanzata (60-80 anni)[6].

Il tessuto adiposo è una grande e diffusa ghiandola endocrina

Fino a poco tempo fa il tessuto adiposo è stato considerato solo una sede di deposito di energia sotto forma di trigliceridi, immagazzinati durante la fase postprandiale e mobilizzati sotto forma di acidi grassi liberi (FFA) nella fase interprandiale e, in maniera più importante, nel digiuno prolungato. In realtà il tessuto adiposo interviene nella regolazione di numerose e forse tutte le funzioni fisiologiche dell'organismo, possedendo le caratteristiche di una grande e diffusa ghiandola endocrina[7]. Da notare anche che il tessuto adiposo, oltre agli adipociti, contiene una componente stromale di tipo connettivale che include cellule capaci di differenziarsi in adipociti, altri tipi cellulari, vasi sanguigni e nervi. Lo stroma può divenire sede di accumulo di macrofagi e altre cellule del sistema immunitario che secernono molecole aventi azione sia locale che sistemica[8].

Numerose osservazioni sperimentali negli ultimi anni hanno dimostrato che il tessuto adiposo produce ormoni, definiti "adipocitochine" o "adipochine" (Figura 1). Tali molecole hanno un'azione sia autocrina sia paracrina di modulazione delle varie funzioni biologiche degli adipociti stessi e delle cellule dello stroma (ad esempio macrofagi) che, una volta riversate nel torrente circolatorio, endocrina, cioè in organi distanti. I target delle adipochine sono molteplici e comprendono le cellule del sistema nervoso centrale, del pancreas endocrino, del fegato, del muscolo scheletrico, dell'apparato cardiovascolare, dei reni, delle gonadi, dell'osso, del sistema immunitario. Il tessuto adiposo deve pertanto essere considerato una sede nevralgica di attiva regolazione di numerosi e complessi processi fisiologici dell'organismo, quali il dispendio energetico, l'omeostasi glucidica, la riproduzione, il turnover osseo, l'infiammazione, ecc.[7,9].

Ormoni prodotti dal tessuto adiposo partecipano al mantenimento dell'equilibrio metabolico attraverso la modulazione dell'azione insulinica: alcune adipochine aumentano la sensibilità insulinica (ad esempio adiponectina, leptina)[10,11]; altre, al contrario, la riducono causando insulino-resistenza (ad esempio resistina, fattore di necrosi tumorale [TNF]-α, interleuchina [IL]-6)[12-14]. Alterazioni della differenziazione, della proliferazione e delle funzioni biologiche degli adipociti, inclusa

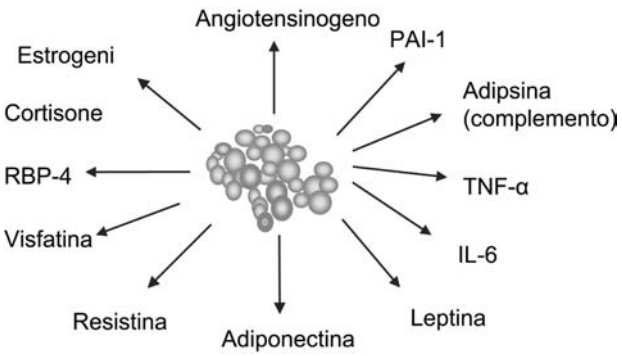

Figura 1. *Rappresentazione schematica del tessuto adiposo come ghiandola endocrina. IL-6 = interleuchina-6; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1; RBP-4 = retinol binding protein-4; TNF-α = fattore di necrosi tumorale-α.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

quella endocrina, come quelle che si realizzano in condizioni di eccesso (obesità), deficit (lipodistrofia) e/o alterata distribuzione regionale del tessuto adiposo, sono frequentemente associate a quadri di insulino-resistenza e, quindi, di alterazione dell'omeostasi metabolica con predisposizione al diabete di tipo 2.

Il tessuto adiposo, insieme al muscolo scheletrico e al fegato, è uno dei principali bersagli dell'azione insulinica. Tuttavia, esso metabolizza una quota di glucosio molto minore di quella utilizzata dal muscolo scheletrico e, diversamente dal fegato, non produce glucosio. Cionondimeno, il tessuto adiposo rilascia tre prodotti del metabolismo glico-lipidico (FFA, glicerolo e lattato) che svolgono un ruolo importante nell'omeostasi glucidica e possono, se presenti in eccesso, perturbarla. Ovviamente, FFA, glicerolo e lattato sono rilasciati in misura tanto maggiore quanto più rappresentato nell'organismo è il tessuto adiposo e quanto maggiore è l'attitudine dello stesso a rilasciare questi metaboliti. Ciò significa che l'effetto di disturbo esercitato dal tessuto adiposo sul metabolismo glucidico si realizza in modo compiuto allorché la massa adiposa è aumentata, cioè nell'obesità e/o quando, nell'ambito della massa adiposa, una quota particolarmente rilevante è costituita dagli adipociti fisiologicamente più portati a rilasciare FFA, glicerolo e lattato, cioè gli adipociti viscerali.

Differenze anatomiche e funzionali degli adipociti delle varie regioni corporee

Da molti anni è noto che le caratteristiche morfologiche delle cellule adipose sono differenti a seconda della regione corporea. Nelle condizioni fisiologiche le cellule della regione gluteo-femorale sono più piccole di quelle della regione sottocutanea addominale e queste ultime sono più grandi di quelle omentali e periviscerali. Inoltre, nella situazione di accresciuto accumulo di trigliceridi nelle cellule adipose che contraddistingue l'obesità, le cellule adipose della regione gluteo-femorale tendono generalmente ad aumentare di numero più che di dimensioni ("obesità iperplastica") mentre le cellule sottocutanee addominali tendono soprattutto ad aumentare le loro dimensioni ("obesità ipertrofica"). Per le cellule adipose del cavo addominale sembra che si realizzi un processo sia di ipertrofia che di iperplasia, ma i dati sono più limitati e controversi[15,16]. Di fatto, queste nozioni hanno portato in passato a classificare come "iperplastica" l'obesità in cui l'accumulo di tessuto adiposo è prevalente in sede gluteo-femorale e "ipertrofica" quella in cui l'accumulo è prevalente in sede addominale.

Più recentemente è stato riscontrato che, oltre a quelle morfologiche, anche le caratteristiche funzionali delle cellule adipose sono differenti da sede a sede (Figura 2), essendo infatti la specificità biologica dei vari adipociti determinata da morfologia cellulare, innervazione, vascolarizzazione, profilo di espressione genica, capacità secretoria. In particolare, si è potuto

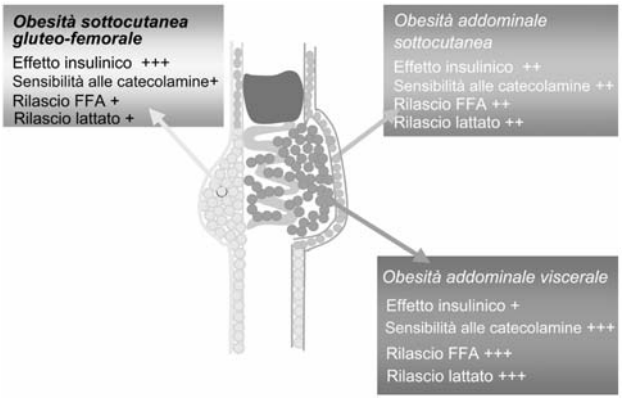

Figura 2. *Rappresentazione schematica delle differenze funzionali dei diversi depositi regionali dell'adipe. FFA = acidi grassi liberi.*

osservare con studi sulla lipolisi *in vitro* che gli adipociti della regione gluteo-femorale sono molto sensibili agli estrogeni e all'insulina e poco sensibili alle catecolamine, mentre gli adipociti del sottocute addominale sono meno sensibili agli estrogeni e all'insulina e più sensibili alle catecolamine[16]. Gli adipociti omentali hanno un'elevatissima sensibilità lipolitica alle catecolamine, sono spiccatamente sensibili al cortisolo e al testosterone e sono assai poco sensibili all'effetto antilipolitico dell'insulina[17]. La captazione del glucosio indotta dall'insulina è, *in vitro*, simile negli adipociti addominali viscerali e sottocutanei e, *in vivo*, maggiore nel tessuto adiposo viscerale rispetto a quello addominale sottocutaneo[18], a conferma di una maggiore vivacità metabolica del primo[19]. Questa diversità nella risposta agli stimoli ormonali fra una sede adiposa e l'altra è in parte legata ad una differente concentrazione dei recettori di membrana o intracellulari specifici dei vari ormoni[20,21]. A tale proposito è stato enfatizzato il ruolo svolto nel tessuto adiposo viscerale dai recettori adrenergici β_3[22]. Le diversità nella sensibilità insulinica fra cellule di diversi depositi adiposi troverebbe una spiegazione biomolecolare in una ridotta attivazione delle tappe prossimali del segnale insulinico (fosforilazione in tirosina del recettore insulinico e, successivamente, del suo substrato *insulin receptor substrate-1* [IRS-1], con successiva attivazione dell'enzima fosfatidil-inositolo-3-chinasi [PI3K])[23] oppure in un differente profilo di attivazione delle principali vie di trasduzione del segnale insulinico (quella di PI3K/Akt, che controlla le risposte di tipo metabolico ed antiapoptotico, e quella di ERK, che controlla soprattutto le risposte proliferative e differenziative)[24]. Inoltre, gli adipociti delle diverse regioni hanno profonde diversità nell'espressione di molti geni[25,26]. Da notare che il tessuto viscerale dimostra una risposta all'insulina più intensa e rapida, ma più transitoria, mentre il tessuto adiposo sottocutaneo è caratterizzato da un'attivazione più graduale, ma più prolungata nel tempo[24]. Ciò, tuttavia, è stato finora osservato nei soggetti sani, mentre negli obesi la situazione potrebbe essere diversa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

La particolare sensibilità del tessuto adiposo omentale e, in misura minore, addominale sottocutaneo alle catecolamine, ormoni lipolitici per eccellenza, e la minore sensibilità di tali tessuti all'insulina, il principale ormone antilipolitico, fanno sì che nelle situazioni in cui vi è un aumento di adipe in sede addominale, soprattutto a livello viscerale, vi sia un abbondante rilascio di FFA e glicerolo per idrolisi dei trigliceridi di deposito. A conferma di ciò, il turnover ed i livelli ematici degli FFA, entrambi aumentati nell'obesità rispetto alla situazione di normopeso, sono particolarmente elevati allorché l'accumulo di grasso è prevalente a livello addominale[27]. È interessante notare che nel caso del tessuto adiposo omentale e periviscerale, FFA e glicerolo vengono rilasciati in venule tributarie del sistema portale e, quindi, raggiungono il fegato, organo chiave del metabolismo glucidico e lipidico e che quanto maggiore è la massa grassa viscerale tanto maggiore è l'esposizione del fegato agli FFA[28]. Come discusso più dettagliatamente in seguito, tale fenomeno ha importanti implicazioni fisiopatologiche.

Il tessuto adiposo addominale, sia omentale che ipogastrico, rilascia anche una maggiore quantità di lattato rispetto al tessuto adiposo gluteo-femorale[29]. Il fenomeno è verosimilmente legato alla minore sensibilità all'insulina e al conseguente aumento della glicolisi anaerobia rispetto a quella aerobia. Anche il lattato rilasciato dal tessuto adiposo omentale raggiunge il fegato tramite il circolo portale, rendendosi più facilmente disponibile per la neoglucogenesi.

Rapporti fra obesità, distribuzione regionale del tessuto adiposo e diabete mellito di tipo 2

L'obesità è la più frequente patologia metabolica e una delle malattie croniche a maggior prevalenza nella popolazione occidentale. Negli Stati Uniti la prevalenza dell'obesità ha raggiunto e superato il 30%[30]. In Italia, gli studi epidemiologici più recenti[31] hanno indicato una prevalenza complessiva dell'obesità (indice di massa corporea [BMI] >30 kg/m^2) fra gli adulti intorno al 15%, valore molto più elevato di quello riscontrato in passato[32]. Riguardo alla prevalenza dei vari tipi di obesità, i dati disponibili in ambito epidemiologico sono pochi a causa della scarsa propensione a misurare la circonferenza della vita e dei fianchi e alla difficoltà ad impiegare tecniche di imaging. Dati recenti suggeriscono una prevalenza dell'obesità (adiposità) addominale del 24% nei maschi e del 37% nelle femmine adulti con cut-off di circonferenza addominale di 102 e 88 cm, rispettivamente[33].

I rapporti fra distribuzione regionale del tessuto adiposo e diabete possono essere valutati con due modalità: suddividendo la popolazione generale in categorie di distribuzione adiposa e valutando prevalenza e incidenza di diabete in tali categorie, oppure analizzando il tipo di distribuzione adiposa fra i diabetici, valutando quale fenotipo è più rappresentato e quale meno.

Nella Figura 3 sono riassunti i dati osservati recentemente in uno studio eseguito sulla popolazione di Brunico, cittadina dell'Alto Adige, esaminando un campione randomizzato di soggetti di età compresa fra 40 e 79 anni. Nei 936 soggetti esaminati è stato misurato anche il WHR ed è stato eseguito un carico orale di glucosio per riconoscere la presenza di diabete nei soggetti in cui la malattia non era già nota. I soggetti sono stati poi categorizzati a seconda del tipo di distribuzione adiposa (periferica, mista o centrale). Sia fra gli uomini che fra le donne, la prevalenza di diabete era più alta fra coloro i quali avevano una localizzazione prevalentemente centrale dell'adipe (elevato WHR), mentre era decisamente bassa fra i soggetti con distribuzione prevalentemente periferica dell'adipe (più basso WHR). Dati simili sono stati osservati da altri autori sia all'estero che in Italia[34].

La quantità assoluta di grasso localizzata nei vari depositi regionali sembra avere un'importanza maggiore della quantità relativa. A sostegno di tale conclusione, sono i dati di Hartz et al.[35]. Questi ultimi hanno esaminato un'ampia casistica di circa 15 000 donne, stratificate in categorie di BMI (normopeso, moderatamente obese e severamente obese) e in quartili di WHR. La prevalenza di diabete aumentava passando da una categoria all'altra di BMI, ma il fenomeno era molto più spiccato fra le donne con distribuzione mista o centrale dell'adipe. Nello studio NHANES III circa 15 000 soggetti sono stati stratificati in tre categorie di BMI (normopeso, sovrappeso ed obesi) e in due categorie di circonferenza addominale (<102 o >102 cm per gli uomini e <88 o >88 cm per le donne). I risultati dimostrano che, in entrambi i sessi e in tutte le categorie di BMI, la prevalenza di diabete di tipo 2 era maggiore nei soggetti con elevata circonferenza addominale[36]. Da questi dati emerge il concetto che non è solo l'accumulo predominante di tessuto adiposo a livello centrale, ma anche la quantità assoluta di tessuto adiposo presente in tale sede a favorire lo sviluppo di diabete. Questa conclusione è fortemente avvalorata dalle osservazioni longitudinali.

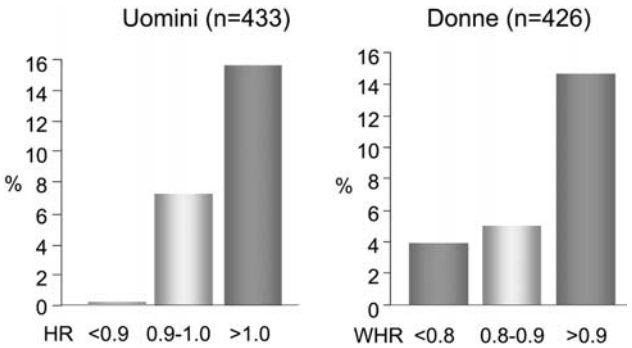

Figura 3. *Prevalenza del diabete mellito di tipo 2 in funzione del rapporto vita-fianchi (WHR) nella popolazione generale di età 40-79 anni. Studio di Brunico.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

Nello studio di Goteborg, eseguito in maschi di 54 anni seguiti per oltre 13 anni[37], la probabilità di sviluppare diabete aumentava poco da un terzile all'altro di WHR quando si prendevano in considerazione i soggetti non obesi, cioè quelli del primo terzile di BMI, mentre aumentava notevolmente passando da una distribuzione periferica ad una centrale dell'adipe nei soggetti in sovrappeso e, in misura ancora maggiore, negli obesi. È interessante notare che gli obesi con distribuzione periferica dell'adipe in questo studio non sviluppavano quasi mai il diabete. L'importanza dell'obesità addominale, come fattore di rischio per il diabete, è stata confermata da studi longitudinali più recenti. Nell'Health Professional Study sono stati reclutati circa 27 000 soggetti e confrontati il BMI, la circonferenza addominale e il WHR nel predire il diabete durante un follow-up di 13 anni. È stato osservato che la circonferenza addominale e il BMI hanno una capacità di predire il diabete superiore al WHR e che è la circonferenza addominale ad aver la massima capacità predittiva[38]. Nel Nurses' Health Study sono state esaminate oltre 40 000 donne alle quali sono stati misurati BMI, circonferenza addominale e WHR. Tali parametri antropometrici sono risultati tutti predittori indipendenti di sviluppo di diabete nei successivi 8 anni. Tra essi il migliore è risultata ancora una volta la circonferenza addominale[39]. Nell'Hoorn Study sono stati esaminati 1357 soggetti di età compresa tra 50 e 75 anni, seguiti per 6 anni riscontrando che un'elevata circonferenza fianchi e un'elevata circonferenza cosce, indipendentemente dal BMI, dall'età e dalla circonferenza addominale, sono associate ad un più basso rischio di diabete, mentre un'elevata circonferenza addominale è associata ad un elevato rischio di sviluppare tale patologia[40]. Nello studio di Brunico la circonferenza addominale prediceva lo sviluppo di diabete nei 10 anni successivi indipendentemente dalla glicemia e da altri caratteri della sindrome metabolica (Bonora et al., dati non pubblicati).

Se è vero che sono i soggetti con obesità centrale che tendono a sviluppare più facilmente il diabete, si dovrebbe riscontrare che la grande maggioranza dei diabetici di tipo 2 ha una distribuzione di tipo centrale e che quasi nessuno fra essi ha una distribuzione di tipo periferico. Questo è esattamente quanto abbiamo potuto osservare misurando il WHR in circa 1700 soggetti con diabete di tipo 2[41]. Fra tali soggetti erano rarissimi i casi di adiposità periferica, sia fra gli uomini che fra le donne, mentre vi era una netta predominanza di casi di adiposità centrale, soprattutto fra le donne (Figura 4). Risultati analoghi sono stati osservati in altre casistiche italiane[34].

Fra gli obesi centrali e fra coloro che sono solo in sovrappeso ma con una distribuzione centrale dell'adipe, vi sono soggetti che hanno un accumulo adiposo predominante a livello sottocutaneo e vi sono soggetti che hanno un accumulo di adipe predominante a livello viscerale. Ciò può essere ben evidenziato mediante metodiche di imaging quali la TAC e la RMN[42]. Misurando il grasso viscerale e sottocutaneo addominale con

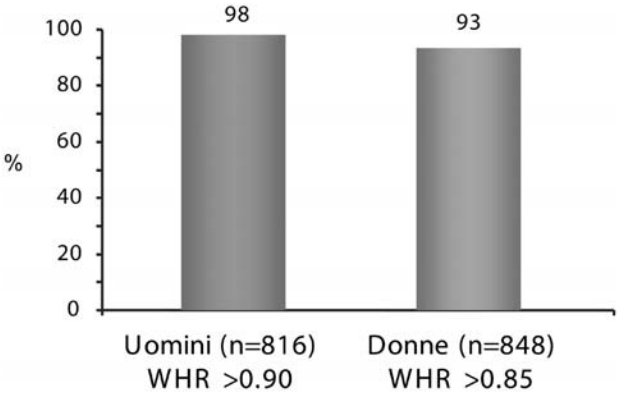

Figura 4. *Prevalenza dell'obesità addominale nel diabete mellito di tipo 2. Verona Diabetes Complications Study. WHR = rapporto vita-fianchi.*

la TAC è stato osservato che il primo è un fattore di rischio e il secondo un fattore di protezione nello sviluppo di diabete[43,44]. In accordo con tali osservazioni, si è visto che gli obesi diabetici hanno una maggiore quantità di grasso viscerale e una minore quantità di grasso sottocutaneo addominale rispetto agli obesi con normale tolleranza glucidica (Figura 5) (Bonora et al., dati non pubblicati). Sembra quindi che un eccesso di grasso viscerale contraddistingua i soggetti con diabete di tipo 2. D'altro canto, negli obesi la quantità di grasso viscerale è inversamente correlata alla quantità di glucosio utilizzata durante clamp iperinsulinemico[45], soprattutto nel muscolo scheletrico[46]. Poiché la ridotta utilizzazione di glucosio da parte del muscolo è un elemento fisiopatologico peculiare e un determinante patogenetico essenziale di molti soggetti con diabete di tipo 2[47], non è sorprendente rilevare che gli obesi diabetici hanno una maggiore quantità di grasso viscerale.

Il ruolo deleterio esercitato dal grasso addominale viscerale e il ruolo neutro del grasso addominale sottocutaneo sono sostenuti da studi nell'animale da esperimento e nell'uomo, che hanno mostrato che, mentre la rimozione del primo, mediante omentectomia associa-

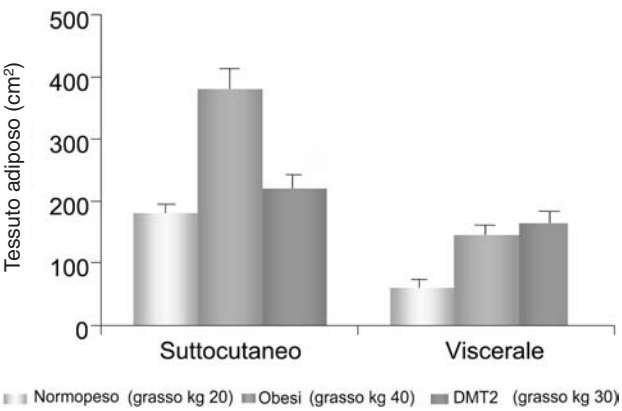

Figura 5. *Tessuto adiposo addominale sottocutaneo e viscerale nei soggetti normopeso, obesi e diabetici di tipo 2 (DMT2), misurato mediante risonanza magnetica nucleare.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

ta a lap-band, ha effetti metabolici positivi con riduzione dell'insulino-resistenza a livello muscolare ed epatico[48,49], al contrario la rimozione con la liposuzione dell'adipe sottocutaneo non migliora la sensibilità insulinica[50].

Adipe viscerale e metabolismo glucidico: aspetti fisiopatologici e molecolari

Diverse ipotesi sono state proposte per spiegare come un eccesso di grasso viscerale si traduca in un maggior rischio di diabete. Tali ipotesi, parzialmente embricate fra loro, includono: un aumentato flusso di FFA dal tessuto adiposo viscerale con risvolti negativi sulla funzione degli organi chiave del metabolismo glucidico, cioè fegato, muscolo e β-cellula (lipotossicità metabolica); un accumulo di lipidi in sedi ectopiche per saturazione dei depositi di grasso tradizionali con alterazioni strutturali e funzionali degli organi sopra menzionati (lipotossicità ectopica); una disfunzione del tessuto adiposo con anormale produzione di adipochine ed eccesso o deficit di azione delle stesse a livello di fegato, muscolo e β-cellula (disfunzione endocrina adiposa). Tali ipotesi sono presentate e discusse qui di seguito.

Ipotesi della lipotossicità metabolica o dell'eccesso di acidi grassi liberi sistemici

Uno dei motivi per cui un eccesso di tessuto adiposo viscerale si traduce frequentemente in diabete di tipo 2 può essere identificato nelle caratteristiche metaboliche degli adipociti omentali e periviscerali e nelle interrelazioni esistenti fra metabolismo glucidico e metabolismo lipidico.

Come precedentemente riferito, gli adipociti del cavo addominale rilasciano una notevole quantità di FFA, glicerolo e lattato in vasi tributari del circolo portale[28]. Queste molecole a livello epatico e, nel caso degli FFA, anche a livello del muscolo scheletrico, svolgono azioni metaboliche potenzialmente iperglicemizzanti e quindi, estremizzando il concetto e trasferendolo dall'ambito fisiologico alla fisiopatologia, di tipo "diabetogeno". Tali azioni non vanno intese esclusivamente in senso fisiopatologico, in quanto esse sembrano rivestire un ruolo significativo nel normale mantenimento dell'omeostasi glucidica e nel fenomeno di recupero dall'ipoglicemia[51]. Il meccanismo biochimico è molto semplice per il lattato e per il glicerolo, che vengono utilizzati a livello epatico per sintetizzare glucosio tramite la via neoglucogenetica, mentre è più complesso per gli FFA che non sono un precursore diretto di glucosio ma che svolgono un'azione di stimolo sulla neoglucogenesi epatica e di competizione di substrato a livello muscolare nell'ambito di quello che è noto come ciclo di Randle[52]. Più in dettaglio, a livello del fegato l'aumentata concentrazione intramitocondriale di acetil-coenzima A (CoA), che fa seguito all'esagerata β-ossidazione lipidica secondaria all'eccesso cellulare di FFA, induce un aumento dell'attività della piruvato carbossilasi, enzima chiave del processo di neoglucogenesi. Anche a livello muscolare l'eccessiva disponibilità di FFA si accompagna ad aumento della β-ossidazione lipidica e, in caso di normale richiesta energetica, porta ad accumulo di molecole di acetil-CoA. In accordo con l'ipotesi originaria di Randle, questo fenomeno determina un'inibizione dell'attività dell'enzima piruvato deidrogenasi, con conseguente riduzione dell'ossidazione del glucosio. Inoltre, l'eccesso di acetil-CoA conduce ad un'eccessiva formazione di citrato, con accumulo dello stesso e inibizione dell'attività della fosfofruttochinasi, enzima limitante della via glicolitica. A ciò fa seguito un accumulo di glucosio-6-fosfato, con conseguente inibizione dell'esochinasi II, l'enzima responsabile della fosforilazione del glucosio una volta che esso è stato trasportato all'interno della cellula muscolare scheletrica. In tal modo si viene a determinare una ridotta fosforilazione del glucosio. D'altro canto l'accumulo di glucosio-6-fosfato non riesce a incrementare, come atteso, la sintesi di glicogeno in quanto anche l'attività dell'enzima glicogeno-sintetasi viene inibita dall'eccesso di acetil-CoA. È stato successivamente ipotizzato che l'insieme di questi fenomeni o un'azione diretta degli FFA a livello dei trasportatori del glucosio sia responsabile di una riduzione del trasporto del glucosio all'interno della cellula e/o di un aumento del flusso del glucosio dall'ambiente intracellulare allo spazio interstiziale. A livello muscolare, quindi, un'aumentata ossidazione di FFA, riverberandosi dal mitocondrio fino alla membrana cellulare, determina molteplici effetti negativi sull'utilizzazione del glucosio (Figura 6).

L'ipotesi originaria di Randle è stata sostenuta da numerosi lavori pubblicati negli ultimi 30 anni a conclusione di studi eseguiti nell'animale e nell'uomo. Tuttavia, studi più recenti eseguiti nel muscolo umano hanno mostrato che gli effetti deleteri esercitati da un eccesso di FFA possono prescindere dalla competizione glucosio-FFA a livello del ciclo di Krebs. Infatti, sulla base di studi sofisticati in cui sono state eseguite an-

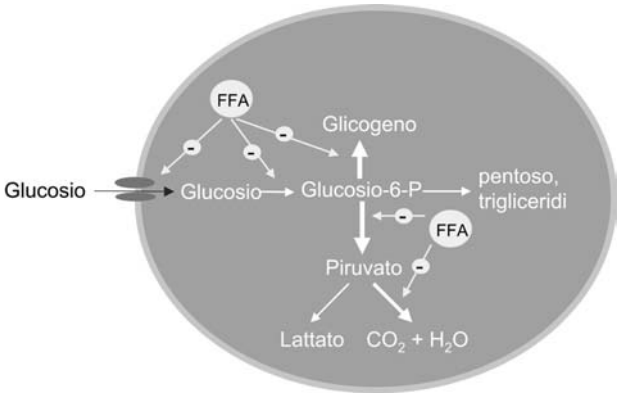

Figura 6. *Sedi di interferenza degli acidi grassi liberi (FFA) sul metabolismo intracellulare del glucosio nel muscolo scheletrico.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

che biopsie muscolari[53] o è stato valutato il metabolismo muscolare del glucosio per mezzo della RMN/spettroscopia[54], si è concluso che un eccesso di FFA può determinare una ridotta sintesi di glicogeno e di trasporto transmembrana/fosforilazione del glucosio con meccanismi indipendenti da quelli ipotizzati da Randle. Tali meccanismi possono essere inquadrati in un fenomeno più ampio che viene definito "lipotossicità metabolica", alludendo al fatto che l'esposizione delle cellule muscolari scheletriche ai lipidi (FFA) determina una compromissione del metabolismo del glucosio. La lipotossicità si allarga a coinvolgere il fegato, in quanto gli acil-CoA a lunga catena sono in grado di inibire la glucochinasi epatica, con conseguente riduzione dell'utilizzazione glucidica nel fegato[55].

Una conferma dell'effetto deleterio esercitato dall'eccesso di FFA sul metabolismo glucidico e del loro coinvolgimento nella fisiopatologia del diabete di tipo 2 viene dagli studi che hanno dimostrato che in tale patologia i livelli ematici di FFA e l'ossidazione lipidica sono direttamente correlati con la produzione epatica di glucosio e inversamente correlati con l'utilizzazione muscolare del glucosio durante infusione di insulina[56]. Questi risultati affiancano la ricca letteratura che dimostra come nel soggetto non diabetico l'elevazione farmacologica degli FFA si traduca in ridotta utilizzazione del glucosio, per compromissione sia dei processi ossidativi che di quelli non ossidativi, e in aumentata produzione epatica di glucosio. Inoltre, questi risultati ben si accordano con l'osservazione che una riduzione farmacologica degli FFA plasmatici mediante acipimox si accompagna ad incremento dell'effetto insulinico di stimolo dell'utilizzazione del glucosio[57] e di soppressione della produzione epatica di glucosio[58].

Come già precedentemente accennato, la struttura ritenuta maggiormente responsabile dell'eccesso di FFA nel diabete è il tessuto adiposo viscerale. A conferma di ciò, si è potuto osservare[59] che fra gli obesi la quantità di adipe viscerale, misurata mediante RMN, da un lato è strettamente correlata con i livelli ematici di FFA e l'ossidazione lipidica e dall'altro è direttamente correlata alla produzione epatica di glucosio e inversamente correlata all'utilizzazione totale e ossidativa del glucosio durante infusione di insulina (Figura 7).

Una conferma che l'effetto deleterio dell'adipe centrale (viscerale) è mediato soprattutto dall'insulino-resistenza viene da studi epidemiologici. Infatti, uno studio longitudinale eseguito negli indiani Pima americani[60] ha mostrato che l'accumulo centrale dell'adipe, valutato dal rapporto circonferenza vita-coscia è un predittore significativo dello sviluppo di diabete di rango statistico superiore alla massa grassa totale, alla glicemia basale e dopo glucosio orale e alla risposta acuta insulinemica allo stimolo. Tuttavia, nell'analisi multivariata tale parametro, così come la massa grassa totale, non era un predittore di diabete indipendente dalla sensibilità insulinica, misurata mediante clamp iperinsulinemico. Ciò suggerisce che gran parte dell'effetto

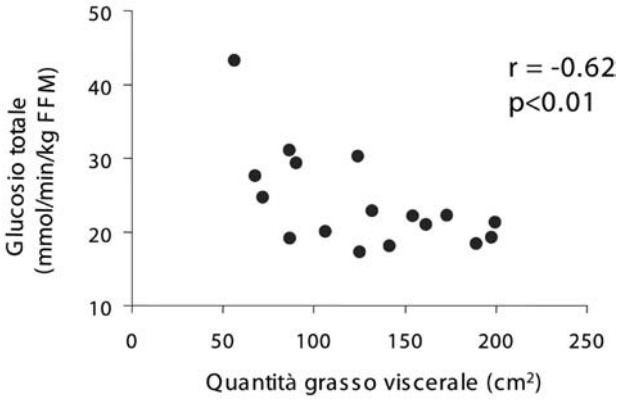

Figura 7. *Correlazione fra quantità di grasso viscerale, misurata con la risonanza magnetica, e la sensibilità all'insulina, misurata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico, in donne obese non diabetiche.*

diabetogeno esercitato dall'obesità e dalla distribuzione centrale del tessuto adiposo sia mediato dall'insulino-resistenza.

L'insulino-resistenza muscolare ed epatica, tuttavia, non sarebbe l'unico anello di congiunzione fra obesità centrale e diabete di tipo 2. Infatti, studi recenti sostengono l'ipotesi che elevati FFA potrebbero esercitare, con vari meccanismi, un'azione deleteria anche sull'attività delle β-cellule pancreatiche. Gli FFA sarebbero quindi implicati in entrambi i difetti patogenetici responsabili dell'iperglicemia propria del diabete di tipo 2: l'insulino-resistenza e la disfunzione β-cellulare (Figura 8). Gli FFA esercitano un differente ruolo sulla secrezione insulinica in funzione della durata dell'esposizione ai medesimi. Essi sono importanti secretagoghi, soprattutto in assenza di glucosio, in esperimenti a breve termine mentre se le β-cellule sono esposte agli FFA per periodi prolungati la capacità di secernere insulina in risposta allo stimolo glucidico si riduce[61]. È stato suggerito che una competizione di substrato FFA-glucosio nelle β-cellule, attraverso l'inibizione dell'attività della piruvato deidrogenasi, si traduce in una compromissione della secrezione insulinica[62]. È stato anche osservato che un'aumentata esposizione delle β-cellule

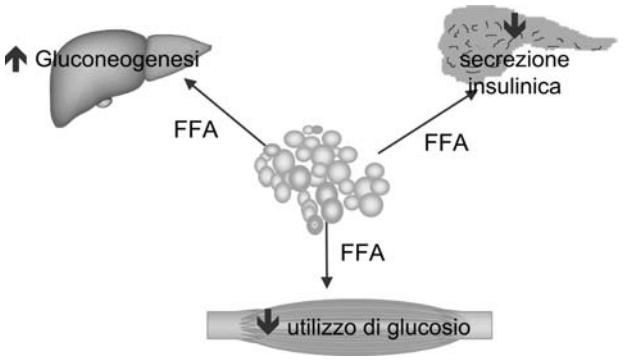

Figura 8. *Rappresentazione schematica degli effetti deleteri esercitati dagli acidi grassi liberi (FFA) sugli organi chiave dell'omeostasi glucidica.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

ai FFA determina una ridotta utilizzazione e ossidazione del glucosio e un accumulo di trigliceridi, oltre che un aumento dei fenomeni apoptotici[63]. È interessante sottolineare che l'effetto deleterio esercitato sulle β-cellule dall'esposizione ad elevate concentrazioni di FFA viene antagonizzato dalla metformina[63] e dai glitazoni[64].

Gli FFA inducono apoptosi delle β-cellule con un meccanismo di attivazione non ancora completamente noto, ma che sembra coinvolgere la sintesi e l'accumulo di ceramide e l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare NF-κB, con aumentata espressione dell'enzima inducibile ossido nitrico-sintetasi, interazione tra ossido nitrico e specie reattive dell'ossigeno e formazione di radicali liberi dell'ossigeno che, danneggiando il DNA, favoriscono l'apoptosi. Ciò suggerisce che la ceramide svolga un ruolo nell'indurre lipotossicità sulla β-cellula[65].

Ipotesi della lipotossicità ectopica o dell'accumulo di grasso ectopico

L'eccesso di FFA circolanti determina un'eccessiva sintesi di trigliceridi e di altri prodotti di origine lipidica in vari organi e tessuti, fra i quali quelli chiave per la regolazione dell'omeostasi glico-lipidica: muscolo scheletrico, fegato, β-cellula pancreatica. Nell'obesità viscerale depositi lipidici in eccesso sono stati osservati in tali sedi mediante tecniche di imaging e correlati alla severità dell'insulino-resistenza muscolare ed epatica[66,67].

L'accumulo di trigliceridi intorno ed entro i miociti determina un'aumentata concentrazione di diacilglicerolo e ceramide. Quest'ultima è coinvolta nella patogenesi dell'insulino-resistenza attraverso l'inibizione dell'attivazione di Akt/PKB con due meccanismi: a) l'attivazione della fosfatasi 2A con conseguente defosforilazione e inattivazione di Akt/PKB; b) il blocco della traslocazione di Akt/PKB dai depositi citoplasmatici alla membrana plasmatica. L'inibizione di Akt/PKB comporta la mancata traslocazione del trasportatore del glucosio (GLUT-4) e pertanto la ridotta utilizzazione del glucosio. Inoltre il diacilglicerolo, gli acil-CoA e la ceramide possono indurre insulino-resistenza attraverso l'attivazione di PKCα, θ, ε, isoforme che fosforilano i residui in serina e treonina del recettore insulinico e di IRS-1 con impossibilità alla fosforilazione delle tirosine e conseguente inattivazione delle due molecole[68,69] (Figura 9). La conseguente insulino-resistenza è testimoniata, ad esempio, da una riduzione della fosforilazione insulino-indotta del glucosio a glucosio-6-fosfato e dalla diminuzione di circa il 50% della sintesi di glicogeno e dell'ossidazione del glucosio[70]. Nei soggetti con incremento dei depositi adiposi intramuscolari si osserva anche una ridotta ossidazione dei grassi, soprattutto nel periodo postprandiale[71]. Accanto all'iperafflusso di FFA, l'accumulo lipidico in sede muscolare è stato spiegato proprio con questa ridotta ossidazione lipidica[71].

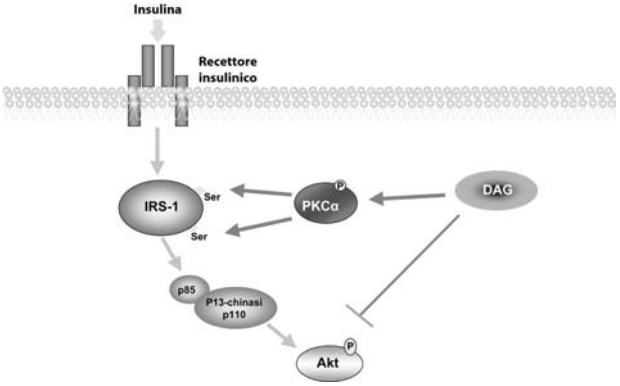

Figura 9. *Rappresentazione schematica degli effetti negativi esercitati dall'accumulo di diacilglicerolo (DAG) sulle vie di trasduzione del segnale insulinico. IRS-1 = insulin receptor substrate-1.*

L'aumentato afflusso di FFA mediante il circolo portale determina un accumulo di lipidi anche a livello epatico dove, una volta saturata la capacità ossidativa dei medesimi, essi vengono utilizzati per sintetizzare trigliceridi e altri prodotti lipidici. La steatosi epatica è una condizione che spesso si associa all'eccesso di adipe viscerale e rappresenta sia una conseguenza che una causa dell'insulino-resistenza. Il sovraccarico lipidico intracellulare riduce la risposta degli epatociti all'insulina con conseguente minore inibizione della gluconeogenesi[72]. Inoltre, l'accumulo di trigliceridi induce uno stato di flogosi cronica. Recenti studi hanno evidenziato a livello del fegato steatosico espressione dell'mRNA di diverse molecole infiammatorie, incluse IL-6, IL-1, TNF-α, aumentata e proporzionale alla quantità di grasso ectopico intraepatocitario[73]. Tale fenomeno è simile allo stato di subinfiammazione cronica che è stato evidenziato a livello del tessuto adiposo nell'obesità viscerale e rappresenta un importante induttore di insulino-resistenza. Una possibile spiegazione del quadro di steatoepatite riscontrabile nelle condizioni di obesità addominale e di insulino-resistenza potrebbe risiedere nell'aumentato afflusso al fegato, tramite il circolo portale, di citochine proinfiammatorie ed altre molecole prodotte dagli adipociti viscerali oppure nella capacità intrinseca degli epatociti, sede di accumulo lipidico, di evocare infiammazione locoregionale e sistemica. Gli FFA sono infatti in grado di aumentare nell'epatocita la produzione di citochine pro-infiammatorie, in particolare TNF-α. Studi recenti hanno evidenziato la presenza, a livello del fegato steatosico, di molteplici tipi cellulari oltre agli epatociti, potenzialmente coinvolti nei processi di steatoepatite, rappresentati da cellule di Kuppfer, macrofagi, cellule dendritiche e altre cellule del sistema immunitario sia residenti nel sistema reticolo-endoteliale, sia provenienti dalla circolazione sistemica, attivando un quadro di flogosi sistemica da molti considerata un possibile anello di legame tra obesità viscerale e insulino-resistenza[74].

L'eccesso di FFA circolanti determina un progressivo accumulo di trigliceridi e altri prodotti lipidici anche

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

in sede insulare[75] alla quale fa seguito dapprima iperplasia della β-cellula e in seguito apoptosi[76]. L'accumulo dei lipidi intracellulari a livello del reticolo endoplasmatico delle β-cellule determina l'innesco di processi apoptotici attraverso il rilascio di calcio[77].

Ipotesi della disfunzione endocrina adiposa

Studi eseguiti negli animali da esperimento e nell'uomo hanno evidenziato nell'obesità viscerale un incremento nella secrezione di alcune adipochine quali resistina, TNF-α e IL-6, che hanno un effetto negativo sulla sensibilità insulinica e una riduzione nella produzione e/o nell'azione biologica di adipochine aventi effetti metabolici positivi (leptina e adiponectina)[78,79].

La leptina è un ormone prodotto prevalentemente dagli adipociti, di cruciale importanza per la regolazione del bilancio energetico, avente bersagli sia a livello del sistema nervoso centrale sia a livello dei tessuti periferici. Tale polipeptide è la più nota tra le molecole elaborate dal tessuto adiposo. La sua secrezione è direttamente proporzionale all'entità dei depositi di grasso corporeo e dipende dallo stato nutrizionale[80]. Una volta elaborata, la leptina viene riversata nella circolazione sistemica e, oltrepassata la barriera ematoencefalica, è in grado di agire su specifici bersagli a livello del sistema nervoso centrale, in particolare ipotalamico. Le risposte biologiche all'azione della leptina a livello di tali siti comprendono variazioni nell'introito alimentare, regolazione dell'appetito, del dispendio calorico e azioni periferiche sul metabolismo glico-lipidico oltre che effetti neuroendocrini. In particolare l'effetto meglio conosciuto è dato dall'inibizione del centro della fame a livello ipotalamico[81]. I target della leptina a livello dei tessuti periferici comprendono le β-cellule delle isole pancreatiche, cellule del sistema immunitario, del sistema riproduttivo, del midollo osseo e altri tipi cellulari. La scoperta della leptina e dei suoi recettori rappresenta storicamente il punto di partenza degli studi sull'attività endocrina del tessuto adiposo e sul ruolo regolatorio degli ormoni prodotti dagli adipociti su numerosi organi e apparati. Modelli sperimentali animali caratterizzati da un difetto genetico di produzione della leptina (topi ob/ob) o da un deficit del suo recettore (topi db/db), sono caratterizzati da quadri di severa obesità e insulino-resistenza. Inoltre le condizioni di lipodistrofia umana o sperimentale, nelle quali i livelli di leptina circolante sono ridotti o assenti, sono caratterizzate da severa obesità ed insulino-resistenza, che migliorano dopo somministrazione di leptina ricombinante. L'azione insulino-sensibilizzante della leptina dipende sia dall'azione di regolazione centrale dell'introito alimentare, sia dai suoi effetti biomolecolari intracellulari. L'attivazione del recettore della leptina è infatti associata all'attivazione di una serie di chinasi intracellulari rilevanti per l'omeostasi metabolica, quali PI3K/Akt, ERK e soprattutto AMP-chinasi, con effetti di stimolo del metabolismo ossidativo degli acidi grassi e di inibizione dell'accumulo di trigliceridi nei tessuti periferici, soprattutto fegato, muscolo, β-cellula pancreatica[82]. L'azione insulino-sensibilizzante della leptina si svolgerebbe proprio tramite la riduzione del grasso depositato negli organi bersaglio dell'insulina. È da rimarcare che nell'obesità sono riscontrabili in genere livelli di leptina aumentati anziché ridotti, cosicché l'alterazione dell'equilibrio energetico e l'eccesso ponderale sarebbe imputabile anche ad una condizione di leptino-resistenza più che ad una carenza di tale ormone[83]. A conferma di questa ipotesi, nel muscolo scheletrico di soggetti obesi, *in vitro*, è stata dimostrata una ridotta capacità della leptina di attivare l'ossidazione degli FFA[84]. Fra i probabili meccanismi di compromissione dell'attività biologica della leptina ci sono alterazioni delle vie di trasduzione del segnale a livello intracellulare.

L'adiponectina è una proteina sintetizzata esclusivamente dagli adipociti. I livelli plasmatici di tale proteina correlano con l'insulino-sensibilità e sono inversamente proporzionali a vari indici di insulino-resistenza (BMI, insulinemia a digiuno, quantità di grasso corporeo)[85]. L'adiponectina è ridotta nell'obesità e nel diabete ed i suoi livelli circolanti sono inversamente correlati al rischio di sviluppo di diabete[86]. Inoltre, la somministrazione dell'ormone nell'animale da esperimento migliora l'insulino-resistenza e riduce i livelli di glucosio, FFA, trigliceridi[87]. Gli effetti di tale ormone sono mediati dall'interazione con due tipi di recettori di membrana: Adipo R1, espresso prevalentemente nel muscolo scheletrico, e Adipo R2, espresso nel fegato[88]. Analogamente a quanto osservato per la leptina, l'azione insulino-sensibilizzante a livello cellulare è mediata dall'attivazione delle AMP-chinasi, con conseguente stimolo alla β-ossidazione degli acidi grassi, riduzione dei livelli di FFA circolanti e riduzione del deposito ectopico di trigliceridi nei tessuti periferici (muscolo scheletrico, fegato, pancreas). La mancanza dell'effetto protettivo dell'adiponectina rappresenta un importante momento fisiopatologico nella genesi dell'insulino-resistenza. Nell'obesità e nel diabete, oltre ai ridotti livelli circolanti di tale ormone, si verifica una ridotta espressione dei recettori Adipo R1 e Adipo R2[88]. Ciò è stato osservato a livello del muscolo scheletrico nei topi obesi ob/ob e sembra contribuire ad un ridotto effetto di stimolo dell'attivazione dell'AMP chinasi. Recenti evidenze hanno mostrato in cellule muscolari scheletriche umane, prelevate da soggetti con obesità viscerale, un'alterazione dei meccanismi di trasduzione del segnale intracellulare dell'adiponectina, evidenziando quindi un'adiponectino-resistenza[89]. La somministrazione di adiponectina a roditori diminuisce la massa grassa attraverso la stimolazione dell'ossidazione degli FFA a livello del muscolo. L'adiponectina possiede quindi molteplici effetti favorevoli sul metabolismo glucidico.

La resistina è una citochina infiammatoria prodotta dalle cellule del sistema immunitario e anche dagli adi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

pociti. La sua espressione è soppressa dai farmaci insulino-sensibilizzanti mentre risulta aumentata nel topo con obesità genetica e indotta dalla dieta[90]. La neutralizzazione dell'azione della resistina mediante anticorpi specifici in topi obesi ed insulino-resistenti si è associata al miglioramento dell'iperglicemia e della sensibilità all'insulina esogena. Nell'uomo tuttavia la resistina è prodotta principalmente da monociti/macrofagi del sangue periferico. Inoltre i livelli circolanti e l'espressione genica dell'adipochina non correlano in maniera significativa con l'insulino-sensibilità e il BMI, ponendo pertanto in discussione il potenziale contributo della resistina nella patogenesi dell'insulino-resistenza nell'uomo.

La visfatina è una proteina di recente identificazione, prodotta e secreta soprattutto nel tessuto adiposo viscerale, la cui espressione tissutale e i cui livelli plasmatici sono direttamente proporzionali al grado di obesità addominale ma non del grasso sottocutaneo[91]. La visfatina eserciterebbe i suoi effetti metabolici a vari livelli, contribuendo alla regolazione della differenziazione del tessuto adiposo mediante un'azione proadipogenica e lipogenica, prevalentemente a livello del grasso viscerale. A livello dei tessuti periferici la visfatina condivide molte delle azioni dell'insulina, come dimostrato da alcuni studi sperimentali nei quali la somministrazione di alte dosi di visfatina ricombinante ha ridotto i livelli di glucosio sia nei topi insulino-resistenti sia in quelli insulino-deficienti. Inoltre, quando somministrata in topi diabetici, la visfatina migliora l'insulino-sensibilità, riducendo sia la glicemia che l'insulinemia. Tali effetti della visfatina sono mediati dal recettore insulinico stesso, del quale l'adipochina è un ligando, pur con un sito di legame diverso da quello dell'insulina. L'effetto della visfatina sembra essere addizionale a quello dell'insulina, probabilmente mediante l'attivazione di cascate alternative di trasduzione del segnale ormonale. Tuttavia, mentre l'affinità di legame al recettore insulinico è simile a quella dell'insulina, in condizioni fisiologiche le concentrazioni plasmatiche della visfatina sono nettamente inferiori (3% della concentrazione insulinica), essendo inoltre non influenzate dall'alimentazione e dal digiuno. Il drammatico aumento dei livelli di visfatina riscontrabile negli stati di obesità viscerale nei modelli murini suggerisce un possibile ruolo di tale adipochina nella fisiopatologia dell'obesità anche se rimane ancora da chiarire se tale aumentata produzione sia una risposta compensatoria all'insulino-resistenza oppure un puro marker di accumulo viscero-addominale dell'adipe[92].

Studi recenti hanno suggerito che il TNF-α, una citochina prodotta da vari tipi cellulari, potrebbe essere coinvolta nella genesi dell'insulino-resistenza propria dell'obesità umana. Il TNF-α, infatti, viene prodotto anche dalle cellule adipose e l'espressione del suo mRNA è aumentata in numerosi modelli animali di obesità viscerale[93]. Inoltre, nel ratto è stato osservato che il trattamento cronico con una molecola in grado di inibire l'attività del TNF-α si accompagna ad un aumento della sensibilità insulinica. *In vitro* il TNF-α inibisce l'attività fosforilasica della subunità β del recettore insulinico e, nelle cellule adipose e muscolari, sembra anche essere in grado di ridurre l'espressione dell'mRNA del trasportatore del glucosio (GLUT-4). La neutralizzazione del TNF-α determina un aumento dell'attività fosforilasica del recettore insulinico. Nel loro insieme questi dati hanno portato a sviluppare la tesi che il TNF-α potrebbe essere uno dei tramiti che, attraverso l'insulino-resistenza, legano l'obesità al diabete[94]. È stato ipotizzato che a livello del tessuto adiposo il TNF-α agisca con meccanismo autocrino e determini una minore sensibilità degli adipociti all'insulina, con conseguente minore inibizione della lipolisi e maggiore rilascio di FFA, con quanto ne consegue. Per quanto riguarda il tessuto muscolare, la molecola potrebbe agire con meccanismo paracrino, provenendo dagli adipociti frammisti alle cellule muscolari, o endocrino. Lo sviluppo della ricerca in questa area sembra essere in grado di fornire un interessante contributo alle conoscenze sui meccanismi che, attraverso l'insulino-resistenza, legano il tessuto adiposo, e quindi l'obesità viscerale, al diabete di tipo 2.

Nel tessuto adiposo il TNF-α viene secreto soprattutto dai macrofagi il cui numero è aumentato nei soggetti con obesità viscerale. L'espressione di TNF-α nel tessuto adiposo correla con il BMI, con la massa grassa e con i livelli di insulina circolante[93]. Il tessuto adiposo viscerale esprime più TNF-α di quello sottocutaneo con una modesta differenza nei livelli circolanti della citochina nei vari fenotipi di obesità. Ne è stato dedotto che il TNF-α agisca soprattutto in modo paracrino. Nel contesto del tessuto adiposo il TNF-α causa insulino-resistenza attraverso l'attivazione di serin/treonin-chinasi come IKK-β, PKC-ε e PKC-ζ. Tali molecole determinano la fosforilazione in serina sia del recettore insulinico che di IRS-1. Ciò dà luogo ad una ridotta attività di PI3K, la molecola intracellulare che governa la maggior parte delle azioni metaboliche dell'insulina. Nel muscolo scheletrico il TNF-α, prodotto dai macrofagi frammisti alle cellule adipose presenti tra le cellule muscolari, determina probabilmente insulino-resistenza con lo stesso meccanismo paracrino. Più recentemente si è visto che TNF-α induce insulino-resistenza anche riducendo la secrezione di adiponectina da parte degli adipociti[94].

Tra tutte le citochine infiammatorie, IL-6, che è secreta per il 60-70% dal tessuto adiposo, è quella che è stata più strettamente correlata con studi *in vivo* all'insulino-resistenza e al diabete mellito di tipo 2. I livelli plasmatici di IL-6 che, a differenza di quelli di TNF-α, sono elevati nell'obesità addominale, soprattutto viscerale, correlano positivamente con l'insulino-resistenza e con l'alterata tolleranza glucidica[14]. Mentre le altre citochine agiscono con meccanismo paracrino od autocrino, IL-6, a causa della sua più alta concentrazione plasmatica, è in grado di esplicare la sua azione a distanza, sia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

nel fegato che nel muscolo scheletrico. A livello epatico IL-6 induce insulino-resistenza aumentando la produzione epatica di glucosio, inibendo la glicogeno-sintetasi e attivando la glicogeno-fosforilasi. I meccanismi molecolari sottesi non sono ancora completamente chiariti. Probabilmente IL-6 interferisce con la trasmissione del segnale insulinico riducendo la fosforilazione in tirosina di IRS-1 e l'attivazione di PI3K, con conseguente minore attivazione di Akt. A livello del muscolo scheletrico IL-6 aumenta l'espressione di alcune proteine cellulari appartenenti alla famiglia dei soppressori del segnale citochinico. Queste proteine, interagendo direttamente con il recettore insulinico o con IRS-1, inibiscono la trasduzione del segnale insulinico[95].

La *retinol binding protein-4* (RBP-4) è una proteina prodotta dal tessuto adiposo e riversata nella circolazione sistemica che è stata proposta come uno dei possibili induttori di insulino-resistenza associati all'obesità viscerale[96]. Nell'uomo la concentrazione di tale adipochina correla positivamente con il grado di obesità viscerale e con i livelli di insulinemia e inversamente con la sensibilità insulinica e la tolleranza glucidica. Studi condotti in modelli animali suggeriscono un possibile ruolo di tale molecola nell'induzione di insulino-resistenza perché la sensibilità insulinica aumenta dopo la somministrazione di sostanze capaci di ridurre i livelli di RBP-4.

Complessivamente numerose evidenze suggeriscono che nell'obesità viscerale c'è una disregolazione della funzione endocrina degli adipociti e delle altre cellule che costituiscono il tessuto adiposo e che determina una produzione alterata (eccessiva o ridotta) di adipochine e altre molecole che svolgono un ruolo importante nell'induzione dell'insulino-resistenza (Figura 10) ma che possono tradursi anche in una disfunzione β-cellulare.

Conclusioni

La stretta relazione tra obesità addominale e diabete è sostenuta da molti dati clinici e sperimentali. Il principale nesso fisiopatologico è l'insulino-resistenza, ma l'impatto deleterio di alcune molecole prodotte dagli adipociti viscerali sulla funzione β-cellulare rappresenta un ulteriore legame. Mediatori importanti in questi legami fisiopatologici fra adiposità addominale e diabete sono certamente gli FFA e le adipochine rilasciate in eccesso dagli adipociti viscerali o in difetto dagli adipociti di altri distretti. L'eccesso di grasso viscerale si associa ad accumulo di grasso ectopico negli organi chiave del metabolismo glucidico e ciò contribuisce ad ulteriori perturbazioni dell'omeostasi glucidica. La prevenzione e la terapia del diabete mellito di tipo 2 possono notevolmente avvantaggiarsi della riduzione del grasso addominale. In accordo con questa conclusione, studi di intervento che hanno determinato un calo ponderale con perdita soprattutto del grasso addominale si sono tradotti in prevenzione del diabete[96-98].

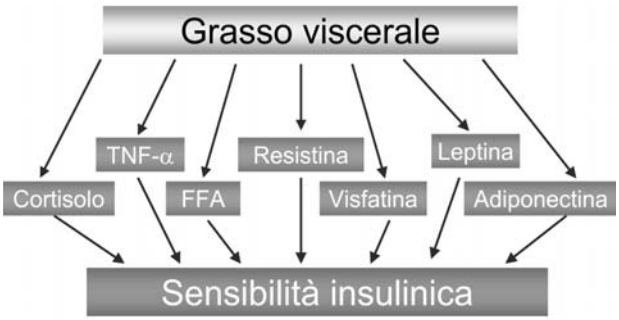

Figura 10. *Rappresentazione schematica dell'impatto del grasso viscerale sulla sensibilità insulinica attraverso la produzione in eccesso o in difetto di varie molecole. FFA = acidi grassi liberi; TNF-α = fattore di necrosi tumorale-α.*

Riassunto

Da circa 50 anni è noto che esistono diversi fenotipi di obesità, ma solo in anni recenti è stato compreso quanto l'obesità addominale e, in particolare, quella viscerale, sia gravata da complicanze metaboliche e cardiovascolari. L'associazione fra obesità addominale e diabete, assai ben documentata, è stata spiegata soprattutto con la minore sensibilità insulinica dei soggetti con eccesso di grasso viscerale. Tuttavia, studi più recenti sostengono l'ipotesi che varie molecole rilasciate in eccesso o in difetto dalle cellule adipose viscerali, possano esercitare un ruolo negativo anche sulla funzione β-cellulare. Fra tali molecole vanno menzionati gli acidi grassi liberi e le adipochine. Queste ultime includono citochine dell'infiammazione quali fattore di necrosi tumorale-α e interleuchina-6 e ormoni prodotti dalle cellule adipose come adiponectina, leptina e resistina. L'obesità viscerale si associa anche ad accumulo di trigliceridi e altri prodotti lipidici (ad esempio ceramide) negli organi chiave del metabolismo glucidico (fegato, muscolo scheletrico e isole pancreatiche) e questo sembra contribuire sia all'insulino-resistenza che alla disfunzione β-cellulare, favorendo quindi le alterazioni dell'omeostasi glucidica.

Parole chiave: Acidi grassi liberi; Adipochine; Diabete mellito; Insulino-resistenza; Obesità addominale; Secrezione insulinica.

Bibliografia

1. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4: 20-34.
2. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. Physiol Rev 1994; 74: 761-811.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. Lancet 2005; 366: 1059-62.
4. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. Am J Clin Nutr 1986; 44: 739-46.
5. Bouchard C. Genetic aspects of human obesity. In: Bjorntorp P, Brodoff BN, eds. Obesity. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1992: 343-51.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

6. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. The Verona Diabetes Study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. Diabetologia 1995; 38: 318-25.
7. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-56.
8. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112: 1785-8.
9. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. Gastroenterology 2007; 132: 2103-15.
10. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: 1407-33.
11. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetologia 2003; 46: 1594-603.
12. Steppan MC, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409: 307-12.
13. De Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Tumor necrosis factor α produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor κB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. J Biol Chem 2004; 279: 17070-8.
14. Senn J, Klover P, Nowak AI, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. Diabetes 2002; 51: 3391-9.
15. Bjorntorp P. Regional obesity. In: Bjorntorp P, Brodoff BN, eds. Obesity. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1992: 579-86.
16. McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. Diabetologia 2007; 50: 1707-15.
17. Richelsen B, Pedersen SB, Moller-Pedersen T, Bak JF. Regional differences in triglyceride breakdown in human adipose tissue: effects of catecholamines, insulin, and prostaglandin E2. Metabolism 1991; 40: 990-6.
18. Grohmann M, Stewart C, Welsh G, et al. Site-specific differences of insulin action in adipose tissue derived from normal prepubertal children. Exp Cell Res 2005; 308: 469-78.
19. Virtanen KA, Lonnroth P, Parkkola R, et al. Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3902-10.
20. Bolinder N, Engfeldt P, Ostman J, Arner P. Site differences in insulin receptor binding and insulin action in subcutaneous fat of obese females. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 455-61.
21. Hellmer J, Marcus C, Sonnenfeld T, Arner P. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 15-20.
22. Lonnqvist F, Thorne A, Nilsell K, Hoffstedt J, Arner P. A pathogenic role of visceral fat β_3-adrenoreceptor in obesity. J Clin Invest 1995; 95: 1109-16.
23. Zierath JR, Livingston JN, Thorne A, et al. Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. Diabetologia 1998; 41: 1343-54.
24. Laviola L, Perrini S, Cignarelli A, et al. Insulin signaling in human visceral and subcutaneous adipose tissue in vivo. Diabetes 2006; 55: 952-61.
25. Bujalska IJ, Quinkler M, Tomlinson JW, Montague CT, Smith DM, Stewart PM. Expression profiling of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type-1 and glucocorticoid-target genes in subcutaneous and omental human preadipocytes. J Mol Endocrinol 2006; 37: 327-40.
26. 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 2008; 51: 155-64.
27. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. J Clin Invest 1989; 83: 1168-73.
28. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. J Clin Invest 2004; 113: 1582-8.
29. Newby FD, Sykes MN, DiGirolamo M. Regional differences in adipocyte lactate production from glucose. Am J Physiol 1988; 255 (5 Pt 1): E716-E722.
30. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. JAMA 2001; 286: 1195-200.
31. Gallus S, Colombo P, Scarpino V, et al. Overweight and obesity in Italian adults 2004, and an overview of trends since 1983. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 1174-9.
32. Pagano R, La Vecchia C. Overweight and obesity in Italy, 1990-91. Int J Obes Relat Metab Disord 1994; 18: 665-9.
33. Giampaoli S, Palmieri L, Dima F, Pilotto L, Vescio MF, Vanuzzo D, a nome del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Aspetti socio-economici e fattori di rischio cardiovascolare: l'esperienza dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Ital Heart J Suppl 2001; 2: 294-302.
34. Bonora E. Obesità e distribuzione regionale del tessuto adiposo nel diabete tipo 2. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S, eds. Il diabete in Italia. Milano: Kurtis Editrice, 1996: 31-40.
35. Hartz AJ, Rupley DC Jr, Kalkhoff RD, Rimm AA. Relationship of obesity to diabetes: Influence of obesity level and body fat distribution. Prev Med 1983; 12: 351-7.
36. Janssen I, PhD, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. Arch Intern Med 2002; 162: 2074-9.
37. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. Diabetes 1985; 34: 1055-8.
38. Wang Y, Rimm EB, Stampfer JM, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. Am J Clin Nutr 2005; 81: 555-63.
39. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1997; 145: 614-9.
40. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al. Association of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. Am J Clin Nutr 2003; 77: 1192-7.
41. Muggeo M, Bonora E. Obesity, insulin resistance and diabetes mellitus. In: Ferrari E, Brambilla F, Solerte SB, eds. Primary and secondary eating disorders: a psychoneuroendocrine approach. Oxford: Pergamon Press, 1993: 305-17.
42. Lancaster JL, Ghiatas AA, Alyassin A, Kilcoyne RF, Bonora E, DeFronzo RA. Measurement of abdominal fat with T1-weighted MR images. J Magn Reson Imaging 1991; 1: 363-9.
43. Bergstrom RW, Newell-Morris LL, Leonetti DL, Shuman WP, Wahl PW, Fujimoto WY. Association of elevated fasting C-peptide level and increased intra-abdominal fat distri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

bution with development of NIDDM in Japanese-American men. Diabetes 1990; 39: 104-11.
44. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. Diabetes Care 2000; 23: 465-71.
45. Bonora E, Del Prato S, Bonadonna RC, et al. Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women. Diabetes 1992; 41: 1151-9.
46. Kelley DE, Williams KV, Price JC, McKolanis TM, Goodpaster BH, Thaete FL. Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2001; 11: 5412-9.
47. DeFronzo RA. The triumvirate: B-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988; 37: 667-87.
48. Gabriely I, Ma HX, Yang XM, et al. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? Diabetes 2002; 51: 2951-8.
49. Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: 193-9.
50. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 2004; 350: 2549-57.
51. Fanelli C, Calderone S, Epifano L, et al. Demonstration of a critical role for free fatty acids in mediating counterregulatory stimulation of gluconeogenesis and suppression of glucose utilization in humans. J Clin Invest 1993; 92: 1617-22.
52. Groop LC, Ferrannini E. Insulin action and substrate competition. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993; 7: 1007-32.
53. Boden G, Jadali F, White J, et al. Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. J Clin Invest 1991; 88: 960-6.
54. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. J Clin Invest 1996; 97: 2859-65.
55. Tippett PS, Neet KE. Specific inhibition of glucokinase by long chain acyl coenzymes A below the critical micelle concentration. J Biol Chem 1982; 257: 12839-45.
56. Bonadonna RC, Bonora E. Glucose and free fatty acid metabolism in human obesity. Relationship to insulin resistance. Diabetes Rev 1997; 5: 21-51.
57. Vaag A, Skott P, Damsbo P, Gall MA, Richter EA, Beck-Nielsen H. Effect of the antilipolytic nicotinic acid analogue acipimox on whole-body and skeletal muscle glucose metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1991; 88: 1282-90.
58. Bajaj M, Suraamornkul S, Romanelli A, et al. Effect of sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long-chain fatty Acyl-CoAs and insulin action in type 2 diabetic patients. Diabetes 2005; 54: 3148-53.
59. Bonora E, Bonadonna R, Gulli G. Visceral abdominal fat and metabolic disturbances in obese subjects with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. (abstr) Diabetes 1993; 42 (Suppl 1): 140A.
60. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med 1993; 329: 1988-92.
61. Milburn JL Jr, Hirose H, Lee YH, et al. Pancreatic β-cells in obesity. Evidence for induction of functional, morphologic, and metabolic abnormalities by increased long chain fatty acids. J Biol Chem 1995; 270: 1295-9.
62. Zhou YP, Grill VE. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. J Clin Invest 1994; 93: 870-6.
63. Lupi R, Dotta F, Marselli L, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that β-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. Diabetes 2002; 51: 1437-42.
64. Lupi R, Del Guerra S, Marselli L, et al. Rosiglitazone prevents the impairment of human islet function induced by fatty acids: evidence for a role of PPARγ2 in the modulation of insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286: E560-E567.
65. Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of β-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. Diabetes 2001; 50 (Suppl 1): S118-S121.
66. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. Gastroenterology 2007; 133: 496-506.
67. Colberg SR, Simoneau JA, Thaete FL, Kelley DE. Skeletal muscle utilization of free fatty acids in women with visceral obesity. J Clin Invest 1995; 95: 1846-53.
68. Pickersgill L, Litherland GJ, Greenberg AS, Walker M, Yeaman SJ. Key role for ceramides in mediating insulin resistance in human muscle cells. J Biol Chem 2007; 282: 12583-9.
69. Ghosh N, Patel N, Jiang K, et al. Ceramide-activated protein phosphatase involvement in insulin resistance via Akt, serine/arginine-rich protein 40, and ribonucleic acid splicing in L6 skeletal muscle cells. Endocrinology 2007; 148: 1359-66.
70. Virkamaki A, Korsheninnikova E, Seppala-Lindroos A, et al. Intramyocellular lipid is associated with insulin resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle. Diabetes 2001; 50: 2337-43.
71. Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. Am J Clin Nutr 2007; 85: 662-77.
72. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285: E906-E916.
73. Choi S, Diehl AM. Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21: 702-7.
74. Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S, et al. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-α and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver in injury. Am J Pathol 2006; 169: 846-60.
75. Cnop M, Hannaert JC, Hoorens A, Eizirik DL, Pipeleers DG. Inverse relationship between citotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. Diabetes 2001; 50: 1771-7.
76. Maedler K, Spinas GA, Dyntar D, Moritz W, Kaiser N, Donath MY. Distinct effect of saturated and monounsaturated fatty acids on β-cell turnover and function. Diabetes 2001; 50: 69-76.
77. Borradaile NM, Han X, Harp JD, Gale SE, Ory DS, Schaffer JE. Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. J Lipid Res 2006; 47: 2726-37.
78. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes 2007; 56: 1010-3.
79. Fain JN, Modan AK, Hilerr ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.102.225 Mon, 29 Apr 2024, 12:08:13

adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. Endocrinology 2004; 145: 2273-82.
80. Lee MJ, Fried SK. Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue. J Lipid Res 2006; 47: 1984-93.
81. Bjorbaek C, Kahan BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. Recent Prog Horm Res 2004; 59: 305-31.
82. Unger RH, Zhou YT, Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 2327-32.
83. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. Eur J Endocrinol 2003; 149: 331-5.
84. Steinberg GR, Parolin ML, Heigenhauser GJ, Dick DJ. Leptin increases FA oxidation in lean but not obese human skeletal muscle: evidence of peripheral leptin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 283: E187-E192.
85. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1930-5.
86. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 2006; 116: 1784-92.
87. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med 2002; 8: 1288-95.
88. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Rev 2005; 26: 439-51.
89. Tsushida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. J Biol Chem 2004; 279: 30817-22.
90. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. Diabetes 2004; 53: 1671-9.
91. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? Trends Mol Med 2005; 11: 344-7.
92. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 666-72.
93. Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. Acta Physiol (Oxf) 2006; 186: 5-16.
94. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2792-800.
95. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. Diabetes 2004; 53: 2232-41.
96. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. Nature 2005; 436: 356-62.
97. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al, for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343-50.
98. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al, for the Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.