SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

Obesità e attività adrenergica

Elena Zoico, MD, pHD

University of Verona

Department of Medicine, Geriatric Section

Verona, Italy

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
VERONA

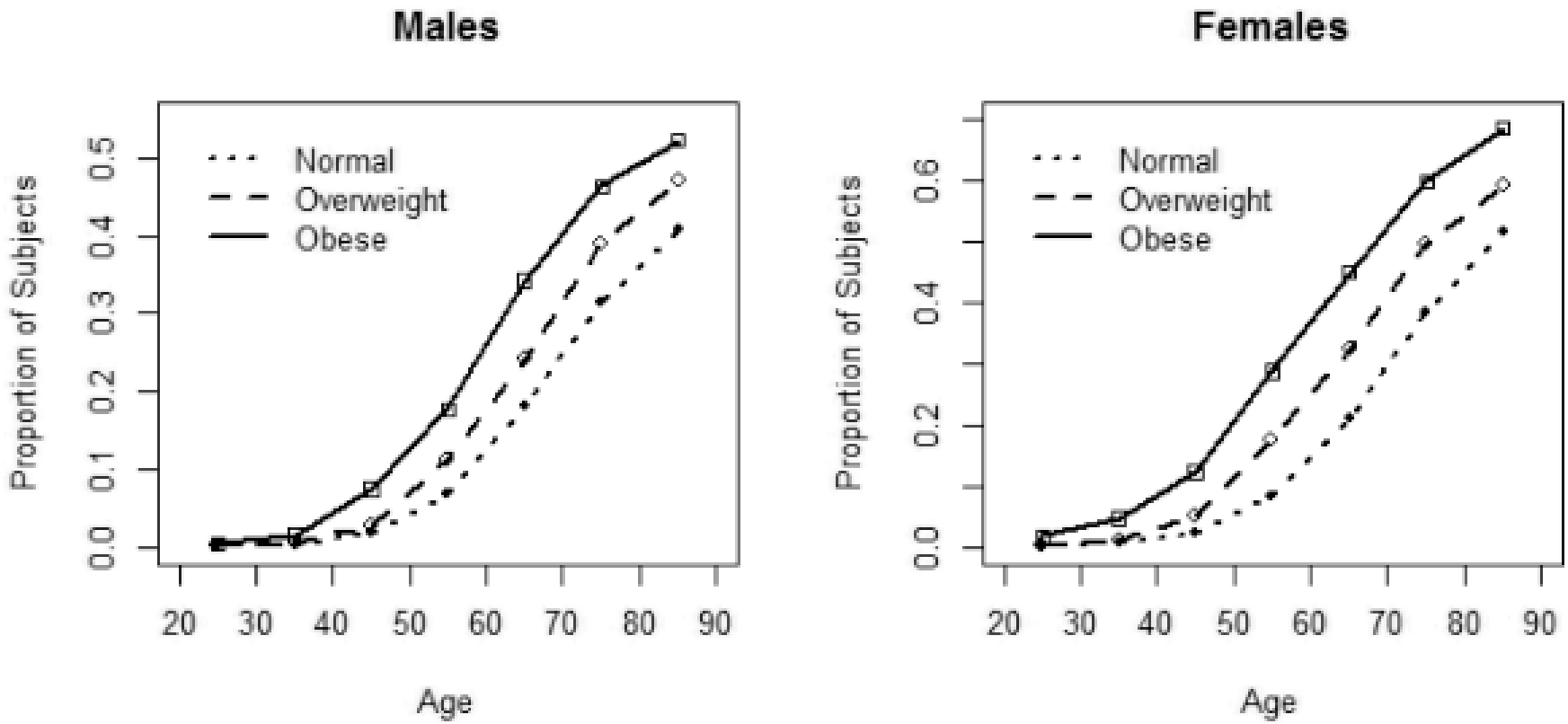
Prevalenza di Obesità (BMI > 30 kg/m2) in uomini e donne adulte in Europa: una revisione sistematica della letteratura (1990-2008)

Uomini

Donne

Berghofer A et al. BMC Public Health 2008

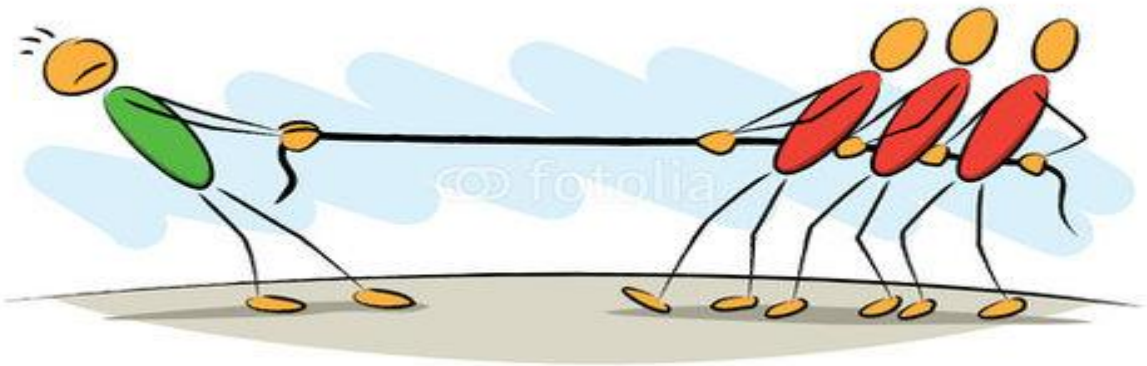
Il rischio metabolico e cardiovascolare aumenta nelle diverse categorie di sovrappeso e obesità e con l'invecchiamento



Prevalenza di uomini e donne in Italia (2001-2010) con 2 o più fatt di rischio CV e metabolico stratificato per età e categorie di BMI

Micciolo R et al. Ann Epidemiol 2013

Obesità e attività adrenergica: 2 ipotesi conflittuali

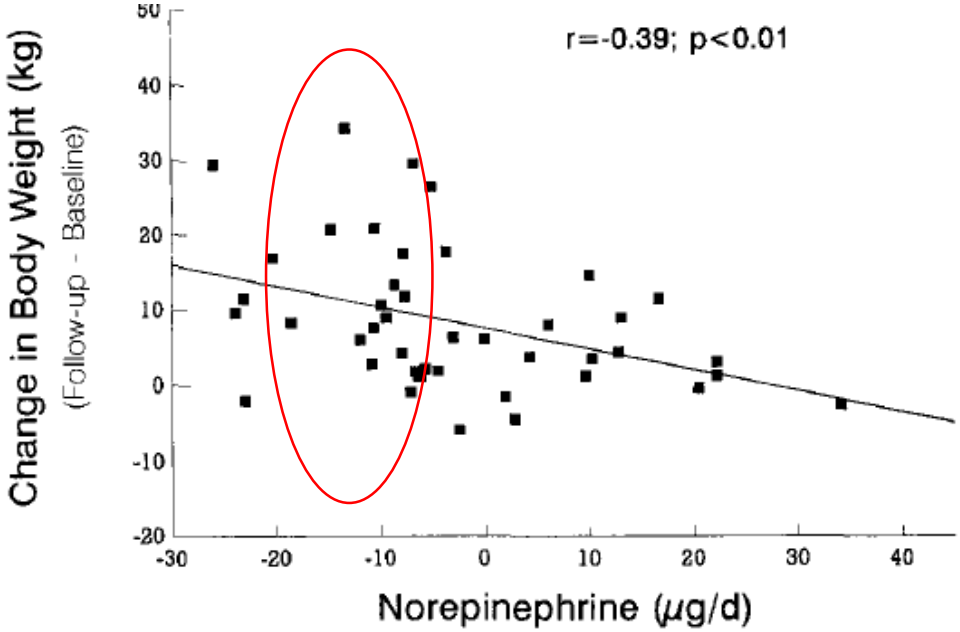


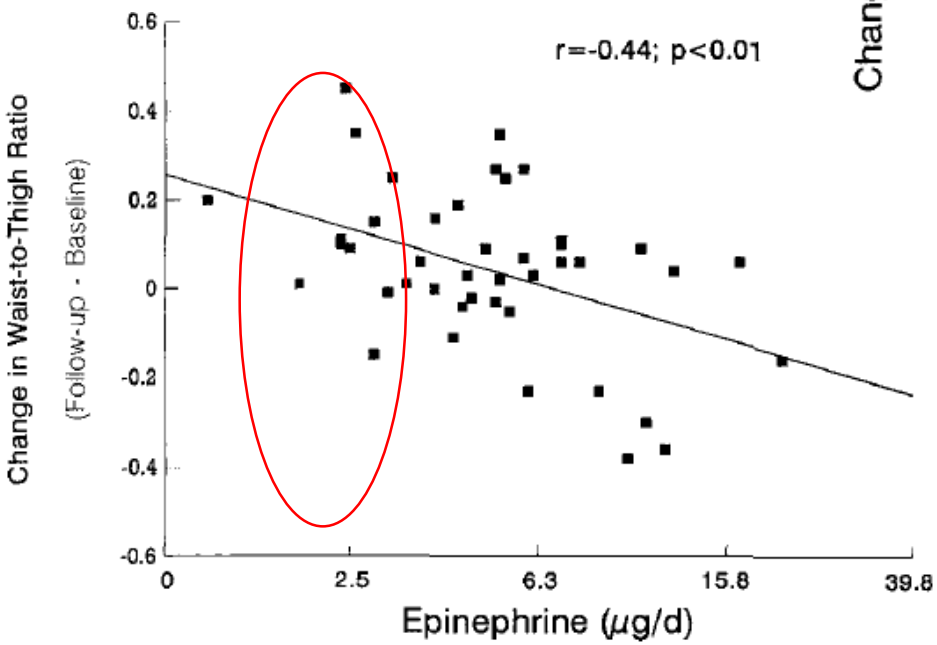
MONA LISA hypothesis
(=Most Obesities kNown Are Low In Sympathetic Activity)
(Bray 1991)

Attivazione SNS nell'obesità e/o nelle complicanze metaboliche e CV Obesità correlate
(Davy and Holl 2003)

Davy KP et al. Neurosci Behav Rev 2009

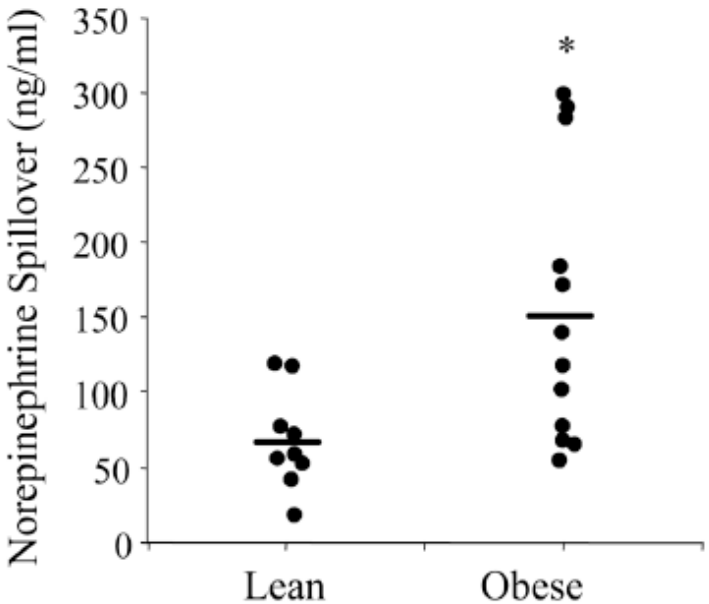
Una riduzione dell'attività del SNS si associa a aumento di peso e ad obesità centrale in un gruppo di Indiani Pima in un follow-up a medio termine

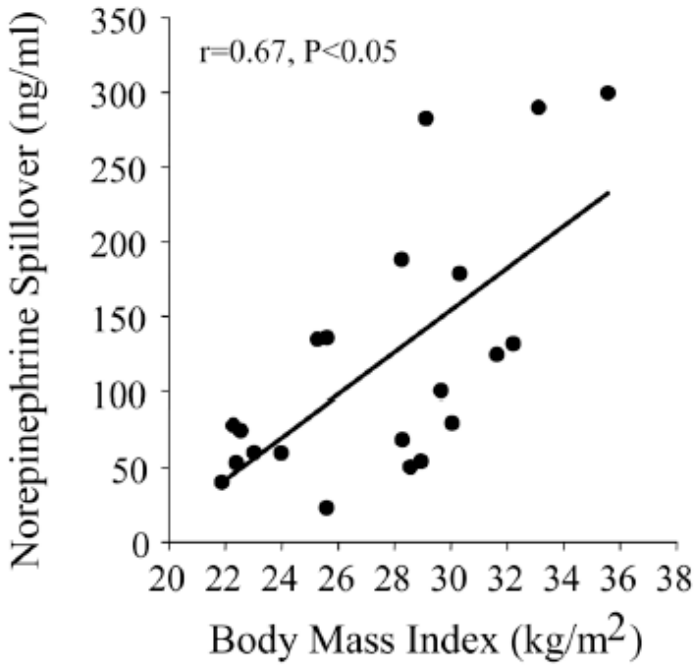


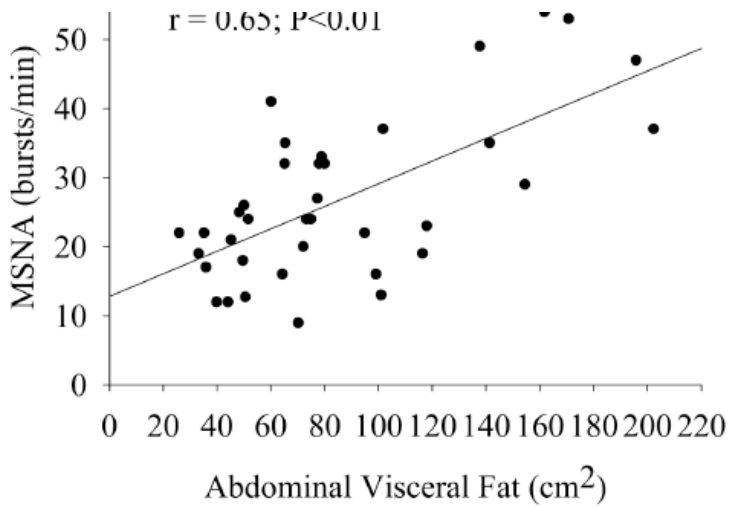


Tataranni PA et al. Obesity Rev 1997

Aumento dell'attività adrenergica in relazione alla presenza di Obesità e di distribuzione centrale dell'adipe



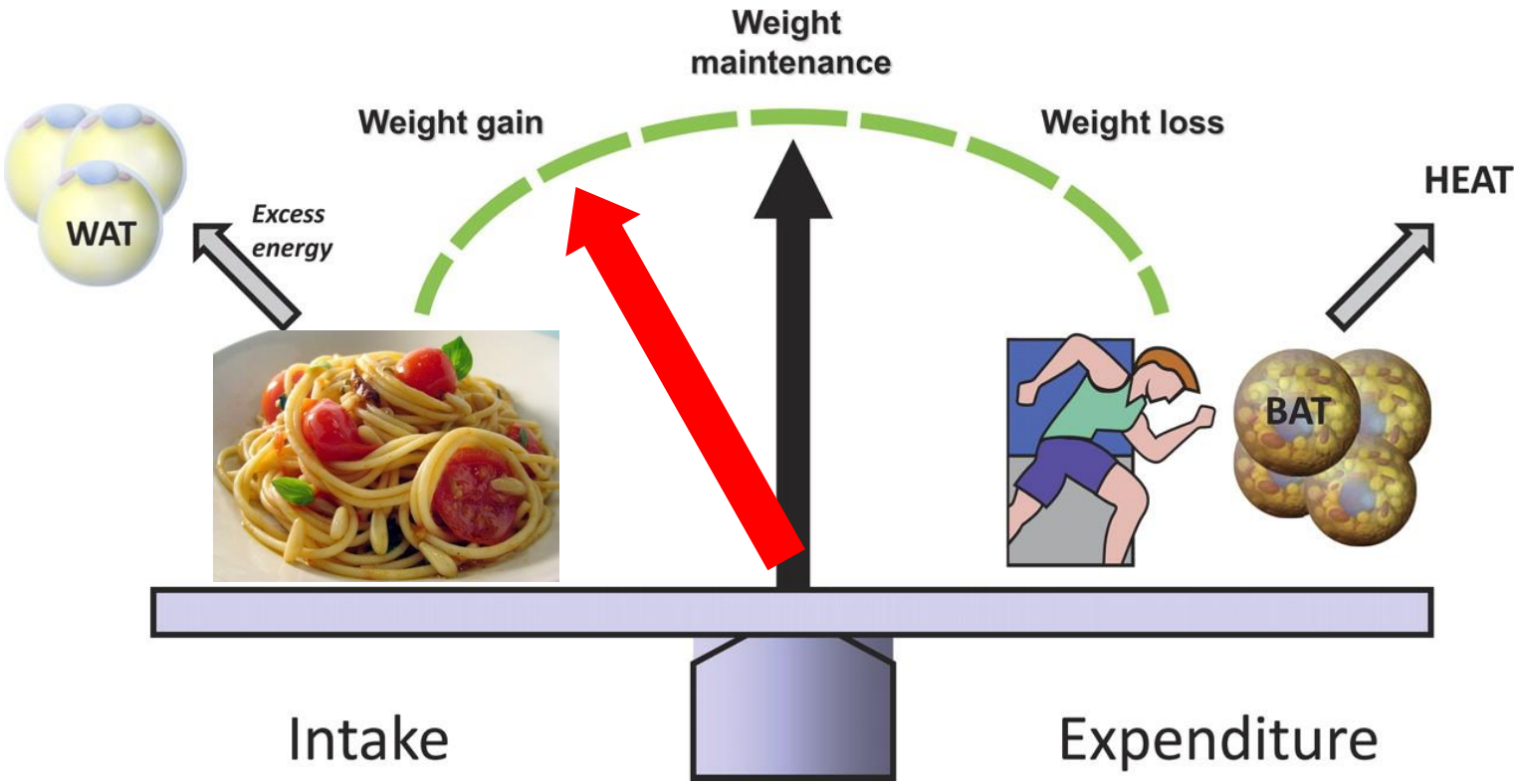




Obesità viscerale si associa a incremento dell'attività simpatica delle efferenze neuronali (mediante microneurografia)

Davy KP et al. Neurosci Behav Rev 2009

Ruolo del SNS nella regolazione del peso corporeo ?



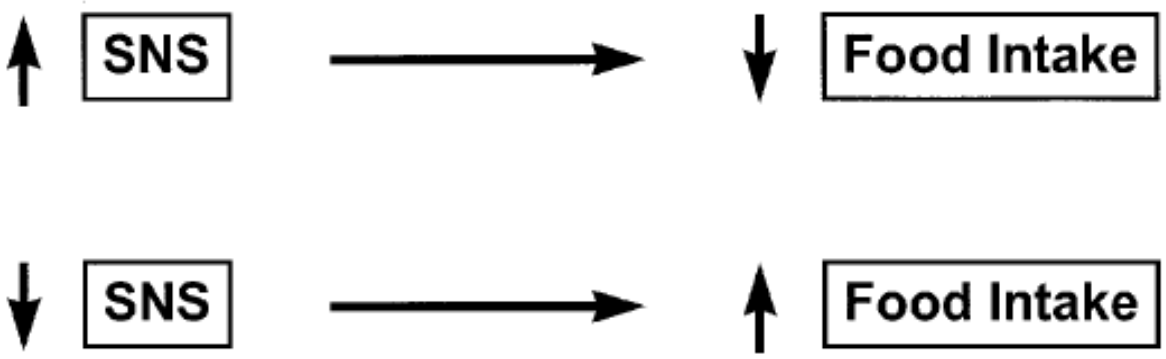
RUOLO CENTRALE

REGOLAZIONE DELL' APPETITO E DELL'INGESTIONE DI CIBO

RUOLO PERIFERICO

REGOLAZIONE LIPOLISI E ADIPOCHINE (WAT)
REGOLAZIONE DELLA TERMOGENESI (BAT)

RUOLO CENTRALE: Regolazione dell'appetito

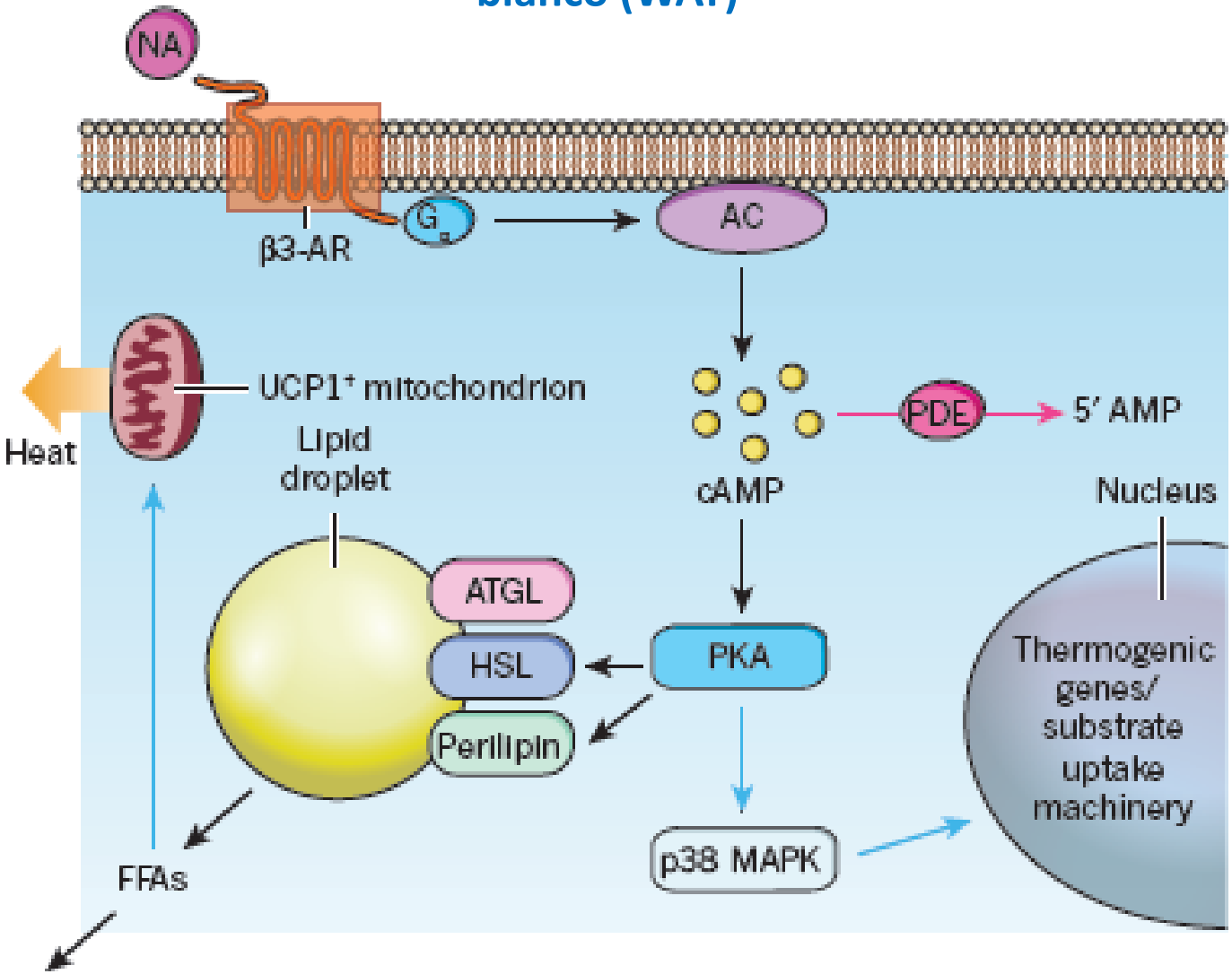


Ipotesi: introito di cibo e il SNS formano un circuito a feedback che determina sazietà, aumento della termogenesi e riduzione della massa grassa volto al controllo del peso corporeo

Bray GA Int J Obes 2000; 24 Suppl2: S8-S17

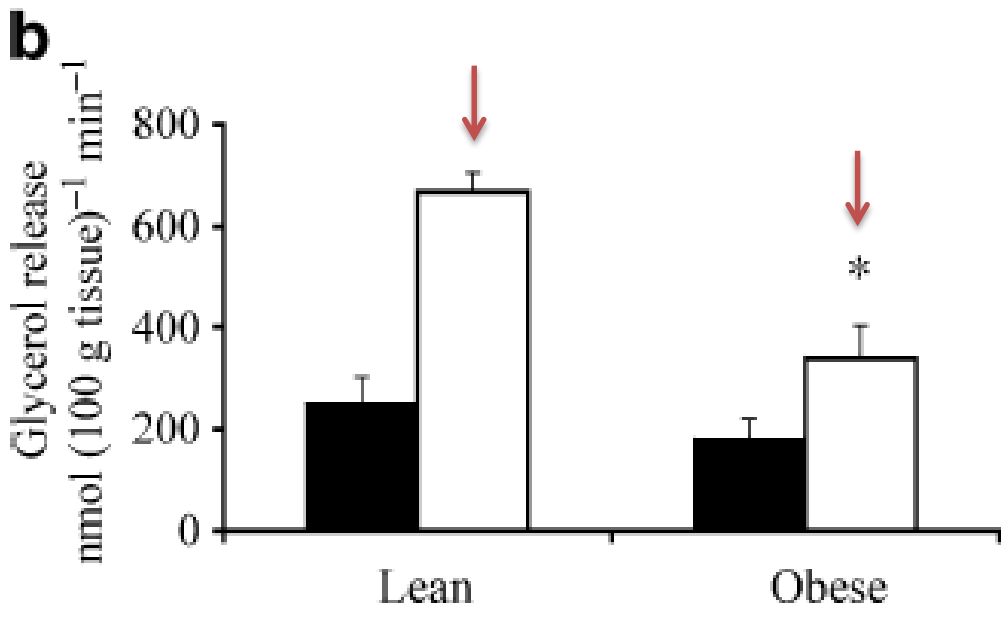
RUOLO PERIFERICO: WAT

Modulazione della lipolisi da parte del sistema adrenergico nell'adipocita bianco (WAT)



Peirce V, Nature 2014

Modulazione della lipolisi da parte del sistema adrenergico in soggetti obesi e normopeso

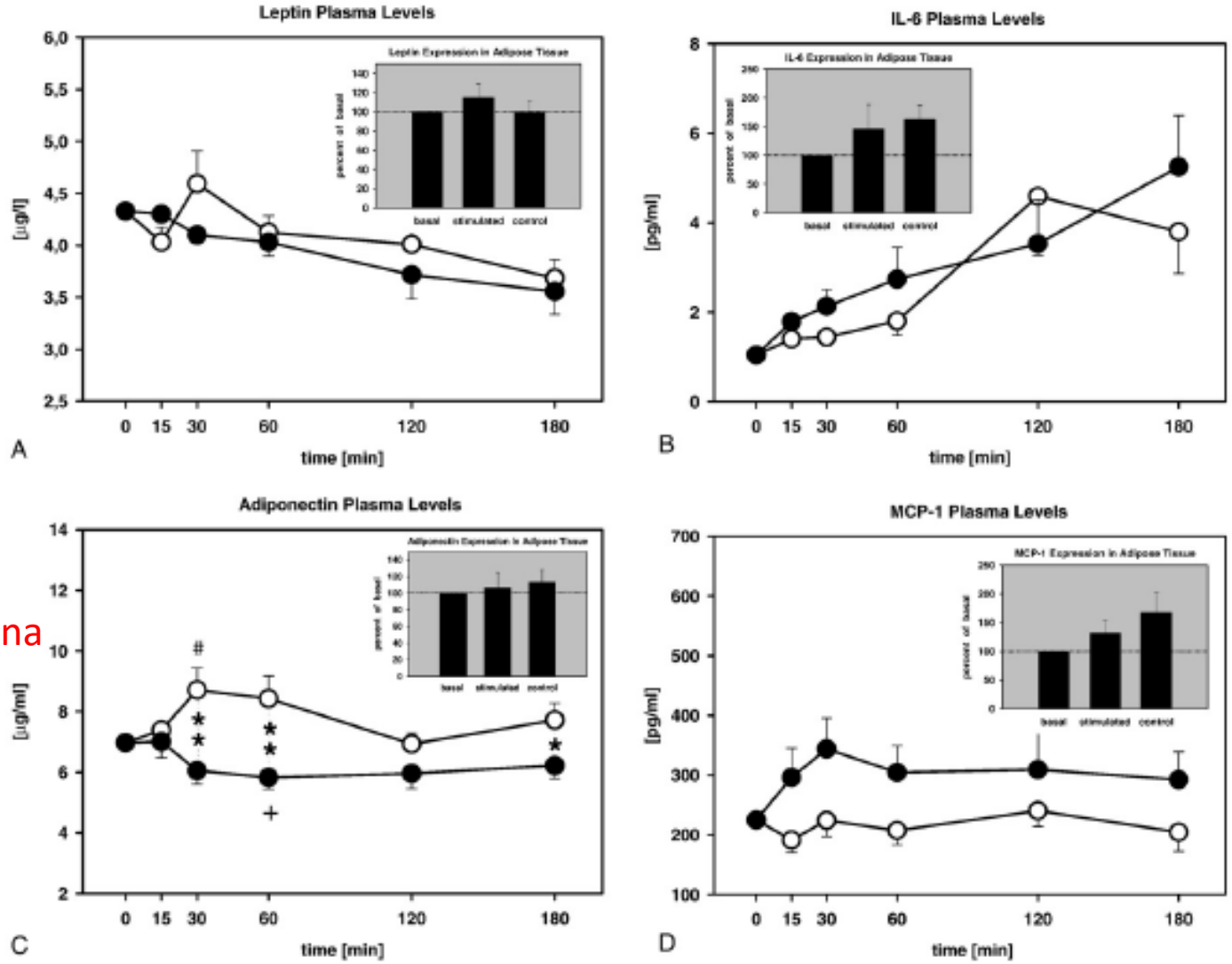


Aumento della lipolisi, del rilascio di glicerolo dopo stimolazione beta-adrenergica nel gruppo obesi

Jocken JWE Diabetologia 2008

Modulazione della produzione di adipochine da parte del sistema adrenergico in soggetti sani normopeso

↓ leptina



↑ IL-6

↓ adiponectina

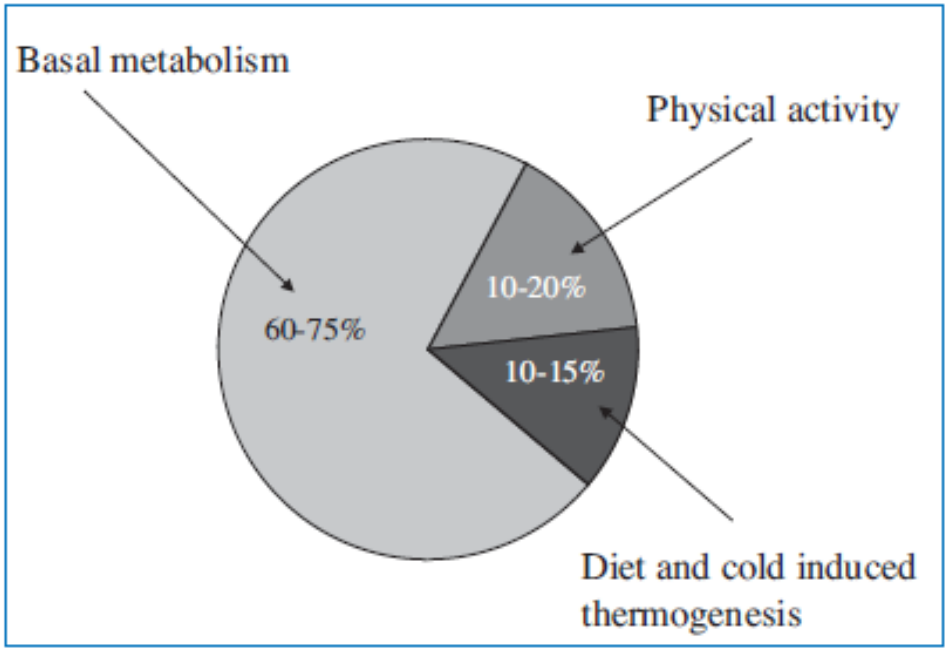
↑ MCP-1

Iwen KA, Metabolism 2011

RUOLO PERIFERICO: regolazione dispendio energetico e termogenesi (BAT)

REE

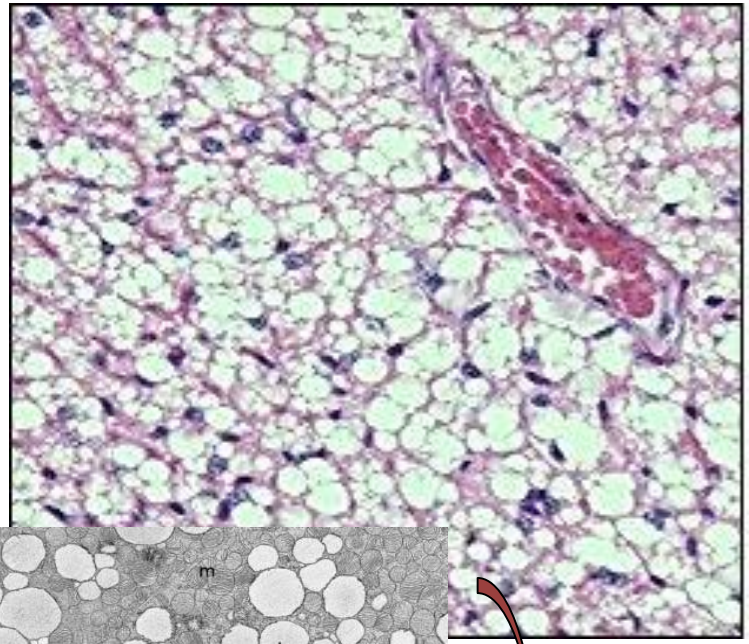
RESTING ENERGY EXPENDITURE aumenta dopo infusione di catecolamine e diminuisce dopo trattamento con beta bloccanti

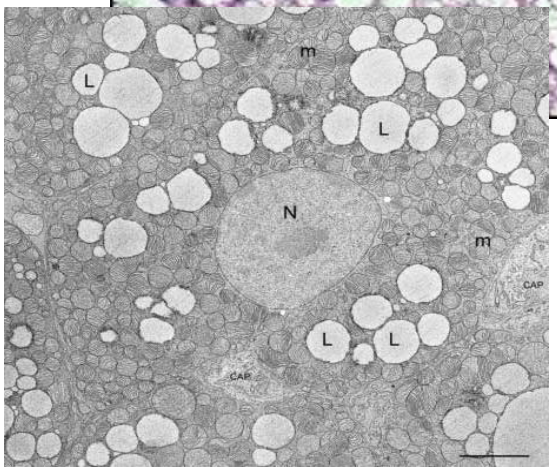


TERMOGENESI

Indotta dal cibo e dall'esposizione al freddo sono regolate dal BAT

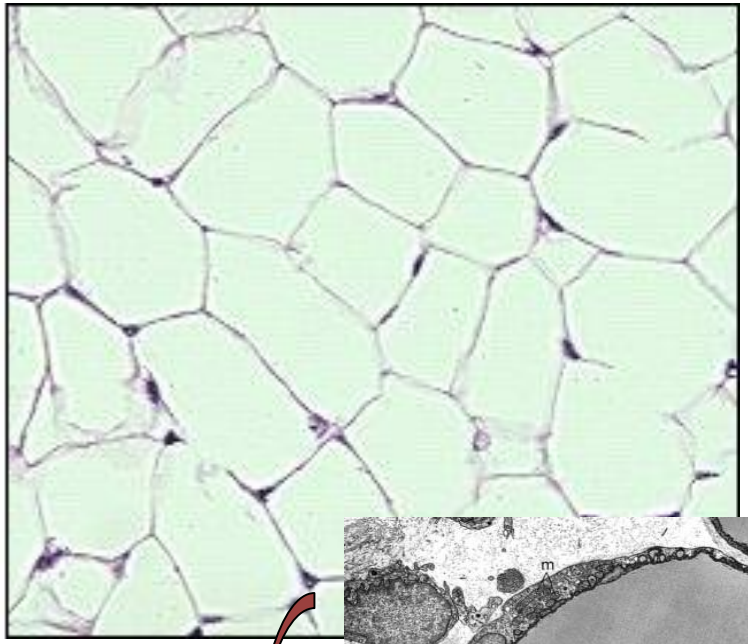
Adipociti bruni

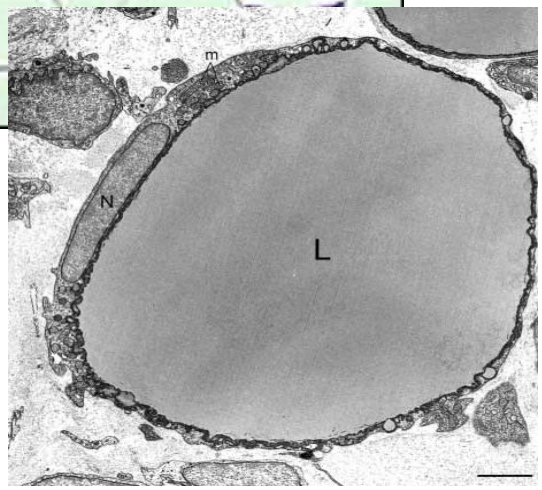




Termogenesi attraverso disaccoppiamento catena respiratoria (UCP-1)

Adipociti bianchi



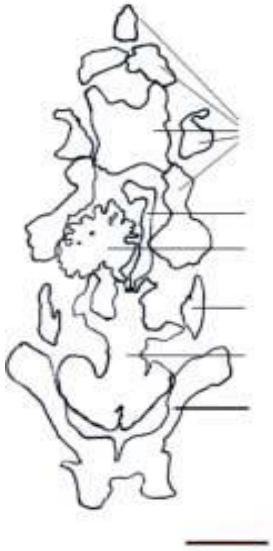


Riserva Energetica

Stoccaggio e rilascio di acidi grassi

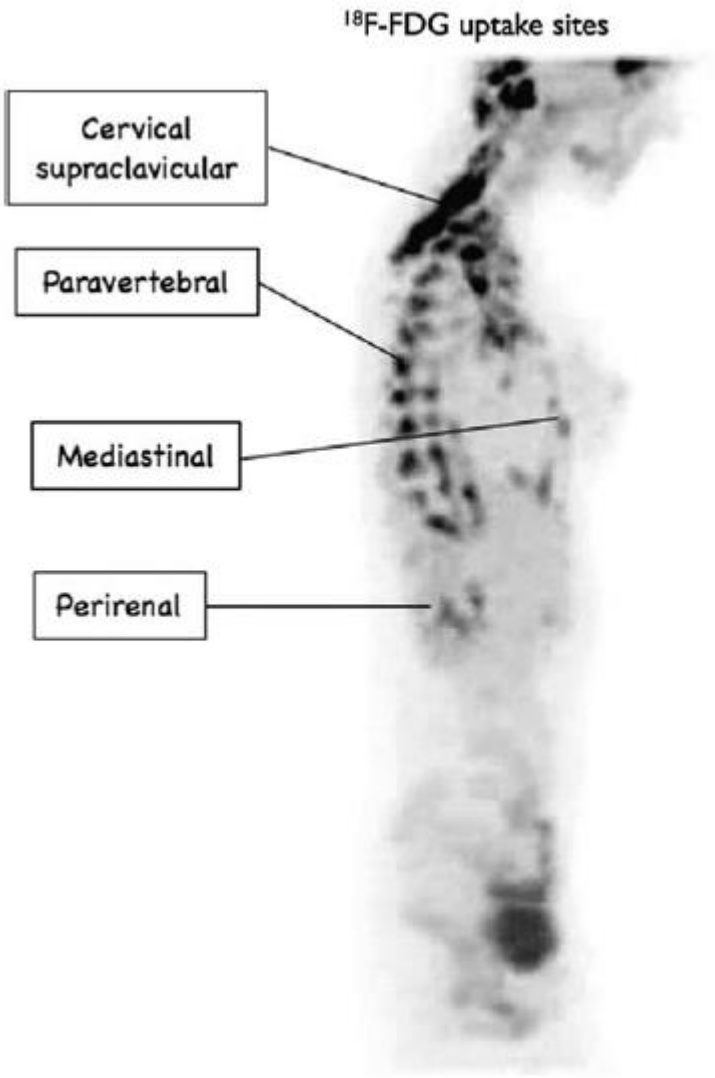
Cinti S et al, Eur J Endocrinol 2014

Localizzazione discreta del BAT nel topo e nell'uomo



Thermoneutrality
(28° for 10 days)

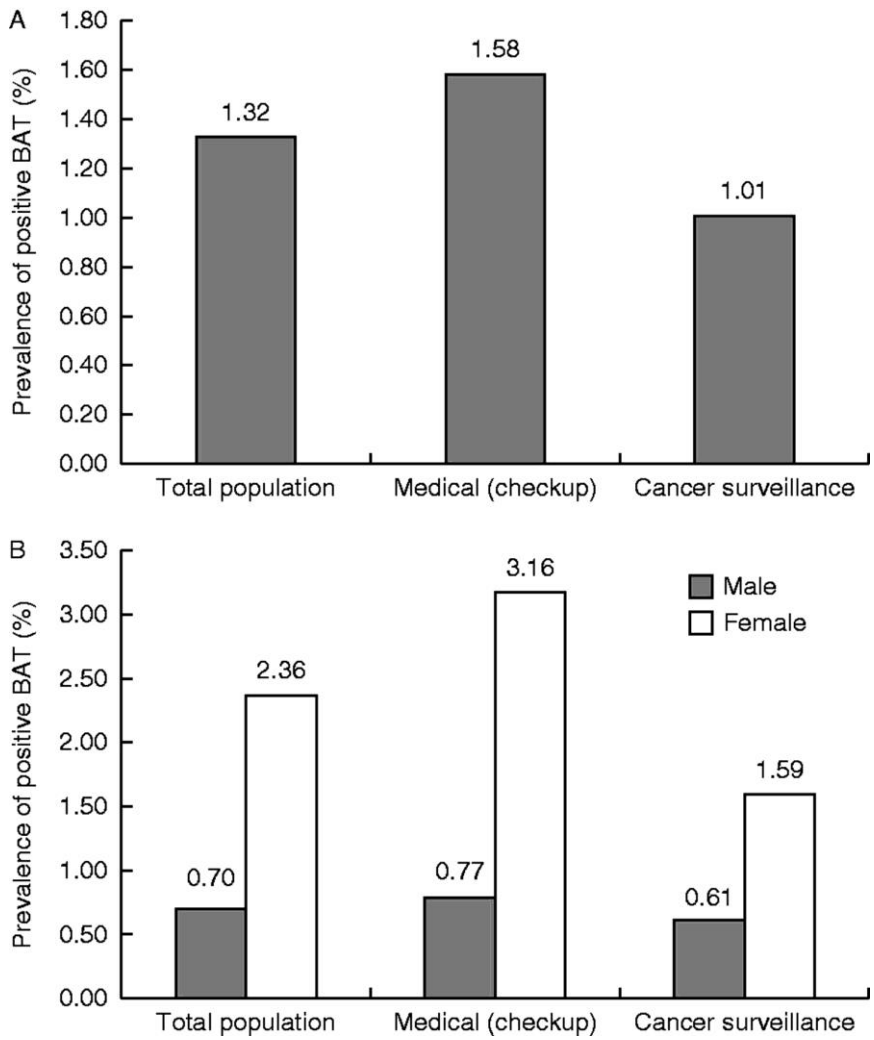
Cold acclimatation
(6° for 10 days)



Cinti S et al, Eur J Endocrinol 2014

Richard D et al, Frontiers Endocrinol 2012

Prevalenza di attività di BAT attivato in una popolazione di 31.000 adulti cinesi sottoposti a 18-F/fluorodesossiglucosio PET in programmi di medical check-up



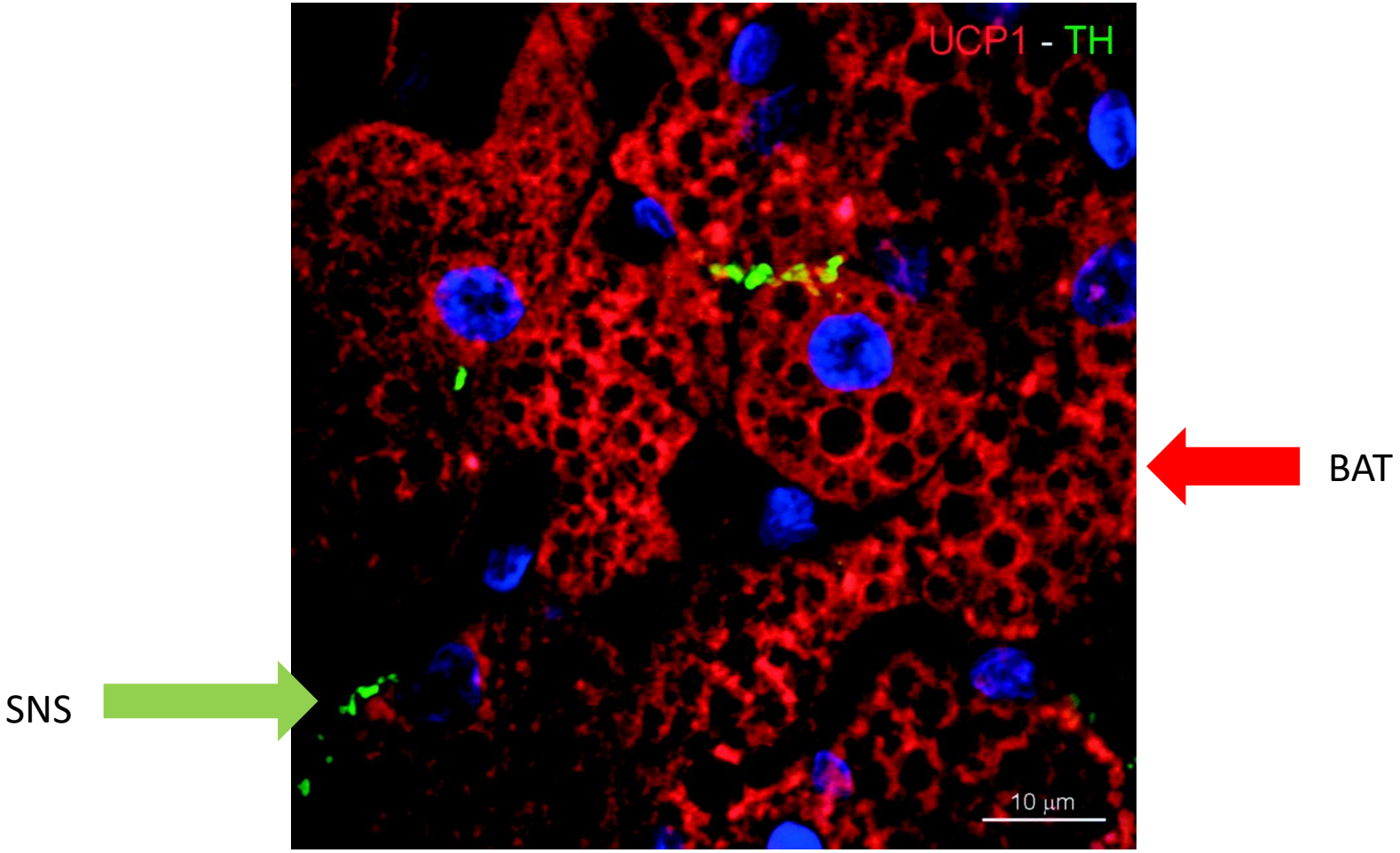
CORRELAZIONE INVERSA CON L'ETA'

MAGGIOR PREVALENZA NEL SESSO FEMMINILE

CORRELAZIONE INVERSA CON IL PESO CORPOREO

Zhang Z et al. Eur J Endocrinol 2014

Immagini in immunofluorescenza di tessuto adiposo bruno (rosso, marcato mediante UCP-1) e fibre del SNS (verdi, marcate mediante thyrosine hydroxylase)

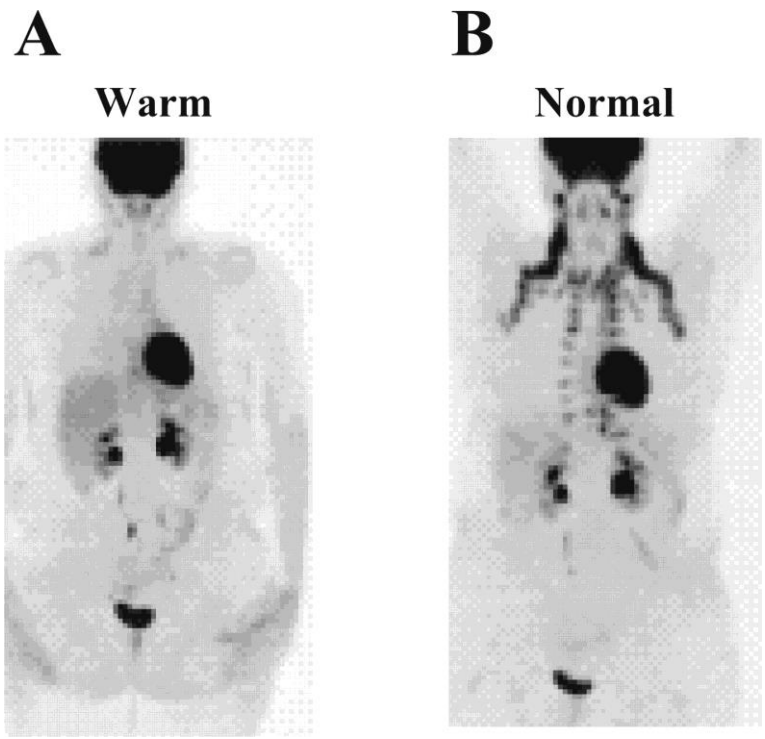


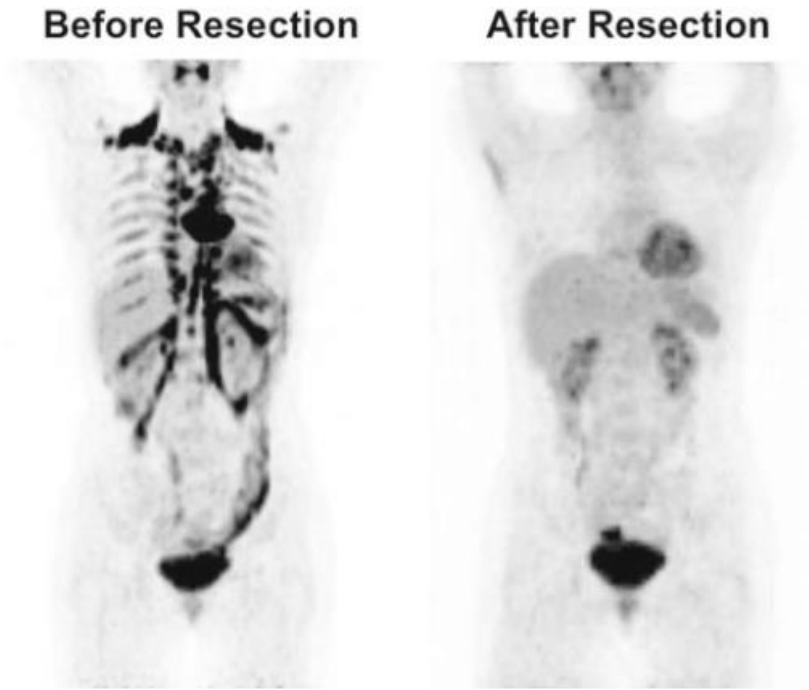
Giordano A et al. Eur J Endocrinol 2014

Attività adrenergica e regolazione dell'attivazione del BAT

Esposizione al freddo

Prima e dopo resezione di feocromocitoma



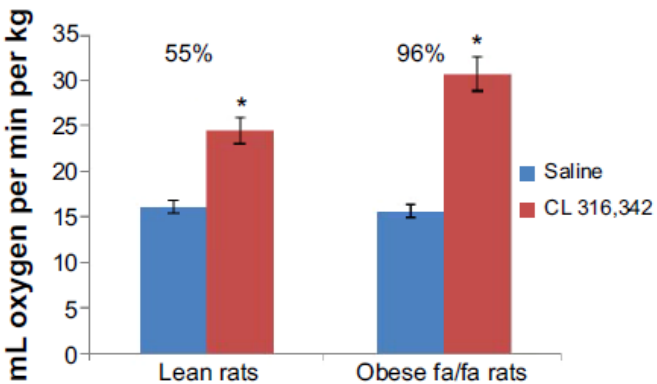


Nedergaard J et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007

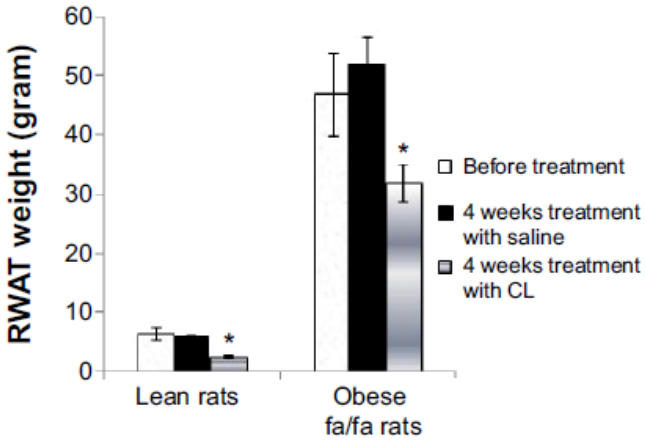
Kuji I et al. Ann Nucl Med 2008

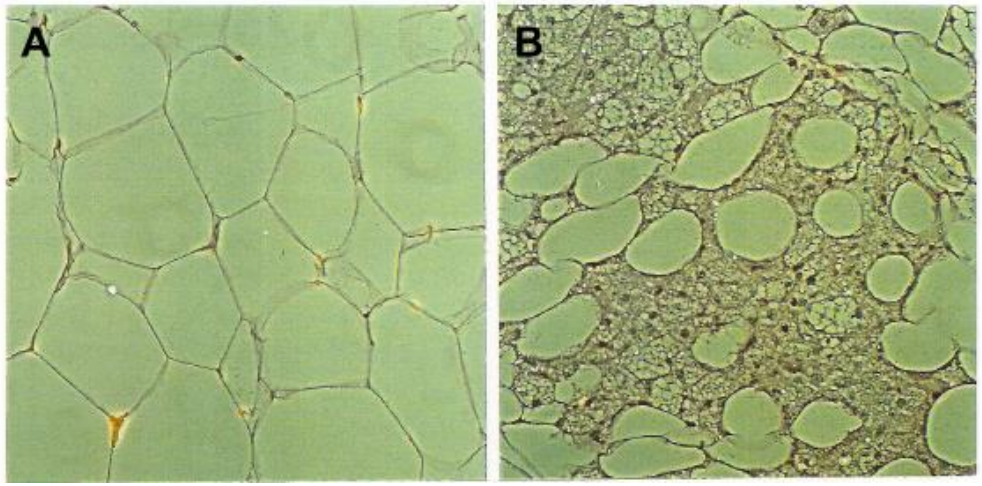
Effetto dell' infusione per 4 settimane di β3-agonista sul grasso retroperitoneale di topo obesi

↑ dispendio energetico



↓ massa adiposa

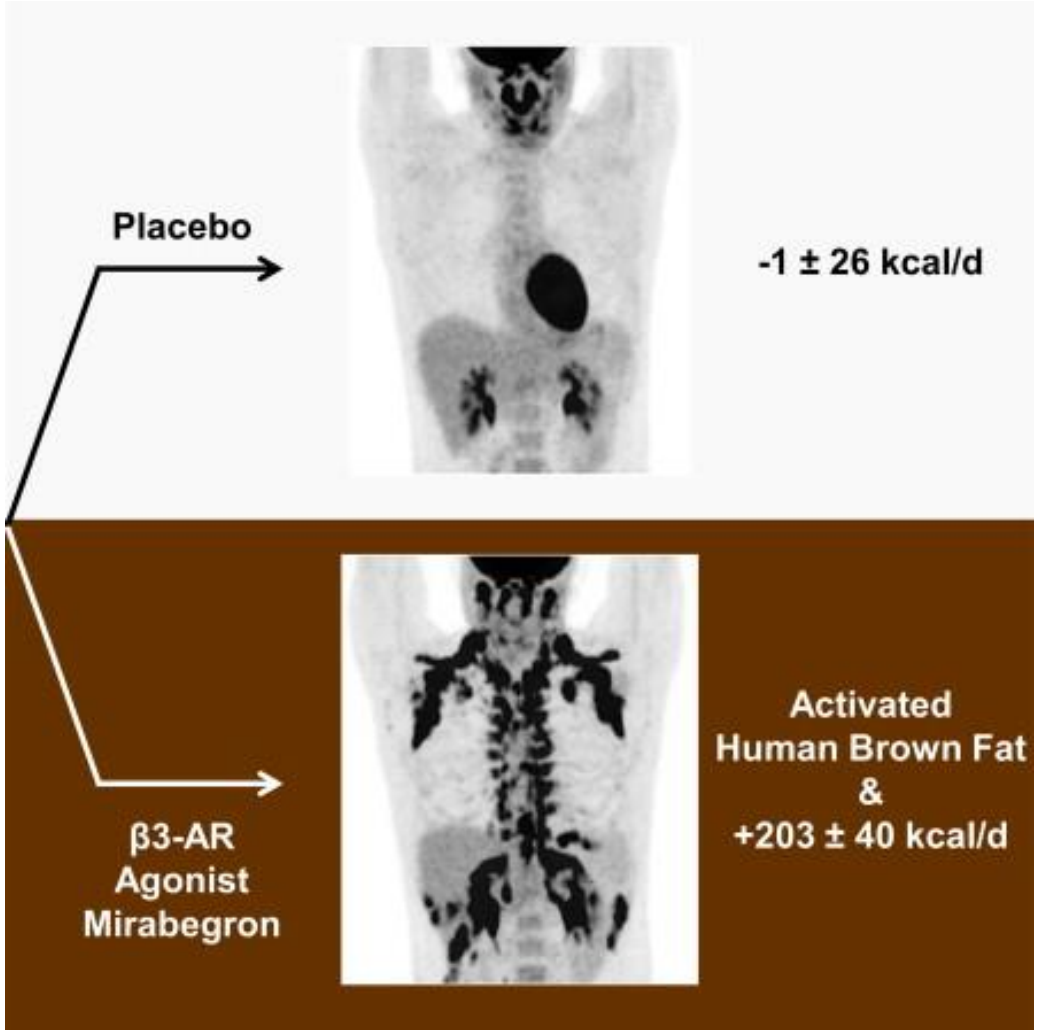




Comparsa di adipociti bruni nel grasso retroperitoneale

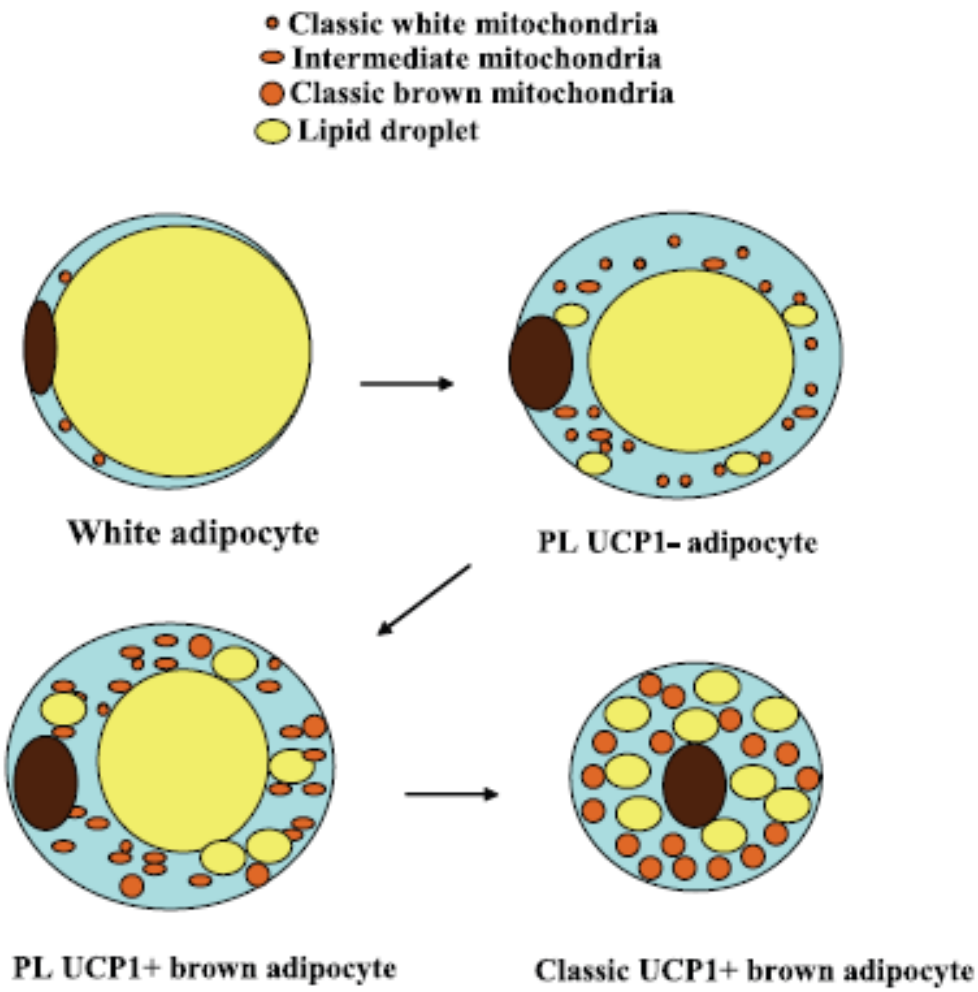
Ghorbani M et al. Drug Des Dev Ter 2015

Attivazione del tessuto adiposo bruno dopo trattamento con β3-adrenergic receptor agonist.



Aaron M, Cell Metabolism 2015

Localizzazione diffusa del BAT da transdifferenziazione di adipocita bianco in bruno: gli adipociti “brite” o “beige”



Diversi fattori che controllano il browning: catecolamine, segnali dal WAT (FGF21, BMP4,7), segnali dal muscolo (irisina, FGF21), segnali dal cuore (peptide natriuretico atriale)

Barbatelli G, Am J Physiol Endocrinol Metab 2010

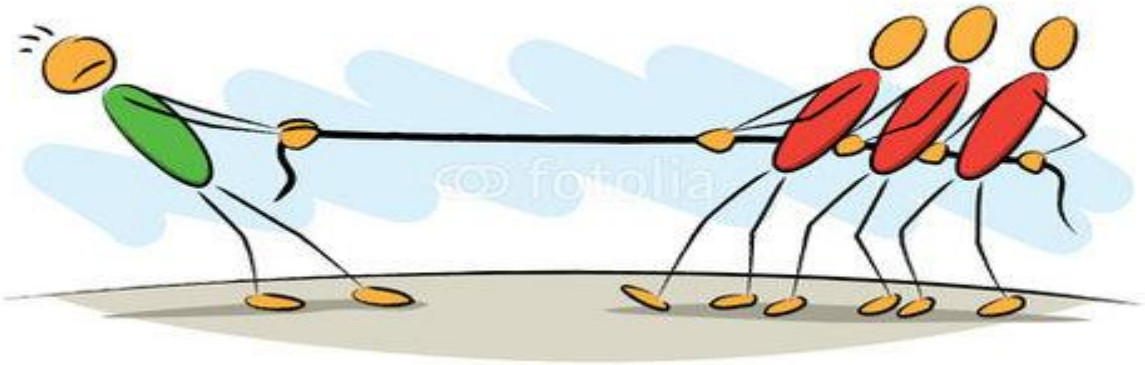
Obesità e sistema adrenergico: quali le ultime evidenze della letteratura?

↑ SNS:
-nel tessuto muscolare
-nel rene
-nei vasi periferici
-dati discordanti miocardio

↓ SNS:
-nel tessuto adiposo
-dati discordanti per miocardio

ETEROGENEITA' REGIONALE

SNS ↓ ↑ **SNS**



Davy KP et al. Neurosci Behav Rev 2009

"Our **hypothesis that decreased β-adrenergic responsiveness leads to overweight** draws support from studies of β-adrenergic blockade in the treatment of hypertension. **An increase in body weight has been shown to occur during either short-term or long-term β-blocker therapy.** "

Davy KP et al. Neurosci Behav Rev 2009

FUTURE LINEE DI RICERCA

Confermare la diversa attivazione adrenergica di diversi organi e sistemi in presenza di aumento ponderale

Studi CAUSA-EFFETTO per valutare se l'aumento dell'attività adrenergica è causa dell'incremento di peso o conseguenza (drug development)