

L'OBESITA'

Diabete ed obesità

Dr. Pietro Rampini

S. C. Diabetologia

AO Fatebenefratelli-Oftalmico

SOMMARIO

- Rapporti obesità-diabete
 - Epidemiologia obesità-diabete
 - Obesità viscerale
 - Insulinoresistenza
- Rischio cardiovascolare
- Strategie terapeutiche
- Conclusioni

OBESITA'

❑ INDICI DI VALUTAZIONE

❑ BMI: $\text{Peso in Kgr.} / (\text{H in metri})^2$

- Normopeso: 20 - 25
- Sovrappeso: 25 - 30
- Obeso: sopra 30

❑ V/F

❑ CIRCONFERENZA ADDOMINALE

Evidenze Statistiche

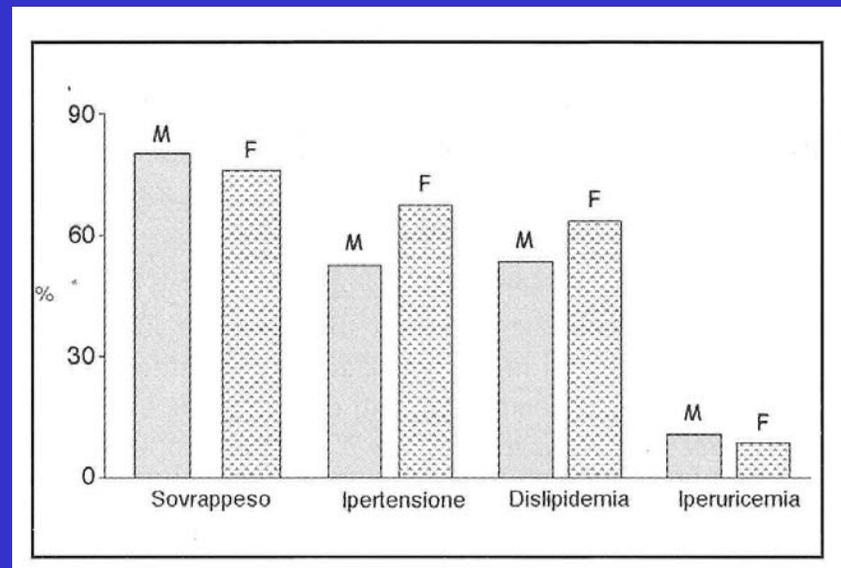
- ❑ +22% di obesi nella popolazione dal 1994
- ❑ Prevalenza DM nella popolazione
 - Italia: 2000 3.5 mil DM 5-6% popolaz totale
 - 2010 4.5 mil (Brunico e Verona Study)
 - OMS 2010: 250 mil nel mondo

LEGAMI tra Obesità e DM

- EPIDEMIOLOGIA

- **ADIPOSITA' VISCERALE** (espansione massa adipocitaria > aumento dismissione FFA, alterata produzione ormonale adipocitaria; adipocita possibile causa e mantenimento RI.

- INSULINO RESISTENZA



Evidenze cliniche ed epidemiologiche (1)

- 80-90% dei diabetici è obeso
- incidenza di DM è aumentata nei soggetti obesi
(es. indiani PIMA)
- dopo 25 anni di durata di obesità il 50% dei soggetti sviluppa diabete
- perdita di peso \geq del 5% e incremento della attività fisica riducono l'incidenza di DM del 58%

(Finnish Diabetes Prevention Study, 2001 Diabetes Prevention Study 2002)

Evidenze cliniche ed epidemiologiche (2)

- i trattamenti con metformina (*studio DDP*) ed acarbosio (*studio STOP-NIDDM*) sono in grado di ridurre, per la durata dei tre anni di studio, l'incidenza di nuovi casi di DM rispettivamente del 25 e del 22 % in soggetti ad alto rischio di sviluppo di diabete (BMI > 31%);
- nello studio STOP-NIDDM, la sospensione del trattamento si accompagna alla rapida comparsa di nuovi casi di diabete;

Evidenze cliniche ed epidemiologiche (3)

Miglioramento significativo della tolleranza glucidica in soggetti IGT dopo trattamento dietetico intensivo (*Malmoe Study e DPS in Finlandia*)

Evidenze cliniche ed epidemiologiche (4)

Distribuzione del grasso corporeo

Il rischio di sviluppare diabete aumenta con l'aumentare del rapporto V/F all'interno di ciascuna categoria di BMI, ed è massimo nei soggetti con alto BMI ed alto V/F

Principali effetti dell' Insulina

- utilizzazione del glucosio a livello muscolare ed adiposo
- inibizione della produzione epatica di glucosio

Insulino Resistenza

alterata capacità dell'ormone a promuovere l'utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti dell'organismo

Insulino Resistenza

- 85% dei pazienti T2DM ha ridotta sensibilità all'insulina
- IR riscontrabile anche in obesità centrale, ipertensione arteriosa, iperuricemia, l'ipertrigliceridemia, la vasculopatia, microalbuminuria, coronaropatia e molte altre (policistosi ovarica, steatoepatite non alcolica)

Valutazione Insulino Resistenza

- **Dosaggio insulina plasmatica:** scarsamente riproducibile benchè l'iperinsulinemia correli con la sensibilità insulinica;
- **Clamp euglicemico:** il test misura la quantità di glucosio infusa (e quindi metabolizzata) nell'unità di tempo per effetto dell'esposizione di insulina;
- **HOMA:** $\frac{\text{Insulinemia mIU/ml} \times \text{glic mmol/L}}{22.5} < 1.9$

22.5

Suddetto fattore aumenta con l'aumentare del numero di disordini metabolici presenti nell'individuo.

FIGURA 7 pag 75 " diabete e sindrome plurimetabolica

OBESITA'

OBESITA' VISCERALE



Espansione massa adiposa



Aumentata produzione e
Disponibilità FFA



IPERGLICEMIA



Iperinsulinemia compensatoria

Obesità viscerale / FFA ↓ FFA / Insulino resistenza



INSULINO RESISTENZA



PRODUZIONE ORMONALE

TNF- α , resistina ...

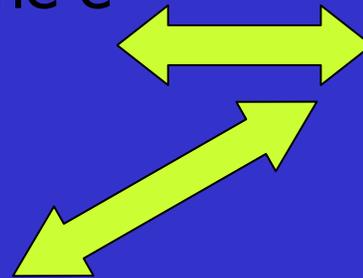
(interazione con sistema
recettoriale, "signalling" e
sistema di trasporto del glucosio)



ADIPOCITA

Espansione massa adipocitaria

OBESITA' VISCERALE



IPOTESI CAUSE IR

□ GENETICHE

□ AMBIENTALI **ECCESSO PONDERALE**

- *DIETA*

- *SEDENTARIETA'*

□ DIFETTI MOLECOLARI CELLULARI (acquisiti)

- *RECETTORE INSULINICO*

- *IRS: SUBSTRATI DEL RECETTORE PER L'INSULINA*

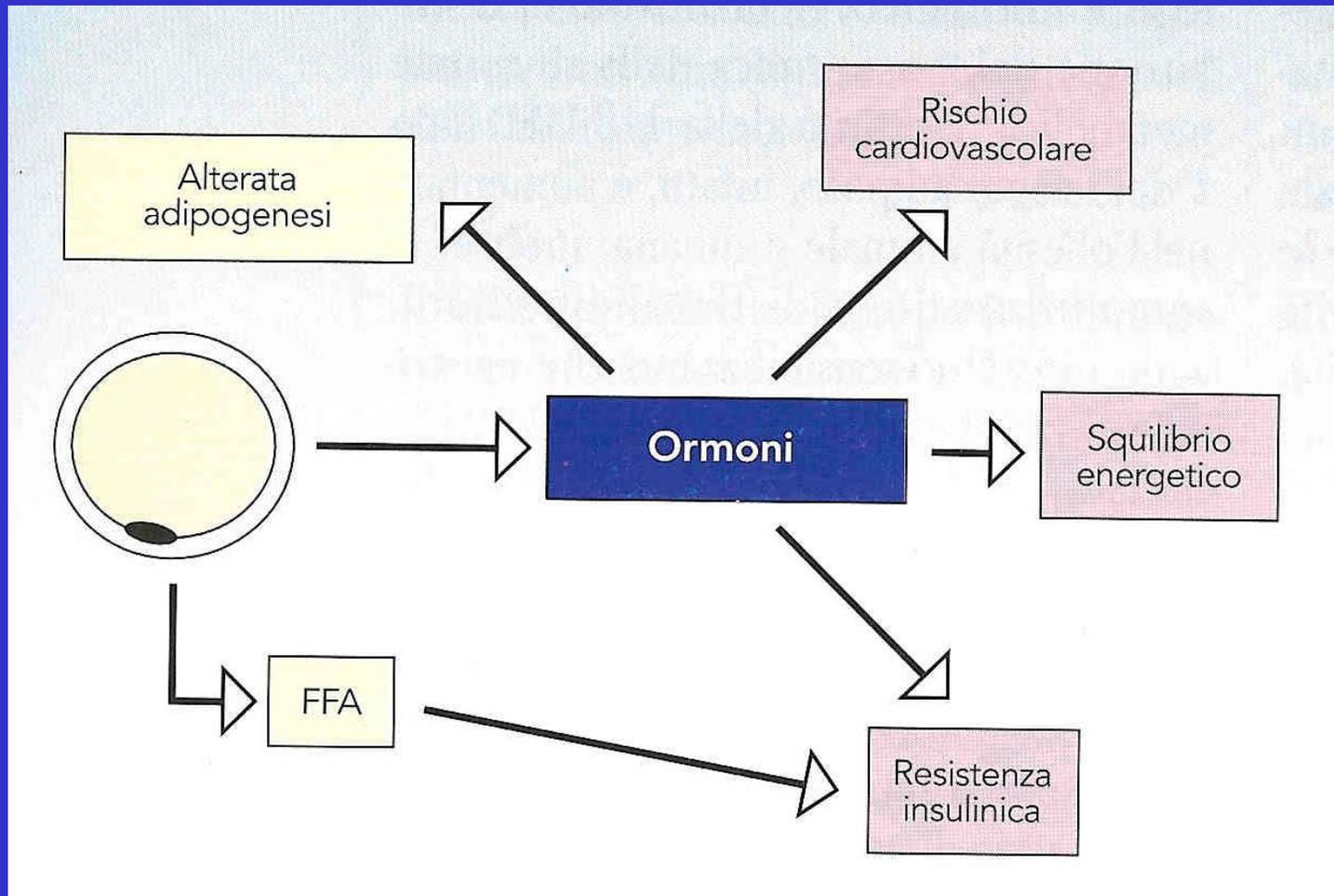
- *SISTEMA DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE (GLUT 4)*

- *EFFETTORI CELLULARI DELL'AZIONE ORMONALE*

FFA: Acidi grassi liberi

- Stimolano:**
- Gluconeogenesi
 - Sintesi di trigliceridi
 - Produzione epatica di glucosio
- Inibiscono:**
- Uptake e la sua utilizzazione muscolare
- Riducono:**
- Estrazione epatica di Insulina dal sangue portale

Ormoni del tessuto adiposo nell'obesità umana



Ormoni del tessuto adiposo nell'obesità umana

	Obesità sperimentale	Obesità umana
<u>Adiponectina</u>	↓	↓
Adipsina	↓	↑
Angiotensinogeno	↑	↑
ASP	n.d.	↑
IGF-I	↑	=↑
IL-6	n.d.	↑
<u>Leptina</u>	↑	↑
<u>Resistina</u>	↑	↑
PAI-1	↑	↑
<u>TNF-α</u>	↑	↑

↑: livelli aumentati; ↓: livelli diminuiti; =: livelli normali; n.d.: non determinati; ASP: *acylation stimulating protein*; IL-6: interleuchina-6; PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1.

Ormoni del tessuto adiposo nell'obesità umana

- TNF- α** - **inibizione** di tappe di attivazione del segnale insulinico (recettore e substrati)
- **riduzione** (direttamente sugli adipociti) della espressione di PPAR- γ , fattori nucleari per la differenziazione del tessuto adiposo e per la sintesi di enzimi chiave del metabolismo glucidico e lipidico;
 - **a livello pancreatico**: induzione della apoptosi della beta cellula;
 - **riduzione** dell'espressione della leptina e quindi conseguente aumento dell'introito calorico;

Ormoni del tessuto adiposo nell'obesità umana

RESISTINA: aumentata nell'OB e nel DM

- **inibizione** della captazione del glucosio indotta dall'insulina a livello della cellula adiposa;
- **responsabile** dell'aumento della sensibilità insulinica indotta dai TDZ (TDZ sopprimono l'espressione genica, la sintesi ed il rilascio di Resistina attraverso l'azione agonista sui PPAR- γ ;

ADIPONECTINA: diminuita nell'OB e nel DM

- **azione di stimolo** della β -ossidazione degli acidi grassi nel fegato con conseguente riduzione degli acidi grassi circolanti;

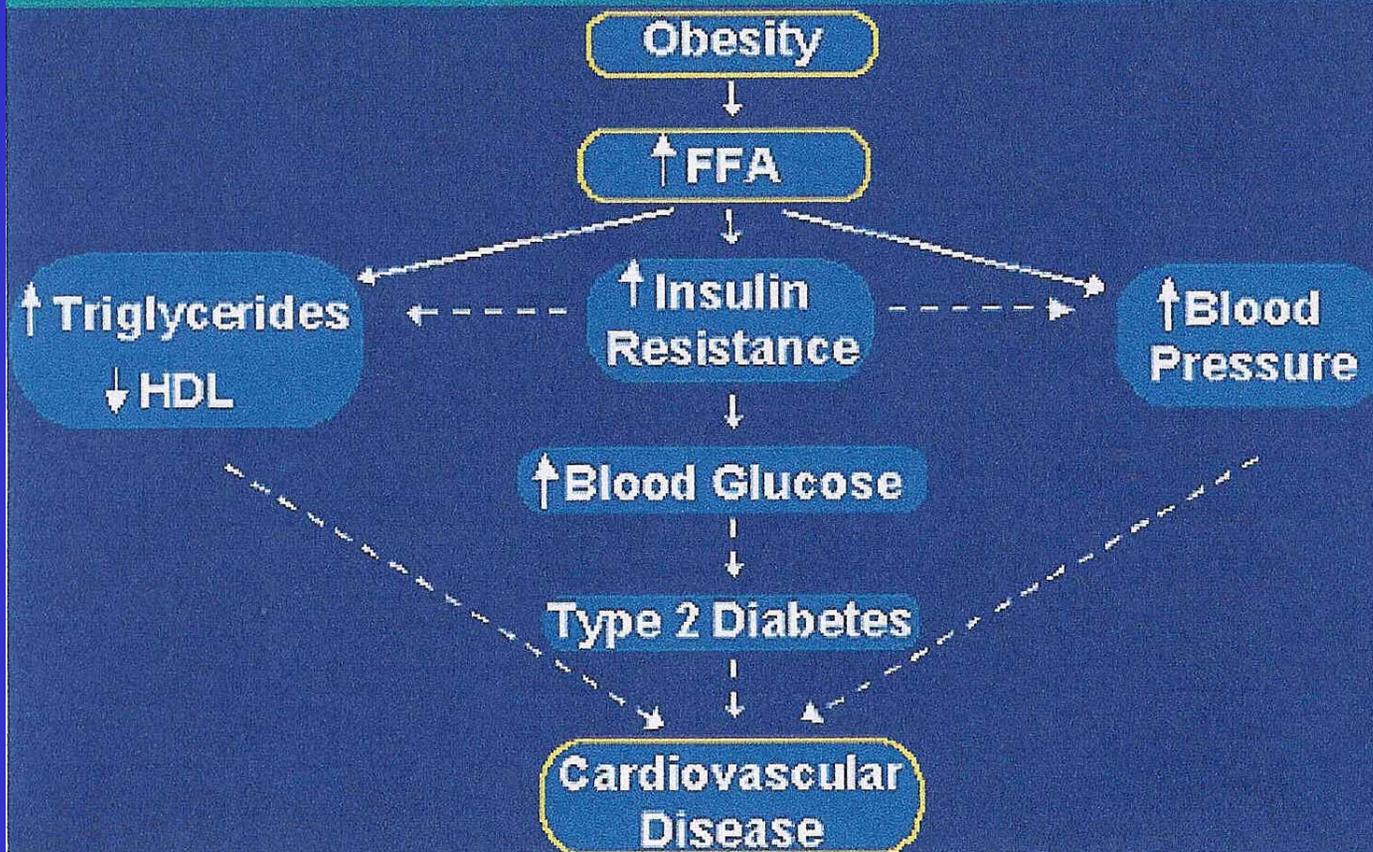
Rischio cardiovascolare

- **Obesità:** fattore di rischio indipendente
- **Obesità+T2DM:** l'associazione è fattore di rischio maggiore

Obesità e DM sono presenti nella Sindrome Plurimetabolica che è un insieme di alterazioni che vanno a costituire un fattore di rischio cardiovascolare singolo o crescente se in associazione

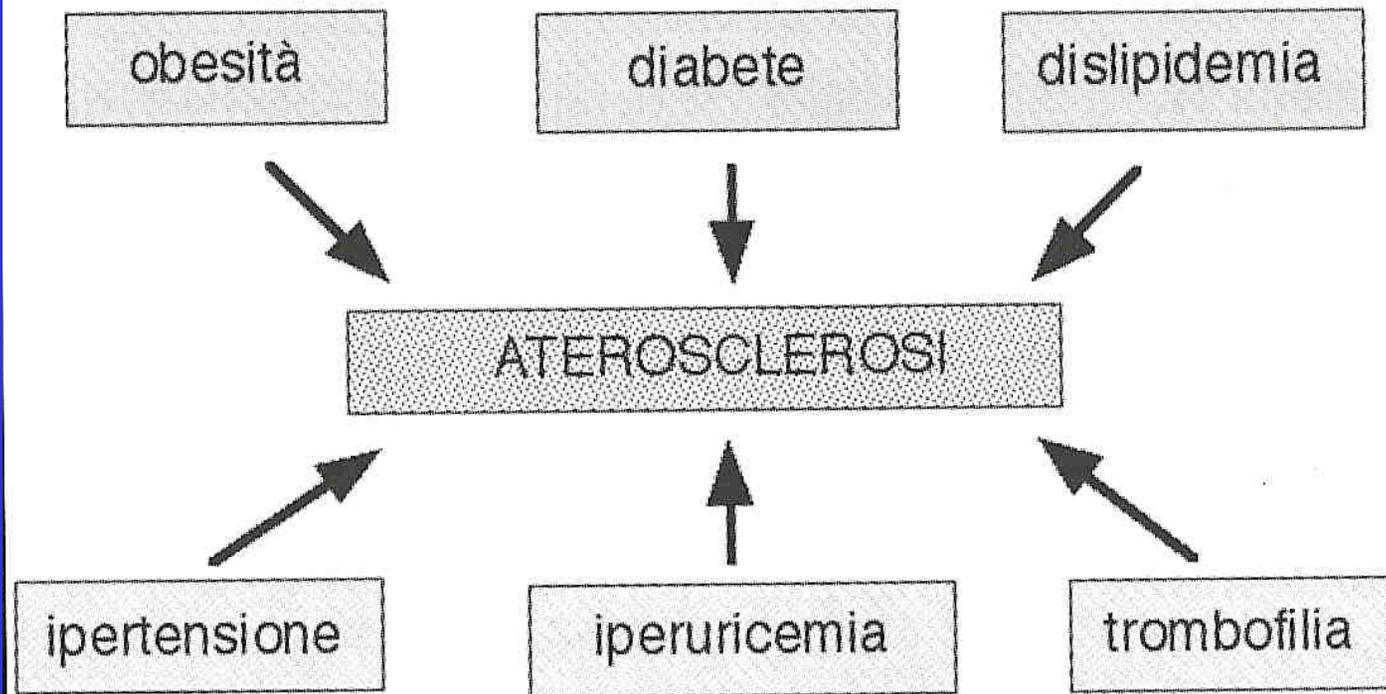
Sindrome plurimetabolica: ruolo dell'obesità

Metabolic Syndrome: The Role of Obesity



Sindrome plurimetabolica

ATEROSCLEROSI E SINDROME PLURIMETABOLICA



CLASSIFICAZIONI

- *Sindrome metabolica/WHO*

associazione di **IGT o DM2** ed **insulino resistenza**
con almeno due alterazioni tra

Iperensione arteriosa,
Ipertrigliceridemia e/o ridotto HDL-Colesterolo,
Obesità centrale e
Microalbuminuria

Sindrome metabolica/EGIR

No Diabete

IR o Iperinsulinemia

e due tra

- **IGF** (110-126)
- **Ipertensione arteriosa** ($\geq 140/90$)
- **Dislipidemia** (TG >175 mg/dl o HDL-Col <39 mg/dl)
- **Obesità centrale** (circonferenza vita M ≥ 94 cm F ≥ 80 cm)

Sindrome metabolica/NCEP ATP-III

Tre qualsiasi dei seguenti disturbi:

- **IPERTENSIONE:** PA > 130/85 o trattamento ipertensivo
- **DISLIPIDEMIA:** TG plasmatici >150 mg/dl, Col HDL <40 mg/dl in m e <50 f
- **OBESITA':** circonferenza vita: M >102 cm
F >88 cm
- **GLICEMIA A DIGIUNO** > 110 mg/dl

EVOLUZIONE VERSO IL DIABETE

Strategie terapeutiche

- Adeguato stile e comportamento di vita
(**riduzione apporto calorico**, riduzione del peso corporeo, attività motoria)
- Terapia farmacologica (acarbosio, **farmaci insulino-sensibilizzanti**: metformina, glitazoni)

Farmaci Insulino Sensibilizzanti

- **Metformina:** riduzione dell'insulino resistenza a livello epatico (riduzione della produzione epatica di glucosio e aumento della sua utilizzazione)
< HbA1c 1.2-1.5 %
UKPDS e rischio cardiovascolare
- **Glitazoni:** diminuzione dell' insulino resistenza, aumento utilizzazione del glucosio in qualità di agonisti del fattore di trascrizione nucleare PPAR- γ
(Pioglitazone, Rosiglitazone)

QUALI SOGGETTI

- Normopeso ?
- Sovrappeso
- Obesi
- Diabetici obesi all'esordio

CONCLUSIONI (1)

- ❑ Associazione Obesità – Diabete Mellito Tipo 2 è nota e riportata in letteratura da più di 70 anni;
- ❑ Espansione tessuto adiposo centrale / viscerale e insulino resistenza – elementi comuni alle due condizioni e causali nel rapporto obesità – DM2;
- ❑ Entrambi fattori di rischio CVD che aumenta quando associati;

CONCLUSIONI (2)

Provvedimenti volti a prevenire o ritardare l'insorgenza del DM

- ❑ **su stile e abitudini di vita:**
 - Dieta – Calorie – Peso corporeo
 - Attività fisica – dispendio energetico
- ❑ **farmaci:**
 - SV / OB: aumento sensibilità insulinica
 - metformina
 - TDZ
- ❑ **riduzione fattori di rischio concomitanti**
(Fumo – Dislipidemia – Ipertensione)

GRAZIE!

per la cortese attenzione ...