



Obesità viscerale, restrizione calorica ed invecchiamento

Visceral obesity, calorie restriction and aging

L. FONTANA

Division of Food Science, Human Nutrition and Health, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy and the Division of Geriatrics and Nutritional Sciences, Center for Human Nutrition, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

Parole chiave: Obesità • Esecizio fisico • Restrizione calorica • Invecchiamento

Key words: Obesity • Endurance exercise • Caloric restriction • Aging

L'epidemia d'obesità, che imperversa nei paesi industrializzati, sta diventando un serio problema di salute pubblica. Negli Stati Uniti circa il 66,3% degli adulti e il 17,1% dei bambini è affetto da sovrappeso o obesità¹. Anche in Italia la situazione sta diventando allarmante, poiché circa il 50% degli uomini e il 34% delle donne tra i 35 e i 74 anni ha un indice di massa corporea superiore a 25 m/kg^{2,2}.

L'eccessiva deposizione di grasso nel tessuto adiposo, specialmente a livello addominale, è un problema grave. L'obesità viscerale, infatti, si associa ad insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione, infiammazione, squilibri dell'assetto ormonale e alterazione di alcuni fattori di crescita coinvolti nello sviluppo del diabete mellito, dell'aterosclerosi e di alcune tra le più comuni forme di cancro³⁻⁶. Il tessuto adiposo, in realtà, non è un inerte magazzino di energia, ma un attivissimo organo endocrino in grado di produrre importanti molecole, chiamate adipochine, che regolano il metabolismo, il sistema endocrino ed immunitario, la proliferazione cellulare e probabilmente anche la fisiopatologia dell'invecchiamento⁷⁻⁹.

Negli ultimi 50 anni centinaia di studi hanno chiaramente dimostrato che la restrizione calorica è in grado di prevenire e/o ritardare l'insorgenza delle malattie croniche associate all'invecchiamento e, soprattutto, di allungare la vita massima negli animali da laboratorio anche del 50%¹⁰⁻¹¹. I meccanismi attraverso cui ciò avviene non sono ancora completamente chiari. Una ridotta massa grassa è un requisito necessario, ma non sufficiente per rallentare l'invecchiamento primario e ridurre l'incidenza di cancro. Infatti, è stato dimostrato in una brillante serie di esperimenti che la restrizione calorica è in grado di aumentare sia la vita media che la vita massima, mentre l'attività fisica aumenta solo la vita media degli animali da esperimento¹²⁻¹³. La riduzione del metabolismo basale, dell'infiammazione sistemica e dello stress ossidativo, assieme ad un miglioramento dell'insulino resistenza e ad altre modificazioni del sistema neuroendocrino e catecolaminergico sono solo alcuni tra i meccanismi biologici responsabili degli effetti benefici che la restrizione calorica ha sull'invecchiamento primario e secondario¹⁴⁻¹⁹.

Non è ancora noto se un regime di restrizione calorica con il giusto apporto di tutti i micronutrienti essenziali sia in grado di rallentare l'invecchiamento anche nell'uomo. La misurazione della vita massima è considerato il metodo di riferimento per sapere se un intervento sia realmente efficace nel rallentare l'invecchiamento primario negli animali da esperimento¹²⁻¹³. È molto improbabile che nel prossimo futuro sia possibile ottenere dati scientifici sugli effetti della restrizione calorica sulla vita massima anche nell'uomo. Tuttavia, in alternativa alla misurazione della vita massima, si può valutare se un regime cronico di restrizione calorica induca nell'uomo le stesse modificazioni dell'assetto metabolico, ormonale e d'espressione genica riscontrate nei modelli animali.

Gli studi condotti sugli otto volontari della Biosfera II e su un gruppo di individui che si sono volontariamente sottoposti, per circa 6 anni, ad un regime di restrizione calorica con nutrizione ottimale, hanno dimostrato riduzioni significative dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare, della pressione arteriosa, dei marcatori d'infiammazione, dell'insulinemia, della glicemia e di alcuni fattori di crescita²⁰⁻²². Inoltre, uno studio ecocardiografico ha evidenziato che anche nell'uomo la restrizione calorica è in grado di rallentare il fisiologico deterioramento della funzione diastolica, un ben noto marcatore d'invecchiamento primario²²⁻²³. Infine, un recente studio clinico randomizzato, promosso dal National Institute on Aging, ha dimostrato che, in un gruppo di soggetti in sovrappeso, sottoposti per 6 mesi ad una riduzione dell'introito calorico del 12,5-25% rispetto ai valori basali, la restrizione calorica è in grado di abbassare la temperatura corporea, le concentrazioni plasmatiche di triiodotiroina (T3) ed insulina, ed un marcatore di danno ossidativo del DNA²⁴.

L'ipotesi che lo stress ossidativo sia un importante mediatore dell'invecchiamento primario è ancora una delle più accettate spiegazioni di come l'invecchiamento avvenga a livello biochimico e cellula-

re. Le evidenze scientifiche che supportano questa ipotesi provengono da svariati studi sperimentali che dimostrano una forte correlazione tra l'accumulo di danno ossidativo e l'invecchiamento precoce dei tessuti²⁵. Molti studi su modelli animali dimostrano l'efficacia della restrizione calorica nel ridurre lo stress ossidativo¹⁰⁻¹⁴. La riduzione selettiva dei livelli circolanti di T3 osservata in roditori e scimmie in risposta al deficit energetico cronico sembrerebbe giocare un ruolo fondamentale nel ridurre la temperatura corporea, il metabolismo cellulare, la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e il conseguente danno ossidativo delle macromolecole coinvolte nelle funzioni vitali delle cellule (es. DNA nucleare e mitocondriale, e proteine)²⁶⁻³⁰. Recentemente abbiamo dimostrato che nell'uomo una cronica riduzione dell'introito calorico riduce selettivamente i livelli circolanti di T3 totale e libero, indipendentemente dalla quantità di tessuto adiposo. Infatti, un gruppo di atleti con età e massa grassa uguale ai soggetti in restrizione calorica, non presentava alcun calo della concentrazione plasmatica di T3³¹. Questa osservazione dimostra che anche nell'uomo la restrizione calorica, ma non l'esercizio fisico, induce modificazioni metaboliche ed ormonali specifiche che potrebbero giocare un ruolo chiave nella modulazione dell'invecchiamento primario.

La comprensione delle alterazioni molecolari indotte dalla restrizione calorica e dall'esercizio fisico si prospetta, pertanto, essere un traguardo scientifico difficile ma eccitante. L'applicazione di nuove tecniche sperimentali - dalla genomica, alla proteomica, dalla metabolomica alla biologia dei sistemi - ci aiuterà a raggiungere l'ambizioso obiettivo di comprendere ed integrare i complessi processi biologici che regolano l'invecchiamento. Queste tecniche, infine, ci permetteranno nel prossimo futuro d'individuare nuovi *tools* diagnostici e possibili target terapeutici per ridurre la morbilità e la mortalità e migliorare la qualità della vita dei nostri anziani.

BIBLIOGRAFIA

- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. *Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004*. JAMA 2006;295:1549-55.
- Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl 3):49S-92S.
- Tracy RP. *Is Visceral Adiposity the "Enemy Within"?* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:881-3.
- Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, 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.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288:H2031-41.
- Calle EE, Kaaks R. *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nat Rev Cancer 2004;4:579-91.
- Kershaw EE, Flier JS. *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2548-56.

- ⁸ Iyengar P, Espina V, Williams TW, Lin Y, Berry D, Jelicks LA, et al. *Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment.* J Clin Invest 2005;115:1163-76.
- ⁹ Kloting N, Bluher M. *Extended longevity and insulin signaling in adipose tissue.* Exp Gerontol 2005;40:878-83.
- ¹⁰ Weindruch R, Sohal RS. *Caloric intake and aging.* N Engl J Med 1997;337:986-94.
- ¹¹ Masoro EJ. *Overview of caloric restriction and ageing.* Mech Ageing Dev 2005;126:913-22.
- ¹² Holloszy JO. *Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation.* J Appl Physiol 1997;82:399-403.
- ¹³ Holloszy JO, Smith EK, Vining M, Adams S. *Effect of voluntary exercise on longevity of rats.* J Appl Physiol 1985;59:826-31.
- ¹⁴ Sohal RS, Weindruch R. *Oxidative stress, caloric restriction and aging.* Science 1996;273:59-63.
- ¹⁵ Barzilai N, Banerjee S, Hawkins M, Chen W, Rossetti L. *Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat.* J Clin Invest 1998;101:1353-61.
- ¹⁶ Matsuzaki J, Kuwamura M, Yamaji R, Inui H, Nakano Y. *Inflammatory responses to lipopolysaccharide are suppressed in 40% energy-restricted mice.* J Nutr 2001;131:2139-44.
- ¹⁷ Meites J. *Evidence that underfeeding acts via the neuroendocrine system to influence aging processes.* Prog Clin Biol Res 1989;287:169-80.
- ¹⁸ Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. *Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans.* Annu Rev Med 2003;54:131-52.
- ¹⁹ Landsberg L, Young JB. *Diet-induced changes in sympathetic nervous system activity.* In: Bassett EG, ed. *Nutritional factors: modulating effects on metabolic processes.* New York: Raven Press 1981, pp. 155-74.
- ²⁰ Verdery RB, Walford RL. *Changes in plasma lipids and lipoproteins in humans during a 2-year period of dietary restriction in Biosphere 2.* Arch Intern Med 1998;158:900-6.
- ²¹ Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. *Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans.* Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:6659-63.
- ²² Meyer TE, Kovács SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. *Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans.* J Am Coll Cardiol 2006;47:398-402.
- ²³ Taffet GE, Pham TT, Hartley CJ. *The age-associated alterations in late diastolic function in mice are improved by caloric restriction.* J Gerontol 1997;52A:B285-B290.
- ²⁴ Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, et al. *CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial.* JAMA 2006;295:1539-48.
- ²⁵ Beckman KB, Ames BN. *The free radical theory of aging matures.* Physiol Rev 1998;78:547-81.
- ²⁶ Herlihy JT, Stacy C, Bertrand HA. *Long-term food restriction depresses serum thyroid hormone concentrations in the rat.* Mech Ageing Dev 1990;53:9-16.
- ²⁷ Roth GS, Handy AM, Mattison JA, Tilmont EM, Ingram DK, Lane MA. *Effects of dietary caloric restriction and aging on thyroid hormones of rhesus monkeys.* Horm Metab Res 2002;34:378-82.
- ²⁸ Roth GS, Lane MA, Ingram DK, Mattison JA, Elahi D, Tobin JD, et al. *Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans.* Science 2002;297:811.
- ²⁹ Mezosi E, Szabo J, Nagy EV, Borbely A, Varga E, Paragh G, et al. *Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes.* J Endocrinol 2005;185:121-9.
- ³⁰ Tapia G, Fernandez V, Varela P, Cornejo P, Guerrero J, Videla LA. *Thyroid hormone-induced oxidative stress triggers nuclear factor-kappaB activation and cytokine gene expression in rat liver.* Free Radic Biol Med 2003;35:257-65.
- ³¹ Fontana L, Klein S, Holloszy JO, Premachandra BN. *Effect of long-term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones.* J Clin Endocrinol Metab 2006 (Epub ahead of print).