



UNIVERSITA DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI MEDICINA – DIMED

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

TESI DI LAUREA

ALTERAZIONI IMMUNOMETABOLICHE NELL'OBESITÀ:

RELAZIONI TRA CD300E E INSULINOSENSIBILITÀ

Relatore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

Laureando: Varotto Giulia

Anno Accademico: 2021/2022

INDICE

I.	RIASSUNTO.....
II.	INTRODUZIONE.....
	1. Definizione e classificazione obesità
	2. Epidemiologia dell'obesità
	1. Prevalenza e distribuzione geografica
	2. Costi sanitari
	3. Eziopatogenesi dell'obesità
	1. Fattori ambientali
	2. Fattori genetici
	4. Fisiopatologia dell'obesità
	1. Controllo della fame: analisi dei segnali afferenti
	2. Dispendio energetico
	3. Tessuto Adiposo
	5. Principali complicanze dell'obesità
	1. Complicanze metaboliche
	2. Complicanze cardiovascolari
	3. Complicanze respiratorie
	4. Complicanze neoplastiche
	5. Complicanze psichiatriche
	6. NAFLD
	7. Osteoartrosi
	8. Stigma dell'obesità
	6. Terapia
	1. Lifestyle Changes
	2. Farmacoterapia
	3. Chirurgia Bariatrica
	7. Relazione tra Obesità e infiammazione
	1. SI e Reazione infiammatoria
	2. Infiammazione Cronica di Basso Grado e induttori
	3. Il tessuto adiposo nel sano

4. Il tessuto adiposo nel paziente obeso

8. Diabete e Insulinosensibilità

1. Definizione ed epidemiologia del diabete
2. Parametri utilizzati per la diagnosi del diabete
3. Patogenesi del diabete nel soggetto obeso
4. Complicanze principali del diabete

9. Analisi di CD300e

1. Struttura e localizzazione di CD300e
2. Ipotesi di funzionamento e possibili implicazioni fisiopatologiche
3. Ruolo di CD300e nella pathway del signalling dell'insulina

III. OBIETTIVI DELLO STUDIO

IV. MATERIALI E METODI

V. RISULTATI

VI. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

VII. BIBLIOGRAFIA

I. RIASSUNTO

Presupposti dello studio: L'obesità è una patologia cronica e recidivante, la cui prevalenza è aumentata in modo allarmante negli ultimi decenni, facendole acquisire un carattere pandemico. Il diabete di tipo 2 è una delle sue principali complicanze, ed è stato osservato che la disregolazione immunitaria e metabolica del tessuto adiposo gioca un ruolo fondamentale nell'instaurarsi dell'insulino-resistenza. CD300 è un recettore immunomodulante di cui è stato recentemente messo in luce il suo ruolo nella via di segnalazione dell'insulina, che si è visto essere espresso anche da adipociti e macrofagi tissutali. Dati preliminari del nostro laboratorio hanno dimostrato un aumentato titolo anticorpale per questo recettore in sieri di pazienti obesi che diminuiva parallelamente al miglioramento della sensibilità insulinica (HOMA-IR) in seguito a chirurgia bariatrica.

Obiettivi dello studio: Lo scopo dello studio è stato quello di indagare in maniera più specifica il ruolo di CD300 nelle alterazioni immunometaboliche che accompagnano la progressione da obesità a diabete. In particolare, abbiamo analizzato l'espressione di CD300 sulla membrana di monociti circolanti in una coorte di 23 pazienti obesi (normoglicemici, prediabetici e diabetici) candidati a chirurgia bariatrica e l'abbiamo confrontata con quella di un gruppo di soggetti di controllo normopeso normoglicemici.

Materiali e metodi: i pazienti obesi sono stati sottoposti ad una valutazione internistica e tutti i dati anamnestici e antropometrici sono stati raccolti previo consenso del paziente. Un campione ematico è stato prelevato a digiuno in tutti i soggetti studiati e sono stati analizzati sia i parametri ematochimici (Glicemia a Digiuno, HbA1c, Trigliceridi, Colesterolo Totale, Colesterolo HDL) sia diversi marcatori di superficie nei monociti circolanti mediante metodica citofluorimetrica.

Risultati: È emersa una significativa diminuzione percentuale della popolazione di monociti classici ($78,3\% \pm 1,8\%$ vs $87,3\% \pm 1,2\%$; $p=0,013$) a

fronte di un'aumentata percentuale di monociti intermedi e non classici ($11,8\% \pm 1,1\%$ vs $5,7\% \pm 0,6\%$; $p=0,001$ e $9,2\% \pm 1,0\%$ vs $5,5\% \pm 0,5\%$; $p=0,032$ rispettivamente) nel sangue periferico di pazienti obesi rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, è stato osservato un aumento dell'espressione di CD300e sulla superficie monocitaria dei pazienti obesi vs soggetti sani. In particolare, si è visto che i pazienti obesi con alterata glicemia a digiuno avevano un'aumentata espressione di CD300e sui monociti circolanti rispetto al gruppo di soggetti sani normopeso di controllo ($9857,0 \pm 856,2$ vs $6569,7 \pm 384,2$; $p=0,036$). Inoltre, i pazienti obesi diabetici mostravano una maggiore espressione di CD300e sui monociti circolanti sia rispetto ai pazienti obesi normoglicemici ($10461,1 \pm 498,1$ vs $7375,4 \pm 464,2$; $p=0,029$), sia -con una significatività ancora maggiore- rispetto al gruppo di soggetti sani normopeso di controllo ($10461,1 \pm 498,1$ vs $6569,7 \pm 384,2$; $p=0,010$). L'espressione di CD300e sui monociti circolanti correlava anche in maniera diretta coi valori di glicemia a digiuno e di HbA1c in tutti i pazienti obesi analizzati.

Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato per la prima volta un'associazione tra l'espressione del recettore CD300e da parte di monociti lo stato di insulino-resistenza nell'uomo, accompagnata da una diminuita presenza di monociti classici (notoriamente più prone alla migrazione verso i tessuti infiammati) in circolo nei pazienti obesi, suggerendo una possibile implicazione del recettore nelle alterazioni immunometaboliche che si verificano nella progressione da obesità a diabete di tipo 2.

I. ABSTRACT

Background. Obesity is a chronic and relapsing disease, the prevalence of which has increased alarmingly in recent decades, making it acquire epidemic proportions. Type 2 diabetes is one of its main complications and it has been observed that the immune and metabolic dysregulation of adipose tissue plays a fundamental role in the establishment of insulin resistance. CD300e is an immunomodulating membrane receptor whose role in the insulin signaling pathway has recently been highlighted, expressed also by adipocytes and tissue macrophages. Preliminary data from our laboratory demonstrated an increased antibody titer for this receptor in sera of obese patients, which decreased in parallel with the improvement of their insulin sensitivity (HOMA-IR) following bariatric surgery.

Aim of the study: The aim of the study was to investigate more deeply the potential role of CD300e in the immunometabolic alterations that drive the progression from obesity to type 2 diabetes. In particular, we analyzed the expression of CD300e on the membrane of circulating monocytes in a cohort of 23 obese patients (normoglycemic, prediabetic and diabetic) enrolled for bariatric surgery and we compared it with a group of normoglycemic control subjects. We also analyzed the distribution of the different monocyte populations in the circulation and compared the flow cytometry values with those of the hematochemical parameters.

Materials and methods: Obese patients underwent an internal evaluation and all anamnestic and anthropometric data were collected after informed consent was retrieved from each patient. A blood sample was taken in fasting mode in all the subjects studied and some haematochemical parameters (Fasting Glycemia, HbA1c, Triglycerides, Total Cholesterol, HDL Cholesterol), and various surface markers in circulating monocytes were measured using flow cytometry.

Results. There was a significant percentage decrease in the population of classical monocytes ($78.3\% \pm 1.8\%$ vs $87.3\% \pm 1.2\%$; $p = 0.013$) compared to an increased percentage of intermediate monocytes and non-classical ($11.8\% \pm 1.1\%$ vs $5.7\% \pm 0.6\%$; $p = 0.001$ and $9.2\% \pm 1.0\%$ vs $5.5\% \pm 0.5\%$; $p = 0.032$ respectively) in the

peripheral blood of obese patients compared to control subjects. In addition, an increase in the expression of CD300e was observed on the monocyte surface of obese patients versus healthy subjects. In particular, it was found that obese patients with impaired fasting glucose had an increased expression of CD300e on circulating monocytes compared to the group of healthy normal-weight control subjects (9857.0 ± 856.2 vs 6569.7 ± 384.2 ; $p = 0.036$). Furthermore, obese diabetic patients showed higher CD300e expression on circulating monocytes compared to obese normoglycemic patients (10461.1 ± 498.1 vs 7375.4 ± 464.2 ; $p = 0.029$), and - with an even greater significance - compared to the group of healthy normal weight control subjects (10461.1 ± 498.1 vs 6569.7 ± 384.2 ; $p = 0.010$). The expression of CD300e on circulating monocytes also directly correlated with the fasting glycemia and HbA1c values in all the obese patients analyzed.

Conclusions: Our study demonstrated for the first time an association between the expression of the CD300e receptor by monocytes and the state of insulin resistance in humans, accompanied by a decreased presence of classical monocytes (notoriously more prone to migration towards inflamed tissues) circulating in obese patients, suggesting a possible implication of the receptor in the immunometabolic alterations that occur in the progression from obesity to type 2 diabetes.

II. INTRODUZIONE

2.1 Definizione e classificazione dell'Obesità

La World Health Organization (WHO) definisce l'obesità come un eccessivo aumento dei depositi di grasso dell'organismo ^[1]. Nella pratica clinica, tale condizione viene definita dal BMI, indicatore antropometrico calcolato come rapporto tra il peso corporeo (espresso in chilogrammi) e il quadrato dell'altezza (espressa in metri). La WHO, in relazione al BMI, definisce in sovrappeso un soggetto con valore compreso tra 25 e 29,9 Kg/m², e obeso un individuo con valore maggiore o uguale a 30 Kg/m² ^[1] (vedi *Tab. I*).

CLASSIFICAZIONE	BMI (Kg/m)
Sottopeso	< 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sovrappeso	25 – 29,9
Obesità di grado I	30 – 34,9
Obesità di grado II	35 – 39,9
Obesità di grado III	≥ 40

Tabella I. Classificazione dell'obesità in base al BMI. (da WHO, modificata)

I valori di BMI per la definizione di sovrappeso e obesità sono stati scelti in base alla relazione che correla la mortalità e il suddetto indice. In particolare, si è osservato che la mortalità è minima per i valori compresi tra 20 e 25 Kg/m² nella popolazione bianca e tra 23 e 30 Kg/m² nella popolazione nera, mentre la mortalità aumenta sia al di sotto che al di sopra di tali range ^[23].

Nonostante, il BMI sia utilizzato nella diagnosi e classificazione dell'obesità, presenta alcune spinosità. Infatti, il suo utilizzo deve avvenire con cautela per alcune sue problematiche, come la sua insufficiente correlazione con il grasso corporeo, tale da non poterlo rispecchiare in maniera accurata nei singoli soggetti a causa di variabili individuali come, sesso, età, rappresentazione delle masse muscolari ed etnia ^[4,5].

Per tale motivo, solitamente il suo impiego è affiancato dalla misurazione della circonferenza addominale (Waist Circumference WC) che correla maggiormente con il contenuto di adipe viscerale, rispetto al BMI ^[6]. La stima del grasso intraddominale è significativa, poiché quest'ultimo rappresenta sia un fattore di rischio metabolico sia cardiovascolare, diversamente dal grasso sottocutaneo ^[7]. In base alla WC si definisce così il rischio metabolico, che è alto per WC > 102 cm nei maschi e per WC > 88 cm nelle femmine. Per completare la definizione di obesità, si ricorda che essa si può anche valutare in base alla percentuale di massa grassa rispetto a quella magra: si definisce obeso un soggetto di genere maschile che presenta > 25% di massa grassa, e uno di genere femminile con massa grassa > 33% ^[8].

2.2 Epidemiologia dell'obesità

2.1.1 Prevalenza e distribuzione geografica

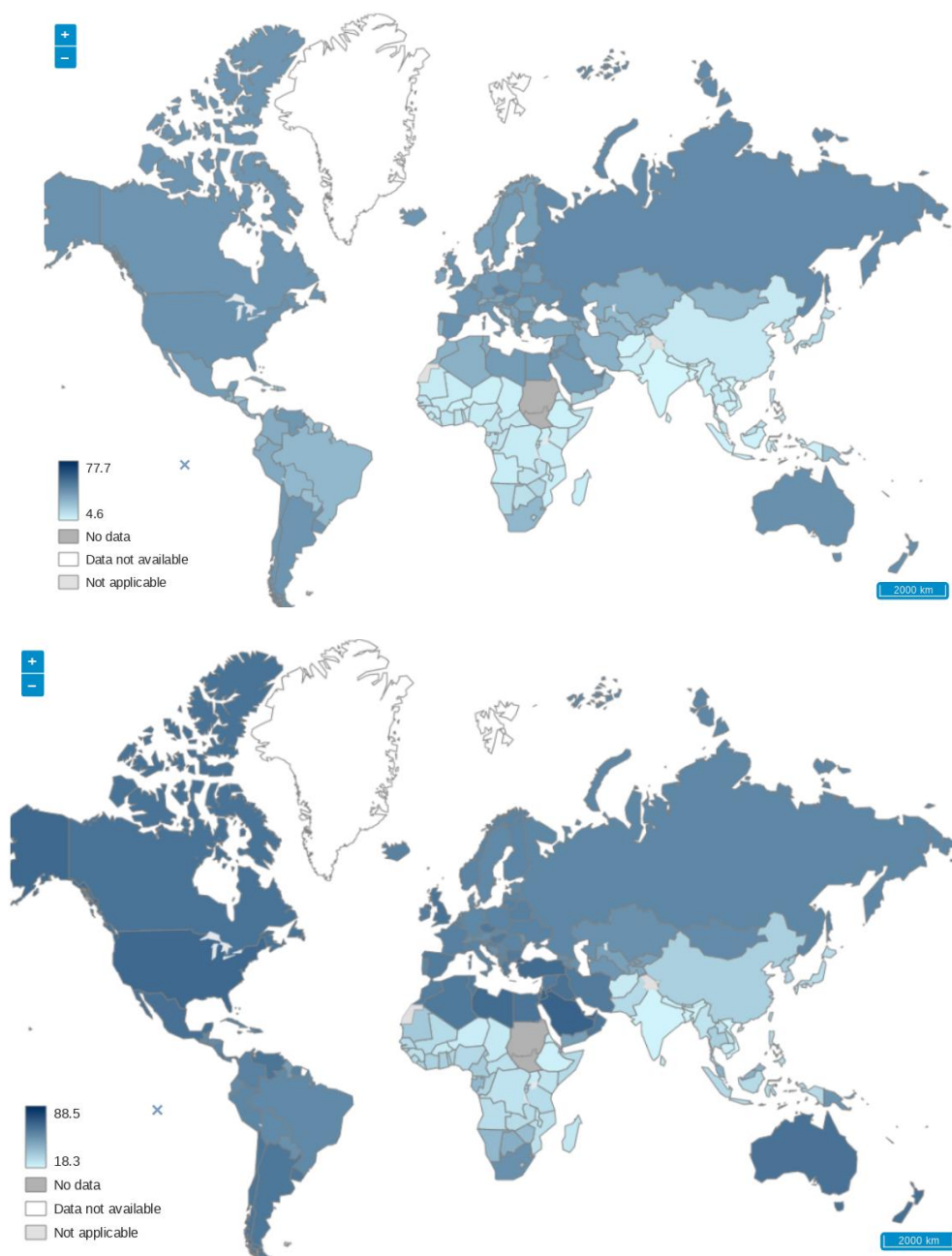
L'obesità è una malattia cronica che negli ultimi decenni ha visto un significativo aumento, non solo nella popolazione adulta, ma anche in quella di adolescenti e bambini, tanto da aver raggiunto dimensioni pandemiche ^[9].

Secondo i dati dell'WHO, la prevalenza dell'obesità è pressoché triplicata dal 1975 ad oggi: nel 2016 a livello globale, più di 1.9 miliardi di persone adulte risultavano in sovrappeso, e di esse più di 650 milioni superavano la soglia dell'obesità ^[1].

In particolare, si riportano le percentuali di sovrappeso e obesità nella popolazione adulta, rispettivamente del 1975 e del 2016:

- Nel 1975 nella popolazione adulta vi era:
 - 21,5% di soggetti in sovrappeso (20% nel sesso maschile, 22,7% nel sesso femminile)
 - 4,9% di soggetti obesi (2,9% nel sesso maschile e 6,3% nel sesso femminile)
- Nel 2016 si vede un aumento di tali percentuali con:
 - 38,9% di soggetti in sovrappeso (38,5% nel sesso maschile e 39,2% nel sesso femminile)
 - 13,1% di soggetti affetti da obesità (11,1% maschi e 15,1% femmine)

Esaminando la distribuzione geografica della prevalenza nelle regioni WHO (Africa, Americhe, Europa, Sud-Est asiatico, Mediterraneo orientale e Pacifico occidentale), si osserva che, sempre nel 2016, i valori inferiori erano presenti nel Sud-Est asiatico con prevalenza del 21,9% di sovrappeso e del 4,7% di obesità. I valori maggiori invece, si riscontravano in America dove la prevalenza di sovrappeso e obesità erano rispettivamente del 62,5% e del 28,6%: dati ancor più allarmanti considerando che nel 1975 tali percentuali erano rispettivamente del 36,6% e 9,5% ^[10, figura in basso].



Prevalenza di sovrappeso e obesità (BMI ≥ 25 Kg/m²) nella popolazione ≥ 18 anni nel mondo: in alto nel 1975, in basso nel 2016. (dati da WHO)

Anche secondo il rapporto congiunto pubblicato a settembre 2018 dalla Fao (Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura), dallo Ifad (Fondo internazionale per lo sviluppo agricolo), dall'Unicef (Fondo delle Nazioni Unite per l'infanzia), dal Programma alimentare mondiale (Wfp) e dall'Oms, intitolato "The state of food security and nutrition in the world 2018. Building climate resilience for food security and nutrition", nel 2017 nel mondo

672 milioni di persone (circa 1 su 8) erano obese e 38,3 milioni di bambini sotto i 5 anni di età (5,6%) erano in sovrappeso. Il documento evidenzia il peso della disponibilità di cibo e della scorretta alimentazione quali fattori di rischio per la salute in generale, nonché per lo sviluppo delle malattie croniche non trasmissibili (Mcnt) e il carico di morbosità e mortalità che ne comportano nel corso della vita. Il rapporto conclude richiamando la necessità di interventi e politiche sanitarie particolarmente attente ai gruppi di popolazione più vulnerabili ^[11].

Mentre, grazie all'annuale, integrata e multiscopo indagine "Aspetti della vita quotidiana", condotta da ISTAT, si può studiare la situazione in Italia: tale indagine, infatti, rileva informazioni importanti sulla vita quotidiana dei singoli e delle famiglie, tra cui il BMI. Dall'analisi di quest'ultimo si osserva che, nella popolazione adulta (età \geq 18 anni), vi è il 36,1% di sovrappeso e l'11,5% di obesità ^[12]. Parallelamente si osserva che il profilo della qualità della vita e di salute delle persone affette da obesità sono più compromessi rispetto al resto della popolazione sana.

In particolare, dai dati 2017-2020 forniti dai sistemi di sorveglianza PASSI (soggetti tra 18-69 anni) e PASSI d'Argento (soggetti ultra 65enni) si può notare che, similmente ai dati riscontrati dall'ISTAT, tra gli adulti di 18-69 anni, l'obesità:

- aumenta con l'età (passa dal 5% dei 18-34enni al 15% dei 50-69enni)
- è più frequente tra gli uomini rispetto alle donne (12% vs 10%), diversamente quindi dalla tendenza a livello mondiale
- è più frequente tra persone che presentano un reddito medio-basso (17% in chi ne riferisce molte vs 8% di chi non ha) e quelle con uno scarso livello di istruzione (24% di chi non ha nessun titolo di studio o al più la licenza elementare vs 6% tra i laureati)
- è più frequente nelle Sud Italia (12% vs 9% del Centro e il 10% del Nord)
- cresce nel tempo ovunque nel Paese, ad eccezione delle regioni centrali

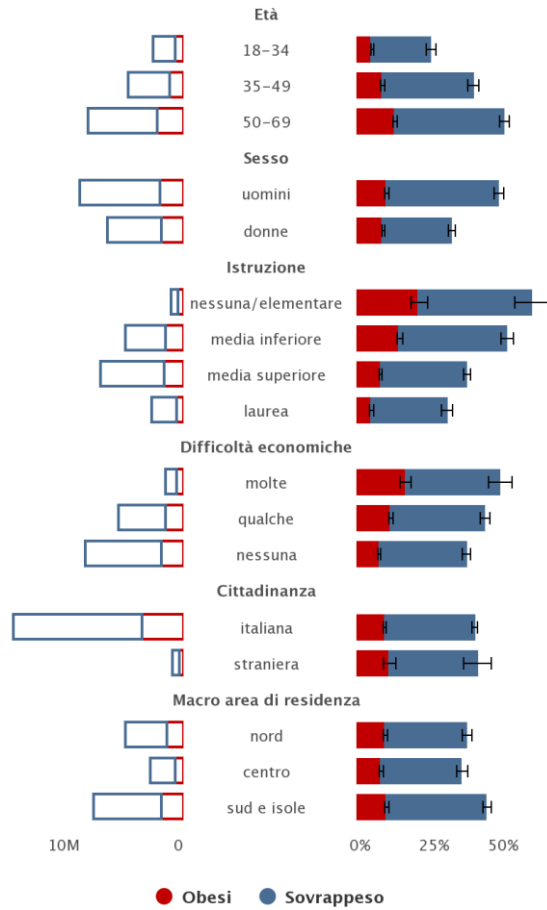
- Solo 7/10 degli adulti obesi hanno ricevuto, da un medico/operatore sanitario, il consiglio di perdere peso, e solo la metà di essi, di praticare attività fisica.

Mentre tra gli ultra 65enni, la percentuale di persone obese:

- diminuisce con l'aumento dell'età anagrafica (passa dal 15% nella classe 65-74 anni al 12% negli ultra 85enni)
- cresce tra chi dichiara di essere in difficoltà economiche (20% vs 12% tra non ne ha) e tra chi ha un basso livello di istruzione (17% tra chi al più ha la licenza elementare vs il 12% tra chi ha la laurea)
- è significativamente più elevata tra le persone che vivono nelle Regioni meridionali e nelle Isole (16% vs 12% nel Nord e Centro Italia) ^[13].

**Eccesso ponderale per caratteristiche socio-demografiche e stime di popolazione
ITALIA**

Popolazione di riferimento: 39820253
Totale: 42.9% (IC95%: 42.3-43.6%)



Sorveglianza Passi 2020-2021

Prevalenza dell'eccesso ponderale per caratteristiche sociodemografiche e stime di popolazione in Italia nel periodo 2020-2021.

2.1.2 Costi sanitari dell'obesità

L'obesità determina un incremento delle spese sanitarie sia dirette che indirette: questo, a causa delle molteplici complicanze che essa stessa può causare, aggravando così la condizione dell'individuo affetto, con eventuali comorbidità e l'aumento della mortalità.

La revisione sistematica effettuata da Kent S. et al. pubblicata su Obesity Reviews ha analizzato la correlazione tra costi sanitari e BMI in 75 studi: da tale revisione si

è potuto osservare come vi fosse una correlazione molto significativa tra i costi sanitari complessivi e il sovrappeso-obesità, con l'incremento dei costi all'aumentare del BMI. Approfondendo tale aspetto è emerso inoltre, come l'incremento mediano delle spese sanitarie totali fosse del 12% per il sovrappeso e del 36% per l'obesità: l'aumento maggiore nelle spese ha coinvolto i farmaci e l'ospedalizzazione, mentre il costo relativo a visite ambulatoriali era ingente per i pazienti obesi ma non per quelli affetti da sovrappeso. Si può evidenziare più fortemente tale correlazione osservando anche le stime di incremento mediano di spesa sanitaria: queste, rispetto ai soggetti normopeso, erano del 22% nel caso di obesità di I grado, del 45% per il II grado e del 50% per il III grado ^[14].

2.2 Eziopatogenesi dell'obesità

L'obesità è una patologia multifattoriale, nella quale concorrono fattori genetici e ambientali che determinano su un piano fisiopatologico un introito energetico cronicamente eccedente il dispendio, dal quale deriva l'incremento ponderale.

2.1.3 Principali fattori ambientali

I fattori ambientali incidono per circa il 60-70% nell'eziopatogenesi dell'obesità: in particolare, a partire dalla metà del 1900 si è instaurato un ambiente "obesogeno", che influenza profondamente il nostro comportamento e le scelte relative al nostro stile di vita ^[15].

Tra i principali fattori che caratterizzano tale ambiente troviamo:

- Un'alimentazione sempre più ricca di grassi saturi e zuccheri, ovvero la cosiddetta *Western diet*, composta da cibi ad alta densità energetica, elevato consumo di bevande zuccherate, ingente introito di grassi e zuccheri semplici, ma basso contenuto di carboidrati complessi, fibre, verdura e frutta. L'assunzione di tali cibi ad alta densità calorica è sicuramente favorita dalla pubblicizzazione, dal loro basso costo, e dalla facilità di reperibilità; si consideri inoltre, che essendo molto palatabili, essi vanno ad attivare i centri dei reward a livello encefalico, innescando così il consumatore a prediligerli rispetto a opzioni più sane.
- Lo spostamento verso lavori fisicamente meno impegnativi, e quindi con una riduzione dell'attività fisica e del dispendio energetico.
- Una minore attività fisica, infatti si è notato che le popolazioni dei paesi industrializzati impiegano una quantità maggiore della loro giornata in attività sedentarie, come guardare la TV o altri dispositivi elettronici, soprattutto gli smartphone.
- Un'attività fisica molto più difficoltosa dovuta all'incremento ponderale: in seguito all'aumento ponderale, infatti, si instaura un circolo vizioso ove, i soggetti affetti da sovrappeso e/o obesità, che presentano elevate difficoltà al movimento, nonostante spendano più energia per svolgere un certo

movimento o livello di attività fisica, tendono comunque a muoversi meno e a spendere meno Kcal. È da sottolineare come questa condizione possa essere spesso esacerbata anche dalla presenza di complicanze meccaniche (lombalgie, artrosi, artralgie, difficoltà respiratorie, ect.).

- Il crescente uso di mezzi di trasporto, con riduzione dell'utilizzo di trasporti attivi come piedi o bici, ecc. ^[16]

Ulteriori fattori ambientali sono rappresentati da:

- Una quantità di sonno insufficiente, che come dimostrato dallo studio di Keith S. et al. pubblicato su Int J Obes, sarebbe associata, sia in bambini che adulti, ad un maggiore BMI. Nello specifico si è visto come nei soggetti che dormono meno di 7 ore per notte si associno valori superiori di BMI, rispetto ai soggetti che ne dormono almeno 7: vi sarebbe, infatti una correlazione inversa tra le ore di sonno e il BMI ^[17], ma senza variazioni del rischio per chi dorme invece più di 7 ore. Attraverso uno studio condotto su 12 soggetti sani e giovani, sottoposti a restrizione ipnica, si è potuto osservare ciò che avviene a livello fisiopatologico: vi sarebbero infatti, un aumento dei livelli sierici di grelina, con conseguente aumento del senso della fame, (soprattutto craving per cibi ricchi di carboidrati), e parallelamente una diminuzione dei livelli di leptina ^[18].
- Aumento dell'età gestazionale ^[17] e obesità materna, alimentazione perinatale ricca di grassi, e/o situazioni dove vi sia un aumentato stato di infiammazione materna o placentare, tale da trasmettere al feto ingenti quantità di citochine proinfiammatorie ^[19].
- Farmaci, che possono determinare come effetto collaterale un incremento ponderale, concorrendo allo sviluppo di obesità e sovrappeso. Tali farmaci comprendono alcuni principi attivi antidiabetici (sulfoniluree, insulina, tiazolidinedioni), i glucocorticoidi, gli antipsicotici, gli antidepressivi (MAOI, TCA, alcuni SSRI), gli stabilizzanti dell'umore (litio), gli inibitori delle integrasi della terapia antiretrovirale ^[17,20,21].

- Cessazione del fumo di sigaretta, che è associata ad un aumento ponderale, causato da un incremento della fame e dell'appetito, riduzione dell'attività fisica e del metabolismo [17,22].

Esistono poi, dei disturbi del comportamento alimentare (DCA) veri e propri, come la Night-Eating Syndrome (NES) e il Binge-Eating Disorder (BED) che possono associarsi a obesità [23].

2.1.4 Principali Fattori Genetici

I fattori genetici associati all'eziologia dell'obesità sono stati e sono tuttora supportati da studi effettuati su famiglie, gemelli e figli adottivi [24]. Lo sviluppo dell'obesità è legato, nella maggior parte dei casi, all'interazione tra diversi loci genetici e i fattori ambientali precedentemente descritti. L'ultimo report (2005) della Human Obesity Gene Map, elencava più di 250 QLTs presentanti un legame con l'obesità [25].

Ciò che si evidenzia dagli ultimi studi di GWAS (Genome-Wide Association Study), è che sarebbero moltissimi i polimorfismi e geni codificanti proteine coinvolte nella secrezione e azione insulinica, nell'adipogenesi, nel metabolismo lipidico ed energetico, nella funzione sinaptica e nei circuiti neuronali che regolano fame e sazietà [24,26].

Oltre a tali polimorfismi, si sono identificati geni associati a forme di obesità monogeniche che sono quindi causate dall'alterazione di singoli geni, e possono presentarsi in forma sindromica e non-sindromica [24]. Le forme di obesità monogenetica sindromiche presentano come caratteristiche cliniche l'obesità e altri elementi, come: ritardo mentale, dismorfismi faciali, anomalie organo-specifiche. Dalla revisione sistematica condotta da Kaur Y et al [27], sono state riportate 79 forme di obesità monogenetica sindromica, delle quali solo 19 presentano un'eziopatogenesi chiara. Tra queste le più note sono le sindromi di Laurance-Moon-Bardet-Biedl, di Prader-Willi, di Cohen, di Alstrom e WAGR(O).

Le forme non-sindromiche invece, presentano mutazioni dei geni LEP, LEPR, MC4R, PCSK1, POMC, implicati nella pathway leptina-melanocortina; se le

mutazioni sono presenti in forma omozigotica, vi saranno forme di obesità a penetranza completa [24,28].

Infine, anche le mutazioni epigenetiche a carico della cromatina possono contribuire all'insorgenza dell'obesità, modificando l'espressione genica attraverso metilazioni del DNA e modificazioni istoniche. Alcuni studi, infatti, hanno dimostrato come le modificazioni epigenetiche di alcuni geni, indotte da fattori ambientali, comportamentali, e da modifiche dell'ambiente intrauterino [17,28,29], correlino con BMI e obesità [15,17,24,29,30], ma anche con lo sviluppo di altre complicanze, come dislipidemia e diabete mellito di tipo 2 [24].

2.3 Fisiopatologia dell'obesità

I fattori descritti nel precedente paragrafo, quindi concorrono alla fisiopatogenesi dell'obesità, determinando in modo cronico, un introito energetico eccedente rispetto al dispendio con la creazione di un bilancio energetico positivo prolungato nel tempo, da cui deriva poi, un aumento del peso corporeo [28,31].

La regolazione del bilancio energetico è un processo dinamico, orientato al lungo periodo: solitamente vi sono infatti, compensazioni comportamentali e/o biologiche, tese a minimizzare gli sbilanciamenti dell'omeostasi energetica e del peso corporeo, in risposta a eventuali perturbazioni a carico dei componenti del bilancio energetico stesso [32,33]. Lo studio condotto da Leibel RL et al dimostra il ruolo di tali meccanismi di compenso, attraverso due gruppi di soggetti, uno composto da 18 individui obesi e l'altro da 23 normopeso, che non avevano mai superato un BMI di 30; entrambi i gruppi sono stati sottoposti a eccesso calorico, ottenendo così un incremento del 10% del peso originario, e a restrizione calorica, con una diminuzione del peso di partenza del 10-20%. Valutando il consumo energetico a riposo e totale, si osserva come in entrambi i gruppi si sia manifestata una diminuzione di tali parametri nel caso di calo ponderale, tale da limitare un'ulteriore perdita di peso; mentre nel caso di aumento ponderale, si è dimostrato un incremento sia del consumo energetico totale sia a riposo. Queste evidenze spiegano, come il solo approccio dietetico nella terapia dell'obesità presenti un limite nel calo ponderale.

Il controllo dell'equilibrio energetico nel lungo e breve termine è a carico di determinate aree del SNC, in particolare del nucleo arcuato (NA), che integra segnali endocrini e metabolici derivanti dalla periferia, relativi ai depositi di nutrienti del corpo, allo stato energetico e segnali da altre zone del SNC (processi cognitivi, attenzione, memoria, aspetto edonico dei cibi, stimoli sensitivi).

L'insieme di tali informazioni e il loro processamento, porta alla realizzazione di risposte indirizzate a modificare sia il dispendio energetico sia il food intake, da parte del SNC [34,31,32].

A livello del nucleo Arcuato sono presenti due gruppi con funzioni opposte di neuroni, entrambi sensibili a ormoni e metaboliti circolanti, e sono i neuroni POMC e i neuroni NPY/AgRP.

I neuroni POMC sono anoressigenici, ed esprimono il neuromodulatore POMC (pro-opiomelanocortina), processato in alfa-MSH.

I neuroni NPY/AgRP invece, esprimono sia i neuromodulatori NPY (neuropeptide-Y) sia l'AgRP (Agouti-Related Protein) e vengono inibiti da segnali anoressigeni e attivati da stimoli oressigeni: sono infatti responsabili del food intake e del senso della fame, inibiscono i neuroni POMC.

2.3.1 Controllo della Fame: Analisi dei Segnali Afferenti

Il SNC (soprattutto al NA) riceve segnali con significato oressigeno e anoressigeno, implicati nella regolazione del comportamento alimentare. Tali segnali sono plurimi e comprendono: ormoni circolanti e metaboliti, che forniscono informazioni circa lo stato energetico, e circuiti nervosi che comunicano lo stato di nutrizione e di replezione del tubo digerente ^[35]. Non a caso le contrazioni fasiche dello stomaco stimolano l'appetito quando esso risulta vuoto; mentre, la distensione della stessa parete gastrica post-prandiale ha funzione di stimolo di sazietà. ^[36]. Ambo tali segnali vengono quindi inviati dal decimo nervo cranico al nucleo del tratto solitario nel tronco encefalico. Anche gli elementi nutritivi che derivano dalla digestione degli alimenti hanno una buona capacità di causare sensazione di sazietà; in particolare le proteine e i carboidrati, possiedono una migliore capacità di indurre sazietà rispetto ai grassi ^[37]. Questo fenomeno rende i pasti ad alto contenuto di grassi pericolosi in quanto favoriscono, a causa del loro scarso e ritardato potere saziante, un eccessivo introito energetico ^[37].

Sono invece svariati i segnali ormonali prodotti dal TGI con proprietà regolatorie sui centri della fame, si parla infatti di gut-brain axis ^[6]. Tra i più importanti vi sono il Glucagon-Like Peptide (GLP1) e la colecistochinina (CCK) ^[36,38]. Il GLP1 è un peptide prodotto a partire dal pro-glucagone dalle cellule L di ileo e colon, ed in circolo viene velocemente inattivato dalla proteasi dipeptide-peptidasi IV (DPP-IV). Il GLP1 innesca il fenomeno di "ilealbrake", ovvero un meccanismo a feedback

negativo in cui l'assunzione di cibo attiva la produzione di segnali a livello dell'intestino distale che inibiscono la peristalsi GI e lo svuotamento gastrico, e quindi l'ulteriore ingestione alimentare. Il GLP1 va inoltre a stimolare la secrezione di insulina con un meccanismo glucosio-dipendente, inibisce il rilascio di glucagone e invia un segnale di crescita per le cellule-beta pancreatiche. È sostenuto inoltre, che il GLP1 svolga un ruolo come stimolo anoressigeno a livello ipotalamico. Questo spiega perché analoghi ricombinanti del GLP1 siano impiegati nella farmacoterapia del diabete mellito di tipo 2 e, a maggior dosaggio trovano impiego anche nel trattamento dell'obesità. La CCK invece viene rilasciata dalle cellule neuroendocrine I a livello del duodeno in risposta alla presenza a livello intestinale, soprattutto di grassi e proteine. La CCK, tra le sue varie funzioni, va a stimolare il nervo vago in maniera simile alla distensione delle pareti gastriche, frena lo svuotamento gastrico e si ritiene che, anche a livello centrale, abbia un'azione anoressigena. Il peptide tirosina-tirosina (PYY3-36), l'apolipoproteina IV, l'enterostatina sono altri segnali prodotti sempre a livello intestinale, e anch'essi hanno dato prova del loro effetto anoressigeno; il polipeptide pancreatico e l'amilina vengono invece prodotti principalmente dal pancreas endocrino [36,38]. L'unico ormone stimolante l'assunzione di cibo che origina dal tratto GI, ad oggi individuato, è la grelina [36,38]. Si tratta di un peptide legante il recettore secretagogo del GH, prodotto a livello gastrico e duodenale. A livello ipotalamico comporta un effetto oressigeno diretto; inoltre, a differenza degli ormoni sopra nominati, la grelina ha dato prova di ridurre la secrezione insulinica e di incrementare la motilità intestinale. I suoi livelli circolanti crescono nell'immediato periodo pre-prandiale e l'introito di nutrienti, specie i carboidrati, ne causano una diminuzione. In caso di calo ponderale indotto dalla dieta i livelli di grelina aumentano e viceversa diminuiscono in caso di incremento di peso. Questo fenomeno indica un ruolo della grelina nella regolazione a lungo termine dell'equilibrio energetico [36,39].

Tra segnali afferenti più potenti e rilevanti vi è la leptina, un ormone peptidico sintetizzato abbondantemente dal tessuto adiposo bianco, ma anche da diversi altri organi. I livelli della leptina circolante sono direttamente collegati con la percentuale di massa grassa dell'individuo, rispecchiando così e informando l'organismo riguardo allo stato dei depositi energetici [40] e una fungendo così da

bussola per la regolazione dell'omeostasi energetica a lungo termine. Ne consegue che i livelli di leptina nel soggetto obeso risultino superiori rispetto al soggetto normopeso, variando in relazione all'apporto calorico. L'ormone agisce a livello ipotalamico^[31,40], andando a inibire la sintesi di AgRP e di NPY da parte dei neuroni orezzizzanti del nucleo arcuato, oltre allo stimolo dei neuroni POMC, creando così stimolo di sazietà. La leptina ha inoltre dato prova di incrementare il dispendio energetico comportando un aumento dell'attività del sistema nervoso ortosimpatico. Si è verificato che stimolava, nei roditori, la termogenesi nel tessuto adiposo bruno mediante l'induzione dell'uncoupling protein 1 (UCP-1)^[40]. Rari casi di mutazioni LOF in omozigosi mettono in luce l'importanza della leptina nella regolazione dell'omeostasi energetica, in quanto queste mutazioni causano una diminuzione della produzione, secrezione o attività della leptina stessa, scaturendo così in forme di iperfagia e obesità grave^[31]. Difatti il soggetto obeso mostra uno stato di leptino- (e insulino-) resistenza^[32,37,38,40,41], che risulta in un segnale minore di sazietà nonostante livelli alti di leptina circolanti.

Questo sistema di regolazione della fame di tipo omeostatico è basato su segnali endocrino-metabolici interni^[42], ed è appoggiato dalle abilità dell'ipotalamo, il quale è provvisto di connessioni estese con altre aree nel SNC, sia corticali che appartenenti al sistema limbico, designato quindi alla lavorazione di informazioni sensitive, al decision-making basato sulla ricompensa, al controllo cognitivo ed emotivo^[35].

Questo sistema di controllo dell'introito alimentare risulta quindi svincolato dall'omeostasi energetica, e basato invece sulla ricompensa data dal cibo, accentuato dalla palatabilità e dall'alta densità energetica. Le snaturazioni del sistema di ricompensa al cibo potrebbero risultare alla base di un eccessivo surplus calorico e di conseguenza responsabili dell'aumento ponderale^[42].

2.3.2 Dispendio Energetico

L'obesità è quindi una patologia che si sviluppa attraverso un introito calorico positivo che perdura nel tempo, il quale va a superare il dispendio energetico.

Possiamo quindi affermare che un ridotto dispendio energetico può contribuire ad un incremento di peso, e potrebbe inoltre ostacolare il calo di ponderale basato sulla modifica dello stile di vita. La spesa energetica totale dell'organismo dipende infatti da tre fattori principali:

- Il metabolismo basale, che include anche la termogenesi adattiva alla temperatura ambientale;
- La Termogenesi indotta dal cibo;
- L'Esercizio fisico.

Il metabolismo basale è responsabile della maggior parte del dispendio calorico giornaliero dell'organismo, esso racchiude l'energia spesa per il mantenimento delle funzioni e della struttura dell'organismo, inclusa la termogenesi alla temperatura ambientale ^[43]. il metabolismo basale cresce all'aumentare della massa magra e del peso corporeo; Si può inoltre osservare come, a pari valore di BMI, il metabolismo basale sia maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile ^[43]. Possiamo quindi intuire che il soggetto obeso, in condizioni di riposo, presenta un dispendio energetico maggiore rispetto ad un soggetto normopeso; quindi durante le fasi di stallo ponderale, l'introito calorico sarà superiore e sufficiente per sostenere le aumentate richieste energetiche al fine di mantenere la condizione di eccesso ponderale ^[6].

Per la termogenesi indotta dal cibo ci si va a riferire al dispendio energetico derivante dai meccanismi digestivi, dal processamento, l'assorbimento e l'immagazzinamento dei nutrienti introdotti con la dieta. Essa è infatti responsabile del 10% circa della spesa energetica giornaliera ^[43]. Circa il 25-30% del contenuto energetico è rappresentato dalla termogenesi delle proteine; i carboidrati invece sono responsabili del 6-8%, mentre i lipidi influiscono solamente per il 2-3% ^[37].

Arriviamo dunque alla parte più variabile del dispendio energetico giornaliero, ovvero l'attività fisica. Essa è dipendente dallo stile di vita dell'individuo. I soggetti che svolgono una moderata attività fisica la spesa energetica arriva a rappresentare circa il 30-40% del dispendio energetico giornaliero totale.

2.3.3 Tessuto Adiposo

La maggior parte del tessuto adiposo negli adulti è costituito da tessuto adiposo bianco (WAT), che è principalmente una riserva di energia. Al contrario, tessuto adiposo bruno (BAT), che è morfologicamente e trascrizionalmente distinto dal WAT, ha una maggiore densità mitocondriale ed espressione di proteine disaccoppianti mitocondriali con funzioni specializzate in calore produzione (termogenesi).

Nel soggetto obeso, il prolungato bilancio energetico positivo, i fattori ambientali e genetici, portano alla formazione di alterazioni anatomo-funzionali del tessuto adiposo ^[6,44]. In particolare, si possono osservare:

- modificazioni nella distribuzione del tessuto adiposo
- iperplasia e ipertrofia degli adipociti
- alterata secrezione di adipochine
- infiltrazione di cellule infiammatorie

La distribuzione del tessuto adiposo nell'organismo presenta ampia variabilità interindividuale, ma in generale si possono distinguere due principali tipi di grasso in relazione alla loro distribuzione: vi è quello sottocutaneo (o periferico), e quello viscerale (o addominale). Questi due presentano differenze sia di localizzazione, ma anche di caratteristiche metaboliche, molecolari e per la correlazione con il rischio CV e metabolico ^[5,7,44]. Il tessuto adiposo periferico si localizza soprattutto nella regione addominale superficiale e gluteo-femorale; le sue funzioni sono, in caso di bilancio energetico positivo, di deposito di energia sottoforma di trigliceridi. L'adipe viscerale invece, non ha propriamente ruolo di deposito di lipidi ^[34] e può essere intraperitoneale (omentale e mesenterico), ed extraperitoneale dove avvolge gli organi, in particolare vi è il tessuto adiposo epicardico, che è associato a rischio di malattia CV su base aterosclerotica e di sindrome metabolica ^[45].

I due tipi di tessuto adiposo, viscerale e sottocutaneo, mostrano significative differenze metaboliche. A prescindere dalla sede, in risposta ad un eccesso energetico, gli adipociti vanno incontro allo sviluppo di ipertrofia e/o iperplasia ^[46].

Risultano interessanti le correlazioni positive tra la presenza di complicanze legate all'obesità e la dimensione dei depositi. Molti studi ^[47] hanno dimostrato come, in soggetti obesi, un maggior diametro adipocitario, indipendentemente dalla collocazione, sia correlato a valori più alti di glicemia, di CIMT e valori inferiori di adiponectina. Il tessuto adiposo sottocutaneo possiede una sensibilità insulinica maggiore agli estrogeni e reagisce meno alle catecolamine, presentando quindi una minore attività lipolitica di rilascio di FFA, e una attività lipogenetica maggiore, con uptake di FFA circolanti.

Il tessuto adiposo sottocutaneo mostra poi un rilascio maggiore^[44] di adiponectina, delle proteine con funzione insulino-sensibilizzante e antiaterogena, e di leptina. Al contrario, il tessuto adiposo viscerale risulta molto attivo metabolicamente, a causa di una sua maggiore insulino-resistenza. La conseguenza di ciò scaturisce in una forte attività lipolitica e rilascio di FFA, assistita da una maggiore ricettività alla stimolazione beta-adrenergica ^[44,48-51].

I FFA contribuiscono a generare le principali complicanze metaboliche dell'obesità, come l'insulino-resistenza, le dislipidemie, il diabete mellito di tipo 2 ^[52] e la steatosi epatica ^[53]. I meccanismi patogenetici al tal fine sono numerosi ^[52]: i FFA vanno ad inibire a livello muscolare l'uptake del glucosio ematico e la sintesi del glicogeno; a livello pancreatico invece causano lipotossicità e potenziano la secrezione insulinica glucosio dipendente ^[54]; a livello epatico disinibiscono la gluconeogenesi e favoriscono la sintesi di trigliceridi e VLDL. Come se non bastasse, ad aggravare ulteriormente il quadro metabolico, l'adipe viscerale ha mostrato un rilascio di adiponectina più basso, ma un'incrementata espressione di:

- Resistina, un'adipochina associata inizialmente ad un ruolo di insulino-resistenza, oggi messo in discussione il contributo a tale fenomeno sulla base di studi discordanti ^[55]. Tuttavia, esistono prove a sostegno di un effetto pro-infiammatorio della resistina, visto il rapporto tra i suoi valori plasmatici e quelli di citochine quali TNF-alfa receptor, IL-6 e PCR;
- Angiotensinogeno, il quale si ritiene sia rilevante nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa nel soggetto affetto da obesità. Infatti, con

l'aumentare della percentuale della massa adiposa, aumenta la produzione di angiotensinogeno e angiotensina II ^[50,56];

- PAI (plasminogen Activator Inhibitor), contribuendo a creare uno stato pro-trombotico ^[50,57];

Inoltre, a livello del VAT si è dimostrata una maggiore secrezione di citochine infiammatorie rispetto al SAT, come TNF-alfa, PCR, IL-6, e *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) ^[44,48]. Quest'ultima possiede una funzione fisiologica nel determinare la chemiotassi dei monociti nei siti infiammatori, e viene secreta anche dal tessuto adiposo. Le citochine pro-infiammatorie presentano un effetto di insulino-resistenza ^[44], mediante modificazioni del signaling insulinico (specie IL-6 e Tnf-alfa), e pro-aterogeno ^[44], contribuendo all'infiammazione a carico della parete arteriosa.

Lo studio condotto da Pou K.M. et al. ^[49], presenta una significativa con relazione tra adipe viscerale, circonferenza vita e valori PCR e MCP-1. I valori di PCR sono infatti correlati con il rischio di sindrome metabolica ^[58] e risultano predittivi nello sviluppo di diabete di tipo 2 ^[44]. Lo sviluppo della cosiddetta chronic low-grade inflammation risulta quindi una conseguenza degli elementi finora descritti, in particolar modo il rilascio aumentato di citochine pro-infiammatorie. Possiamo quindi definire la chronic low-grade inflammation come uno stato di infiammazione sistemica di basso grado indotta dalla modificazione dei rapporti fisiologici tra citochine pro-infiammatorie e antinfiammatorie a favore delle prime ^[46,59].

Questo stato infiammatorio è in gran parte correlato alla presenza di obesità viscerale ^[59] il quale risulta al centro dello sviluppo delle varie complicanze dell'obesità. Tra le principali conseguenze della chronic low-grade inflammation troviamo:

- Sviluppo di insulino-resistenza ^[44-48,50,59,60], ipertensione ^[56], dislipidemia ^[60];
- Insorgenza di uno stato pro-trombotico ^[50,57];
- Sviluppo di uno stato pro-aterogeno ^[44];
- Genesi di un microambiente promuovente la crescita neoplastica ^[61];

2.4 Principali complicanze dell'obesità

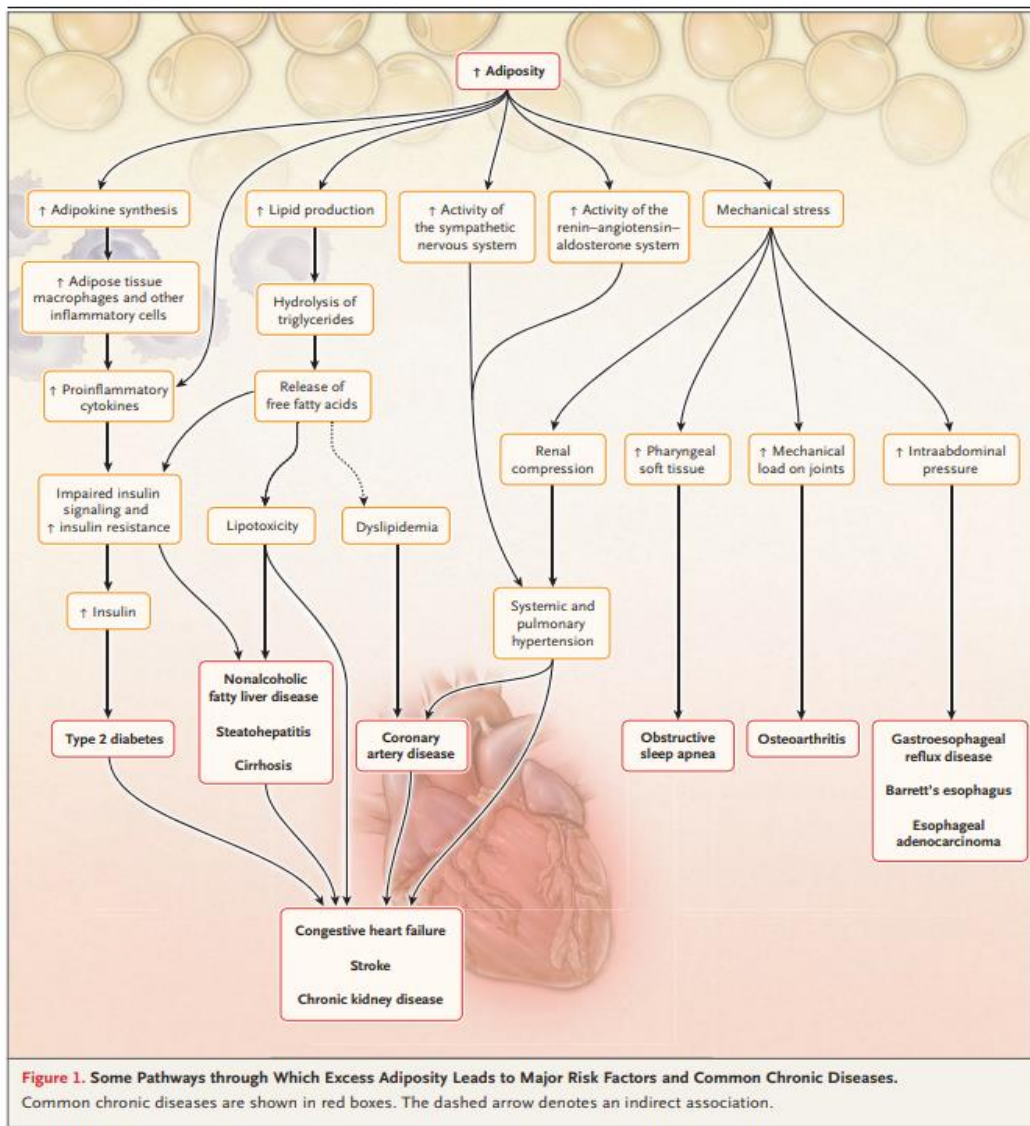
Dalla fisiopatologia e dai suoi meccanismi descritti nel precedente paragrafo, si può ben intuire come diverse comorbidity possano complicare ed essere causate dall'obesità, ed entrare così nella storia naturale della patologia. Tali complicanze e comorbidity si presentano solitamente come patologie a carattere sistemico, progressivo e cronico, e causano elevati costi sociali ed economici, ma soprattutto a carico della sopravvivenza, qualità della vita e mortalità.

Diversi studi epidemiologici si sono concentrati sui temi della sopravvivenza e mortalità dei pazienti affetti da obesità, come ad esempio la Prospective Studies Collaboration ^[62] che ha analizzato 57 studi prospettici svolti su quasi 900000 soggetti provenienti dal nord America e dall'Europa occidentale, valutando la relazione tra BMI e mortalità. I risultati hanno evidenziato come la più bassa mortalità fosse tra 22,5-25 kg/m², ed è stato riportato come tra 25-50 kg/m², ad ogni aumento del BMI di 5 si avesse, sempre per la mortalità, un incremento medio per tutte le cause (HR 1,29), ed in particolare per ogni categoria:

- cause vascolari, quali stroke (HR 1,39) e cardiopatia ischemica (HR 1,39);
- DM2 (HR 2,16);
- Nefropatia Cronica non neoplastica (HR 1,59);
- Malattie Oncologiche (HR 1,1), specialmente a carico di fegato prostata e grosso intestino (nel maschio), mammella, rene, endometrio;
- patologie respiratorie (HR 1,2);

Lo studio ha inoltre riferito come i pazienti con BMI tra 30 e 35 avessero una sopravvivenza mediana ridotta di 2-4 anni, mentre quelli con obesità di terzo grado, ovvero con un BMI compreso tra 40 e 45, mostravano invece una riduzione di 8-10 anni della sopravvivenza mediana. Ha riportato risultati paragonabili anche lo studio di Berrington De Gonzalez A. et al. ^[63] condotto su pressappoco 1,5 milioni di individui bianchi adulti con età tra i 19 e gli 84 anni, mostrando all'aumentare del BMI un incremento della mortalità per tutte le cause, sia cardiovascolari che neoplastiche.

Le patologie correlate all'obesità possono essere differenziate in due principali forme, seguendone il meccanismo fisiopatologico che sta alla base. Possono essere imputate alle modificazioni metaboliche determinate dall'eccesso di tessuto adiposo (e.g. complicanze cardiovascolari e metaboliche, malattie epato-biliari, neoplasie), oppure causate dall'effetto meccanico in relazione all'incremento della massa adiposa (artrosi e patologie respiratorie). Assieme a tutto ciò vanno considerate anche le complicanze di tipo sociale e psicologico.



Principali complicanze dell'obesità: alcune vie attraverso cui l'eccesso di grasso porta a maggiori fattori di rischio e alle più comuni patologie croniche [64].

2.4.1 Complicanze metaboliche

Possiamo indicare l'obesità, quella viscerale in particolare, come un fattore centrale per lo sviluppo della sindrome metabolica. Essa è composta da un insieme di fattori che indicano l'insulino-resistenza come elemento patogenetico alla base, permettendo così di identificare soggetti ad alto rischio di sviluppo di diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari ^[51,65].

Questi fattori di rischio sono:

- Aumentata pressione arteriosa
- Dislipidemia
- Iperglicemia
- Obesità viscerale

Lo stato di insulino-resistenza risulta essere principalmente in relazione all'obesità viscerale, le cui cellule risultano ipertrofiche e iperplastiche, piuttosto che a quella sottocutanea, in quanto presenta un aumentato rilascio di FFA e un alterato rilascio di adipochine e citochine. Questo fenomeno contribuisce a generare insulino-resistenza e accumulo di lipidi in siti ectopici (in particolare nel fegato, nel muscolo scheletrico e nell'epicardio), creando così un circolo vizioso in relazione all'insulino-resistenza stessa, con conseguenze negative sulla funzione degli organi elencati ^[51,66].

I criteri con i quali viene definita clinicamente la sindrome metabolica vengono indicati da due linee guida principali, quali quelle della NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III) ^[67] e quelle della IDF (International Diabetes Federation) ^[65]. La Principale differenza tra le due è relativa al fatto che l'IDF pone come elemento fondamentale l'aumento della circonferenza vita e quindi la presenza di obesità viscerale indicando quest'ultima come fattore centrale nello sviluppo della sindrome metabolica stessa ^[65]. Nonostante siano ancora presenti pareri discordanti circa i criteri da utilizzare, si è dimostrato come tale condizione di determini un incrementato rischio di eventi cardiovascolari. In una metanalisi condotta da Galassi A. et al ^[68] su studi prospettici, i quali trattavano l'associazione tra malattia cardiovascolare e sindrome metabolica, hanno

dimostrato come la prima fosse associata ad un'incrementata mortalità per tutte le cause, nonché ad un aumento dell'incidenza di cardiopatia ischemica e Stroke.

Il diabete mellito di tipo 2 è strettamente correlato all'obesità ed entrambi sono a loro volta strettamente associati all'insulino-resistenza. L'obesità, infatti, rappresenta uno dei fattori predittivi più potenti nello sviluppo di diabete mellito di tipo 2 ^[69] e il più importante fattore di rischio per lo stesso ^[70]. In particolare, il rischio di sviluppo dello stesso va ad aumentare con l'aumentare della gravità e della durata dell'obesità; si stima infatti che circa il 65% dei casi di diabete mellito di tipo 2 sia in relazione all'eccesso di peso ^[71]. Ciò nonostante, la grande maggioranza dei soggetti obesi e insulino-resistenti non sviluppano iperglicemia diabetica ^[72], ma si rileva un quadro di resistenza insulinica con iperinsulinemia, che consente di bilanciare la ridotta risposta periferica all'insulina e conservando così una normale tolleranza glucidica. Risulta quindi centrale la presenza di disfunzione delle cellule Beta del pancreas endocrino nello sviluppo del prediabete e quindi del diabete di tipo 2 ^[70,73]. È importante sottolineare, ricollegandoci quanto detto in precedenza sulla sindrome metabolica, come l'eccesso di adipe viscerale e l'insulino-resistenza, e non l'eccedenza di adipe sottocutaneo, siano fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di prediabete e di diabete tipo 2, come dimostrato da Neeland I.J. et al ^[74]. Il soggetto con obesità presenta spesso un'alterazione del profilo lipidico e la dislipidemia, la quale è tipicamente associata all'obesità e alla sindrome metabolica, e si distingue per un aumento dei trigliceridi circolanti e una diminuzione del colesterolo HDL, a fronte di valori di colesterolo LDL normali o lievemente incrementati ^[75,76]. Talvolta si riscontra unicamente in relazione alla sotto-frazione small-dense LDL (sd-LDL) le quali mostrano un maggior valore pro-aterogeno ^[75]. I meccanismi che stanno alla base della dislipidemia sono ben noti e da imputare all'aumentata sintesi di VLDL da parte del fegato, causata da parte dell'insulina in risposta ad un'aumentata captazione al livello del fegato di FFA per la spiccata lipolisi del tessuto adiposo disfunzione ^[76]. Inoltre, da un punto di vista fisiologico, l'insulina va a stimolare la lipoprotein-lipasi circolante, la quale idrolizza i TG delle VLDL, e la lipasi epatica; la *clearance* plasmatica delle lipoproteine ricche di TG, in presenza di insulino-resistenza, risulta quindi ritardata potendo così esitare in un quadro di ipertrigliceridemia. Infine, i pazienti obesi

possono mostrare livelli maggiori dell'enzima CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) il quale stimola lo scambio di TG dalle VLDL e LDL con esteri del colesterolo delle HDL contribuendo a generare sd-LDL [76].

2.4.2 Complicanze cardiovascolari

Una complicanza comune dell'obesità risulta essere l'ipertensione arteriosa [71] e numerosi studi hanno mostrato una chiara associazione tra l'incremento di peso e un aumento della pressione arteriosa. I dati forniti dalla NHANES presentano una prevalenza dell'ipertensione pari al 42,5% nella popolazione obesa, a confronto del 27,8% tra i soggetti sovrappeso e del 15,3% nella popolazione normopeso [77]. Il Framingham heart study ha confermato come l'eccesso ponderale possa essere responsabile fino al 26% dei casi di ipertensione nel maschio e fino al 28% nella donna [78]. Si può quindi affermare che il calo ponderale sia associato ad un miglioramento del controllo pressorio [79]. Lo sviluppo dell'ipertensione correlata all'obesità è causato da molteplici e complessi fattori [79,80]; tra le principali troviamo l'incremento delle attività del sistema nervoso simpatico, il quale potrebbe contribuire direttamente e indirettamente all'aumento della pressione arteriosa. Tale fenomeno potrebbe essere collegato anche all'iperinsulinemia, a sua volta correlata all'insulino-resistenza e all'iperleptinemia, dal momento che, sia insulina che leptina, hanno dato prova di stimolare il sistema nervoso centrale [79-81].

Un altro sistema che potrebbe essere causa dell'aumento pressorio è rappresentato da una maggiore attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) [79,80,82]. Ciò potrebbe essere conseguenza di una maggiore stimolazione ortosimpatica del rene; L'attivazione del RAAS è associata a noti effetti, come un aumentato riassorbimento del sodio, e di conseguenza di acqua, a livello renale indotto dall'aldosterone, e l'effetto vasopressorio diretto causato dall'angiotensina II [83].

Considerando i numerosi fattori di rischio che il sovrappeso/obesità può causare, tra i quali i già citati insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia e ipertensione, si può prevedere come l'obesità sia collegata ad un rischio aumentato

di malattia vascolare con base aterosclerotica e quindi di malattia coronarica (coronary heart disease - CHD) [71,79,80,84]. Numerosi dati evidenziano l'associazione tra CHD ed eccesso ponderale. Il Framingham heart study ha inoltre documentato come l'obesità sia un fattore di rischio svincolato da età, ipertensione, colesterolemia e disglicemia [85]. Il *nurse's health study* ha riportato, in riferimento alle donne americane, come i soggetti con BMI superiore a 29 kg/m² presentassero un rischio 3,3 volte superiore di CHD rispetto alle donne con BMI al di sotto di 21 [86]. In una metanalisi di otto studi, i quali hanno valutato poco più di 60.000 soggetti con follow-up di almeno 10 anni, è stato riferito come individui obesi che non presentavano sindrome metabolica, avessero un rischio del 24% superiore a differenza dei soggetti normopeso senza sindrome metabolica [87]. Varie evidenze indicano inoltre come l'obesità, rispetto al valore del BMI, sia un fattore predittivo più potente nello sviluppo di una malattia cardiovascolare e CHD. Un esempio lo troviamo nello studio INTERHEART, dove l'obesità viscerale è stata definita come un valore alto di waist-to-hip ratio (WHR) e si stima che sia responsabile del 20% del rischio per il primo infarto miocardico attribuibile alla popolazione in esame [88].

L'obesità è associata anche ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco (HF): in un'inchiesta gestita dal Framingham heart study si è riscontrato un rischio raddoppiato di insufficienza cardiaca nei pazienti obesi rispetto ai non obesi. Dopo aver standardizzato i pazienti per diabete mellito, ipertensione, chd e ipertrofia ventricolare sinistra, il rischio di scompenso aumentava del 7% nella femmina e del 5% nel maschio per incremento di 1 kg/m² di BMI, suggerendo quindi una relazione dose-dipendente [89]. Difatti, circa il 14% nella donna l'11% dei casi di HF nel maschio sono riconducibili all'obesità [90].

A tal fine vengono ipotizzati numerosi meccanismi che causerebbero lo scompenso cardiaco, in particolare l'obesità che determina modificazioni alla struttura e funzione del cuore determinando un aumento del lavoro miocardico [91]. Queste modificazioni comprendono l'aumento della gittata cardiaca, delle resistenze periferiche, della volemia, e della pressione arteriosa. Esse contribuiscono ad un

progressivo sviluppo di ipertrofia eccentrica e dilatazione del ventricolo sinistro dai quali poi deriva la disfunzione diastolica ma soprattutto quella sistolica dello stesso. Questa condizione è anche denominata cardiomiopatia correlata all'obesità ^[91]. A sostegno di ciò, il Dallas Heart study ha dimostrato come l'eccesso di adiposità viscerale, diversamente dall'obesità sottocutanea, misurato con RM, fosse riconducibile ad una modificazione sfavorevole del ventricolo sinistro ^[92].

L'obesità, come se non bastasse, risulta anche associata, come un fattore di rischio indipendente, ad aumentato rischio di sviluppo di fibrillazione atriale (FA). Difatti, sempre nel Framingham, il rischio di sviluppare FA nella popolazione obesa rispetto a quella non obesa risulta maggiore (HR 1,52 nel maschio e 1,46 nella donna) ^[93].

È stata mostrata la natura della FA in rapporto ai cambiamenti ponderali nel *women's health study*, dove ad un incremento di peso con valori di BMI superiori a 25 si associava ad un rischio più alto di sviluppo dell'aritmia ^[94]. Inoltre, la dilatazione dell'atrio sinistro, in relazione all'aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, contribuisce a spiegare l'origine della FA ^[91].

2.4.3 Complicanze respiratorie

L'obesità si mostra anche come un fattore di rischio importante nello sviluppo di patologie respiratorie ^[95]. La presenza di tessuto adiposo toracico e addominale può causare alterazioni a carico delle capacità di espansione della gabbia toracica, e causare resistenza delle vie aeree, e infine disturbare la funzione dei muscoli respiratori responsabili della perfusione polmonare ^[95,96].

Vi sono evidenze circa l'associazione tra obesità e asma bronchiale, OSA e sindrome obesità-ipoventilazione. È stato condotto uno studio da Camargo et. al. ^[96] dal *nurses' health study* su più di 85.000 donne, con follow up di 4 anni, dove si è dimostrato un rischio relativo di sviluppo di asma pari a 2,7 tra le donne obese.

È stato inoltre mostrato come l'incidenza dell'asma risultasse maggiore nelle donne obese rispetto ai maschi obesi ^[97], indicando un ruolo della distribuzione della massa adiposa nello sviluppo della malattia e un ruolo degli ormoni sessuali

femminili ^[96]. Ad ogni modo i soggetti obesi risultano essere più sintomatici e richiedendo più del doppio della dose di broncodilatatori rispetto ai soggetti non obesi ^[98]. Risulta perciò difficile capire se i sintomi respiratori siano collegati all'effetto meccanico causato dall'eccedenza di massa adiposa oppure si abbia a tutti gli effetti un vero e proprio stato asmatico. In ogni caso, la diminuzione di peso a carico della massa, ottenuto con terapia medica o con chirurgia bariatrica, consente di ridurre i sintomi e la severità dell'asma stessa ^[95].

In correlazione all'obesità risultano molto comuni le apnee ostruttive nel sonno (OSA).

Si è stimato che la prevalenza di OSA, senza una sonnolenza eccessiva diurna ammonti al 9% nella donna e al 24% nel maschio tra i 30 e i 60 anni (mentre vi è il 2-4% di pz della medesima fascia d'età che presentano OSA con sonnolenza diurna) ^[99],

Studi mostrano come all'incirca il 70% dei soggetti con OSA siano affetti da obesità, la quale va incrementare di 10 volte il rischio di sviluppo di OSA stesso ^[100].

Alla base dello sviluppo di apnee notturne, il meccanismo fisiopatologico principale appare essere il collasso delle vie aeree superiori, il quale va a svilupparsi durante il sonno a causa di un ridotto tono simpatico che determina un'incapacità dei muscoli faringei di mantenere pervio il passaggio nelle vie aeree.

L'ipercapnia e l'ipossiemia che ne derivano, dalla ventilazione ridotta, vanno ad incrementare l'attività del SNS, il quale provoca a sua volta l'intensificarsi dello sforzo inspiratorio, l'arousal corticale e la frammentazione del sonno ^[95,96,100]. Il fatto che i soggetti obesi con OSA tendano ad avere un diametro trasversale della faringe ridotto risulta quindi interessante, anche se si è potuto constatare, come dimostrato da Busetto L. et. al ^[101], come il calo ponderale del 15%, si associ ad un aumento del diametro e ad un miglioramento dell'OSA.

Gli effetti dell'OSA sono ben noti come russamento, eccessiva sonnolenza diurna, compromissione della performance lavorativa e scolastica, aumentato rischio di aritmie cardiache, ipertensione arteriosa, HF, CHD, ictus, cor pulmonale,

ipertensione polmonare e morte improvvisa [96,100]. E anche qui, il calo ponderale ha dato prova di diminuire significativamente sia la severità dell'OSA che la mortalità ad essa correlata [100,101].

Una grave complicanza respiratoria collegata all'obesità risulta essere la sindrome obesità-ipoventilazione (OHS) [102], la quale è contraddistinta dalla triade obesità-ipossiemia-ipoventilazione diurna ($\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$ in assenza di altre cause della stessa).

Si ritiene di possa avere un effetto di assuefazione dei chemocettori e quindi provocando una ipossiemia cronica e ipercapnia, tali per cui la somma al meccanismo ostruttivo dell'OSA vada così a ridurre il drive respiratorio centrale ⁹⁶, causando così ipoventilazione alveolare anche diurna.

Si stima che almeno il 10% dei soggetti con obesità grave che presentano OSA abbiano anche un quadro di OHS [102]. I soggetti con OHS, oltre alle complicanze già citate relative all'OSA, mostrano un rischio aumentato di ipertensione polmonare, scompenso cardiaco destro e policitemia, nonché una mortalità aumentata, se la condizione non viene trattata, per tutte le cause a medio termine (<2 anni) del 20% circa [103].

2.4.4 Complicanze neoplastiche

Alcune forme neoplastiche si manifestano con maggior frequenza nei pazienti obesi [104-107]. In particolare, un report dell'IARC Working Group del 2016 [104] ha mostrato una forte associazione (RR) tra l'eccesso ponderale e le principali neoplasie maligne, analizzando le varie evidenze provenienti dalla letteratura. Viene sottolineata in particolare il collegamento positivo tra l'obesità e carcinoma endometriale, specialmente quello di tipo I; questa correlazione presenta un rapporto dose-effetto molto forte, con un rischio relativo di 1,5 per il sovrappeso, 2,5 per l'obesità di I grado, 4,5 per quella di II grado e 7,1 per quella di III grado.

Il tumore della mammella, specie dopo la menopausa e con positività e recettori degli estrogeni, ha dimostrato invece una minore associazione con l'obesità [105]. Altri tumori con una notevole associazione all'obesità sono l'adenocarcinoma

esofageo, epatocellulare e cardiaco gastrico, i carcinomi alle cellule renali, mieloma multiplo ed adenocarcinoma del pancreas, meningioma, carcinoma del colon-retto e della colecisti ^[104]. I soggetti sovrappeso od obesi hanno dimostrato, oltre a una aumentata incidenza, una mortalità più alta per le neoplasie stesse ^[106,107].

2.4.5 Complicanze psichiatriche

L'infiammazione cronica di basso grado sottostante l'obesità, rappresenta un fattore di rischio per la neuroinfiammazione e altera la salute neurologica. L'infiammazione sistemica è stata costantemente segnalata come esacerbante le patologie cerebrali in corso a seguito di traumi, ictus e malattie neurodegenerative croniche.

La relazione tra obesità e disturbi psichiatrici è reciproca. Da un lato, sovrappeso e obesità sono un fattore significativo di rischio per lo sviluppo di disturbi psichiatrici, con OR (odds ratios) compresi tra 1,21 e 2,08 ^[108,109], e in alcuni casi, una volta instaurati questi disturbi, si associano ad ulteriori aumenti di peso corporeo ^[110,111]. D'altra parte, diversi regimi terapeutici sono associati ad un aumento del peso corporeo, ed i pazienti più colpiti sono affetti in particolare da disturbi depressivi e schizofrenia ^[112]. Per esempio, l'aumento di peso è un effetto collaterale comunemente riportato di molti farmaci psichiatrici, inclusi antidepressivi come amitriptilina, mirtazapina e paroxetina e antipsicotici atipici come clozapina e olanzapina, sebbene altri farmaci simili abbiano solo effetti transitori o trascurabili sul peso corporeo ^[113-116].

Caratteristiche individuali, come il sesso, il BMI, l'anamnesi farmacologica e i polimorfismi genetici possono influenzare l'effetto dei farmaci psichiatrici sul peso corporeo ^[117]. Sta diventando chiaro, come una preesistente obesità potrebbe contribuire all'insorgenza di disturbi psichiatrici e neurologici ^[112]. Un chiaro esempio è la relazione bidirezionale tra obesità e disturbi dell'umore, come depressione e disturbo bipolare ^[118,119]. Il BMI sarebbe associato ad una maggiore probabilità di sviluppare depressione e la depressione a sua volta, sarebbe predittiva dello sviluppo di un aumento dello stesso BMI ^[111,120]. L'aumento del tasso di

obesità tra i pazienti con depressione è stato confermato in una metanalisi di 15 studi longitudinali, in cui l'obesità aumenta il rischio di insorgenza di depressione durante follow-up dei pz obesi ^[120,121]. Obesità addominale in particolare è più caratteristica ed associata alla depressione ^[122-124].

2.4.6 NonAlcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

La complicanza più comune che va ad interessare il fegato e le vie biliari risulta essere la NAFLD, ovvero un insieme di danni a livello epatico che vanno dalla steatosi pura, alla steatopatie non alcolica, alla steatopatie con fibrosi, e infine alla cirrosi, in assenza di altre cause di epatopatia (specie abuso di alcol) ^[125].

La NAFLD si presenta come una delle cause più comuni di epatopatia nella popolazione mondiale, con una prevalenza che si stima attorno al 25% ^[126]. La presenza, nella popolazione obesa, supera anche il 70% e nei soggetti candidabili alla chirurgia bariatrica raggiunge l'84-96% ^[127]. Numerose evidenze affermano che la NAFLD sia un'espressione fisiopatologico-clinica della sindrome metabolica, i cui elementi rimangono i fattori di rischio più forti per lo sviluppo della suddetta epatopatia ^[125]. Come dimostrato da Hossain N. et al. ^[128] la NAFLD risulta quindi prevalente e progressiva in presenza di un quadro di insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2. La NAFLD viene inoltre associata ad un aumento della mortalità complessiva. In un altro studio, condotto da Adams A.L. et al. ^[129], hanno confrontato 420 pazienti con diagnosi di NAFLD con soggetti della popolazione generale di pari età e sesso, riscontrando un aumento della mortalità complessiva, in particolare per cause cardiovascolari e neoplastiche (non epatocitarie).

2.4.7 Osteoartrosi

L'obesità risulta collegata ad una incidenza maggiore di artrosi ^[28,71], e va inoltre ad aggravare il dolore articolare e quindi la disabilità funzionale. Come dimostrato da Reyes C. et al. ^[130] essa va a coinvolgere le articolazioni sottoposte a maggior carico, come le ginocchia e le caviglie. È stato inoltre dimostrato un effetto dose-risposta del BMI sul rischio di artrosi: passando da una condizione di sovrappeso

ad una di obesità di II grado, il rischio di sviluppo di gonartrosi cresce da 2 a 4,7 volte. Questo si può spiegare attraverso l'effetto meccanico di carico aumentato al quale la cartilagine articolare è sottoposta.

L'obesità è associata inoltre ad un aumentato rischio di sviluppo di artrosi della mano [88,130]; essendo articolazioni sottoposte a un carico minore, questo fenomeno ci suggerisce una partecipazione metabolica alla degenerazione articolare [131].

Come già visto nei capitoli precedenti, il calo ponderale è correlato a un miglioramento. In questo caso sia riferito al dolore che alla disabilità in soggetti con gonartrosi. Come esempio possiamo citare il trial clinico randomizzato IDEA [132], il quale ha mostrato come, in 399 pazienti sovrappeso/obesi con artrosi del ginocchio, un calo ponderale superiore al 10% ottenuto attraverso l'associazione di esercizio fisico e dieta per 18 mesi ha dimostrato una migliore efficacia sul controllo del dolore e sulla mobilità a confronto di quanto ottenuto solo con la dieta o solo con l'esercizio fisico.

2.4.8 Complicanze infettive

L'obesità è anche associata ad alterazioni della risposta immunitaria agli agenti patogeni. Questo è di vitale importanza, anche a causa delle recenti e frequenti pandemie di vari agenti patogeni come il virus dell'influenza e il più recente Sars-Covid2. Infatti, durante la pandemia di influenza H1N1 mondiale del 2009, gli individui obesi presentavano un aumentato rischio di morbilità e mortalità, così come con la tuttora odierna pandemia di Sars-covid2. I meccanismi collegati a tali rischi maggiori sembrano essere difetti nei linfociti T CD8+ inclusa un'alterata memoria della risposta delle cellule T [133,134], ridotta guarigione delle ferite polmonari [135] e un aumento delle concentrazioni di leptina [136]. L'obesità causerebbe difetti centrali nello sviluppo delle cellule T che comporterebbero poi una ridotta produzione di cellule T naive da parte del timo: ciò porterebbe infine, ad una ridotta diversità dei recettori dei linfociti T, ed una conseguente ridotta sorveglianza immunitaria [137]. Inoltre, anche la risposta ai vaccini è compromessa

dall'obesità, così come l'immunità eterologa ^[138], limitando così la protezione fornita dai vaccini.

L'età avanzata, alcune comorbilità (diabete, obesità, CVD e malattia renale cronica) e il sesso sono fortemente associati alla gravità e alla mortalità di COVID-19 ^[139-141]. Si ipotizza che questi fattori e condizioni di rischio portino a interazioni tissutali e cellulari con sindrome respiratoria acuta e grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) - l'agente eziologico di COVID-19 - che contribuisce notevolmente alla generazione di una tempesta citochinica, caratteristica anche di malattie più gravi ^[140]. Ci sono ampie prove per dimostrare che l'obesità, valutata in base al BMI, è associata ad un aumento della mortalità e ad una maggiore probabilità di necessità di ventilazione meccanica ^[142,143]. Sono stati riportati studi di coorte basati sulla popolazione, dove si è osservato un aumento della mortalità nei pazienti, affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2, che sviluppano COVID-19 e l'età aumenta questo rischio in quelli con entrambi i tipi di diabete ^[144,145]. L'aumento della mortalità correlata a COVID-19 nelle persone con diabete è stato anche associato a BMI, complicanze cardiovascolari e renali.

Al di fuori del contesto di una pandemia, le disparità esistenti nella prevalenza del diabete di tipo 2 e dell'obesità presenti nei risultati, sia per i giovani che per gli adulti, dovrebbero destare preoccupazioni significative. Infatti, l'obesità, le patologie correlate all'obesità, il diabete di tipo 2 e le loro comorbilità risultano associate ad un incremento notevole nella gravità del COVID-19 e possono aumentare le ospedalizzazioni e la mortalità di oltre 2 volte ^[139,146].

2.4.9 Stigma dell'obesità

Nonostante il procedere nella comprensione dei meccanismi patogenetici e fisiopatologici, che determinano e favoriscono il mantenimento dell'eccesso ponderale a lungo termine, risulta ancora evidente come ogni soggetto, attraverso scelte comportamentali e stile di vita, possa riuscire a controllare il proprio peso ^[147]. Da qui si può dedurre come l'obesità sia una conseguenza di comportamenti inadeguati, e che essa risulti reversibile attraverso la conduzione di uno stile di vita

più sano. Se ciò non si concretizza, il soggetto affetto da obesità viene stigmatizzato come dotato di scarsa volontà personale. Questa visione non è supportata da evidenze scientifiche, al contrario, i meccanismi biologici che causano l'incremento ponderale, né limitano il calo e favoriscono la ripresa di peso sono sempre più noti [148]. Risulta tuttavia inevitabile uno stigma sociale, che si esprime ad ogni livello, ovvero scolastico, sul luogo lavorativo, sui mass e social media [28,71,147,148]. Come se non bastasse il soggetto obeso stesso tende ad auto-giudicarsi in maniera negativa, portando lo stigma ad un livello personale [147]. Questo processo di stigmatizzazione, può presentare delle conseguenze, si è infatti dimostrato un fattore di rischio per depressione, ansia, stress, scarsa autostima, abuso di sostanze, nonché per aumento dell'introito calorico, scarsa attività fisica e sedentarietà [147]. Fattori che vanno quindi a favorire la ripresa ponderale. La stigmatizzazione dell'obesità non è presente solo a livello sociale bensì anche a livello clinico. Per esempio, in Italia, i pazienti affetti non beneficiano di esenzioni e sono quindi tenuti a pagare a prezzo intero i farmaci antiobesità, l'accesso alla chirurgia bariatrica risulta differente tra le regioni, si possono notare accessi limitati ai programmi per la modifica dello stile di vita, proposti dal SSN, e a quelli di terapia cognitivo comportamentale.

2.5 Terapia

Sia in Europa ^[6] che in Italia ^[149], sono state sviluppate molteplici linee guida e protocolli di cura per guidare al trattamento dell'obesità, che indicano come possibili trattamenti la modifica dello stile di vita, punto essenziale della terapia dell'obesità, la farmacoterapia e il trattamento di chirurgia bariatrica ^[6,149,150]. Oltre a ciò, il trattamento di tale patologia include anche la gestione delle possibili complicanze dell'obesità, mirate ad un miglioramento della qualità della vita ^[6].

È necessario che il paziente comprenda quale sia la finalità del trattamento, ovvero un calo ponderale realistico e mantenibile nel tempo, cercando di evitare di riprendere peso, e, visto e considerato, che l'obesità risulta essere una patologia cronica e recidivante ^[28], la terapia dovrebbe essere portata avanti a vita ^[6].

Il calo del peso presenta numerosi vantaggi, tra i quali la riduzione delle numerose complicanze che diminuiscono la qualità della vita e ad una minore mortalità rispetto al non perdere peso ^[62,63]; sono infatti numerosi gli studi che hanno dimostrato una correlazione tra la diminuzione ponderale e una diminuita morbilità e mortalità.

Pur non essendoci trials clinici che valutino in maniera specifica il rapporto tra il calo ponderale e la riduzione della mortalità, vi sono evidenze derivanti da studi osservazionali che fanno riferimento a tale fenomeno, questo è particolarmente evidente nella chirurgia bariatrica ^[151-154]. Per quanto riguarda la relazione tra calo ponderale e miglioramento delle complicanze dell'obesità sono presenti numerose evidenze. Nel trial clinico Diabetes Prevention Program (DPP), con studio di follow up decennale sulla popolazione, ha dimostrato come attraverso un metodo di lifestyle intervention si vada a ridurre il rischio di avanzamento del prediabete a diabete di tipo 2, conseguendo inoltre un calo ponderale pari a circa il 7%, riduzione del rischio che risultava superiore sia al trattamento con metformina (850 mg bid) che al Placebo.

È inoltre noto che una delle conseguenze del calo ponderale sia il beneficio sul controllo pressorio ^[155,156], sul profilo lipidico ^[156] e sul rischio di eventi cardiovascolari ^[157].

In generale, una perdita di peso del 5-15% dal baseline ottenuto nei primi sei mesi è realistico e in grado di regalare numerosi benefici ^[6].

È importante far presente come la terapia di modifica dello stile di vita sia sempre e comunque raccomandata, a prescindere da eventuali provvedimenti terapeutici scelti ^[6]. Difatti, le linee guida della EASO (European Association for the study of Obesity) ^[6] consigliano:

- per i pazienti con sovrappeso ma senza complicanze dell'obesità, di stabilire come obiettivo principale di prevenire un ulteriore incremento ponderale attraverso la modifica dello stile di vita. In caso siano presenti complicanze, può essere considerata la somministrazione di un farmaco antiobesità.
- per i pazienti con obesità di primo grado di iniziare la terapia di modifica dello stile di vita, la quale può risultare sufficiente nei pazienti con normale circonferenza addominale., mentre in presenza di valori elevati della stessa, va presa in considerazione l'associazione con la terapia farmacologica, così come per l'obesità di secondo grado non complicata.

per i pazienti con obesità di primo grado complicata da diabete mellito di tipo 2, obesità di secondo grado complicata e obesità di terzo grado si consiglia, oltre alla fondamentale terapia di modifica dello stile di vita, viene considerando sin dal livello iniziale l'intervento del trattamento farmacologico e specialmente la chirurgia bariatrica.

2.5.1 Lifestyle Changes

Ad ogni paziente obeso dovrebbe essere proposto la modifica dello stile di vita, a prescindere da altri interventi terapeutici sia farmacologici che chirurgici, i quali possono essere avviati successivamente ^[6,149,158].

La terapia della modifica dello stile di vita è basata sulla modifica delle abitudini alimentari, sull'attività fisica e comportamentale, il cui fine è ottenere un bilancio energetico negativo a breve termine, e altresì quello di ottenere uno stile di vita più sano a lungo termine ^[159]. Nel diabetes prevention program (DPP) ^[160] sono stati randomizzati più di 3000 individui, i quali presentavano pre-diabete, in tre gruppi:

un gruppo sottoposto a placebo, uno sottoposto a terapia con metformina e l'ultimo sottoposto al *lifestyle intervention* con l'obiettivo di un calo ponderale almeno del 7% attraverso una dieta ipocalorica a basso contenuto di grassi, 150 minuti di attività fisica a settimana e terapia comportamentale. È stato quindi dimostrato come il trattamento attraverso LI risultasse superiore sia al placebo che alla Metformina nella prevenzione del diabete mellito.

Per quanto riguarda l'approccio dietetico, risulta necessario somministrare dei consigli generali al fine di promuovere uno stile alimentare sano ^[6], consigliando di escludere cibi e bevande ad alta densità energetica, di diminuire le dimensioni delle porzioni degli spuntini intermediali. Consigli dietetici specifici potrebbero necessitare una consulenza dietistica, va inoltre puntualizzato come l'entità della restrizione calorica debba essere individualizzata e quindi basata sulle abitudini nutrizionali, sul livello di attività fisica e sulle comorbidità del paziente ^[6]. Generalmente, ad avere un peso maggiore nel determinare il successo della dieta risulta essere l'aderenza alla dieta intrapresa piuttosto che la tipologia del programma dietetico scelto ^[161]. Tuttavia, un'eccezione è rappresentata dalla dieta mediterranea, difatti in una metanalisi ^[162] di nove studi per un totale di 1178 pazienti diabetici di tipo 2 è stato evidenziato come tale proposta dietetica risultasse in un maggior calo ponderale, un miglior controllo glicemico e pressorio, una riduzione più alta del colesterolo totale e dei trigliceridi e un aumento di HDL-C.

L'esercizio fisico è la seconda componente del LI, in quanto permette di aumentare il dispendio energetico ed è quindi correlato alla riduzione delle entrate energetiche ottenuto con il regime dietetico. È stato dimostrato come l'attività fisica aerobica e di resistenza muscolare attraverso allenamento con i sovraccarichi nel soggetto obeso con età >65 anni in terapia dietetica, diminuisse la perdita di massa magra e di migliorasse lo stato funzionale ^[163]. Si è inoltre riscontrato come l'associazione tra esercizio fisico e dieta determinassero un maggiore calo ponderale rispetto al solo approccio dietetico o alla sola attività fisica ^[163]. L'esercizio fisico deve essere prescritto in base alle capacità e allo stato di salute del soggetto, e deve essere aumentato gradualmente puntando ad almeno 150 minuti a settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata, combinati con tre sessioni a settimana di esercizi con sovraccarichi per incrementare la forza muscolare ^[6].

2.5.2 Farmacoterapia

Il trattamento farmacologico dell'obesità è il secondo step terapeutico e va considerato come una parte del programma globale di gestione della malattia [6,149,150,158].

La somministrazione della terapia farmacologica è indicata in caso di:

- BMI ≥ 27 in presenza di complicanze dell'obesità
- BMI > 30 , anche in assenza di complicanze

In Europa e in Italia i principi attivi approvati dall'EMA sono solo 3: orlistat, liraglutide e naltrexone/bupropione.

La scelta di intraprendere una terapia farmacologica, e il tipo di farmaco da utilizzare, deve essere individualizzata sulla base del rapporto rischio/beneficio del singolo paziente [149,158]. Una volta iniziato il trattamento, il paziente deve essere seguito nel corso del tempo. Nel caso non si ottenesse un calo ponderale soddisfacente a tre quattro mesi dall'inizio della terapia (5 % del peso iniziale, 3% nel soggetto obeso diabetico), si dovrebbe quindi considerare la sospensione del farmaco, in modo da proseguire la terapia solo nei responders e massimizzare il rapporto rischio beneficio [6,149,158].

Liraglutide

La liraglutide è un analogo del GLP1 umano, la differenza principale si presenta sulla durata maggiore dell'emivita farmaco 10-14 ore circa, e sul fatto che è in grado di superare la barriera emato-encefalica [164] distribuendosi così al SNC e avendo quindi accesso alle aree deputate alla regolazione della fame. In merito al meccanismo d'azione del farmaco, va ricordato che il GLP fisiologicamente va a stimolare la secrezione insulina glucosio-dipendente e la crescita delle beta-cellule pancreatiche, inibisce la secrezione del glucagone, inibisce l'apoptosi, rallenta lo svuotamento gastrico e ha effetto anoressigeno diretto a livello ipotalamico [36,38]. È proprio quest'ultimo l'effetto che si ritiene sia alla base del calo ponderale determinato dalla liraglutide. Essa agisce direttamente sui neuroni ipotalamici del

nucleo arcuato (NA) e presenta un ruolo chiave nella regolazione dell'appetito [165,166].

La liraglutide è stata prodotta e poi approvata in primo luogo per il trattamento del diabete tipo 2, a un dosaggio di 1,2-1,8 mg al giorno. L'efficacia del farmaco è stata inizialmente dimostrata nel programma di trials clinici randomizzati controllati di Fase III *liraglutide effect and action in diabetes* (LEAD). I vari studi condotti all'interno del programma hanno evidenziato un effetto di calo ponderale significativo associato all'uso del farmaco, oltre ad un miglior controllo glicemico [167,168].

A seguito del LEAD sono stati effettuati quattro Trial clinici randomizzati controllati con Placebo e in doppio cieco del programma SCALE (Satiety And Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence In Non Diabetic And Diabetic Subject). Nel nello SCALE obesity and the pre-diabetes ¹⁶⁹, liraglutide a 3 mg/die ha dimostrato a 56 settimane un calo ponderale medio dell'8% contro il placebo 2,6+-5,7%, il 63,2% dei pazienti ha inoltre raggiunto almeno il 5% di calo ponderale a confronto del 27,1% dei pazienti trattati con Placebo. Lo SCALE diabetes ^[170], condotto su soggetti diabetici e sovrappeso/obesi, con liraglutide 3.0 mg si è registrato un calo ponderale medio del 5,9% in confronto al 2% del Placebo. Nello SCALE maintenance ^[171], lo schema prevedeva che i soggetti arruolati nello studio seguissero un periodo di 12 settimane di dieta a basso introito calorico ed esercizio fisico prima di essere randomizzati al gruppo Placebo o liraglutide 3.0 mg. Al termine delle 56 settimane di trattamento, il gruppo di trattamento farmacologico aveva mantenuto il calo ponderale ottenuto precedentemente, e aveva ulteriormente incrementato la perdita in confronto al gruppo Placebo. Gli effetti indesiderati più comuni associati a trattamento con liraglutide (nel contesto degli Studi SCALE) ^[169-172] risultano essere di natura gastrointestinale specie nausea, vomito, diarrea, stipsi e dispepsia. Solitamente gli effetti risultano lievi e di breve durata, per limitarne gli effetti indesiderati e migliorare la compliance terapeutica, è consigliato di incrementare gradualmente il dosaggio del farmaco partendo da 0.6 mg/die e aumentando settimanalmente di 0,6 MG fino a raggiungere di 3.0 mg. Liraglutide è controindicata ^[173] in caso di familiarità positiva per carcinoma midollare, della

tiroide o MEN2, in caso di allergia al farmaco o agli eccipienti e in corso di gravidanza.

Naltrexone/bupropione

Naltrexone/bupropione (NB) è una combinazione di due farmaci ad azione centrale. Il bupropione agisce da inibitore del re-uptake di dopamina e noradrenalina utilizzato nel trattamento della depressione e del tabagismo. Il naltrexone, è un antagonista del recettore μ degli oppioidi già utilizzato nel trattamento della dipendenza da alcol e oppioidi ^[174]. Si è riscontrato come questi due principi attivi combinati inducano un calo ponderale maggiore di quello ottenuto singolarmente, suggerendo pertanto un'azione sinergica ^[175].

Lo sviluppo di NB è basato sui meccanismi fisiopatologici dell'obesità relativi sia al bilancio dei segnali di fame-sazietà a livello ipotalmico, sia al sistema della ricompensa che influenza il craving per i cibi. Nonostante il meccanismo d'azione non sia ancora completamente chiaro, si ritiene che vi sia un duplice target farmacologico:

- Il sistema melanocortinico ipotalamico agisce inibendo il recettore μ da cui deriva la soppressione del feedback negativo sui neuroni POMC
- Il circuito mesolimbico della ricompensa dove la somministrazione a livello dell'area tegmentale ventrale di NB determina una riduzione significativa dell'introito alimentare

L'efficacia della combinazione NB è stata valutata nel programma di trials denominato COR, dove si è riscontrato un maggior calo ponderale associando NB con un programma di modifica dello stile di vita. Si è inoltre dimostrato un miglioramento dei parametri metabolici, dei fattori di rischio cardiovascolari, nonché una diminuzione dell'emoglobina glicata nei soggetti diabetici di tipo 2.

Gli effetti collaterali riportati più comuni sono nausea, cefalea, stipsi, vomito e vertigini ^[176-180]. Per limitare soprattutto gli effetti indesiderati gastrointestinali, che sono comunque di transizione, si raccomanda di aumentare gradualmente il dosaggio, cominciando con una compressa (4 mg di Naltrexone e 90 mg di

bupropione) al giorno per la prima settimana e di aumentare di una compressa settimanalmente fino a raggiungere la dose massima di 4 compresse al giorno.

2.5.3 Chirurgia Bariatrica

Le indicazioni alla chirurgia bariatrica seguita in Italia sono quelle formulate dalla Società Italiana di Chirurgia dell'obesità e delle malattie metaboliche. L'intervento chirurgico può essere preso in considerazione in caso di ^[149,181]:

- BMI > 40 kg/m², o BMI > 35 kg/m², in presenza di complicanze dell'obesità
- Pazienti adulti (18-60 anni)
- Obesità di durata > di 5 anni
- Fallimento dei precedenti tentativi di perdita di peso e/o di mantenere il calo ponderale perso precedentemente con tecniche non chirurgiche
- Disponibilità a seguire un follow up post-operatorio prolungato

La Consensus Conference del NIH del 1991 ha assegnato i criteri di esclusione, che quindi sconsigliano l'intervento chirurgico ^[149,181,182]:

- Periodo senza alcun trattamento medico
- Aspettativa di vita ridotta
- Incapacità di aderire al follow up prolungato
- Alcolismo e tossicodipendenza attive
- Patologia psichiatrica maggiore
- Incapacità del paziente di prendersi cura sé in assenza di un aiuto sociale e familiare

Ad oggi la chirurgia bariatrica può essere presa in considerazione anche nel paziente con età > 60 anni, ovviamente dopo un'analisi approfondita del rapporto rischi/benefici, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita e l'autonomia funzionale, assolute priorità nel paziente anziano ^[149,181].

Nello studio *Swedish Obesity Subject Study* è stati comparati gli esiti di circa duemila pazienti trattati con chirurgia bariatrica con quello di altri duemila soggetti sottoposti solo alla modifica dello stile di vita. I pazienti sottoposti all'intervento presentavano un calo ponderale medio del 16% circa dopo 10 anni dall'operazione, in confronto ai soggetti con la sola modifica dello stile di vita che presentavano invece un incremento ponderale medio dell'1% circa rispetto al peso iniziale.

Questo calo ponderale mantenuto a lungo termine risulta inoltre collegato ad una significativa riduzione delle complicanze derivate dall'obesità, si è dimostrata una spiccata prevenzione dei nuovi casi di diabete, un'alta percentuale di attenuazione diabetica, miglior controllo pressorio, una riduzione dei trigliceridi e incremento delle HDL-C^[183]. Dallo studio è risultato inoltre come la chirurgia bariatrica induca una diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari e una riduzione dell'incidenza dei nuovi casi di neoplasia, in particolare nella popolazione femminile rispetto a quella maschile¹⁸⁴. Infine, a distanza di 16 anni, è stata riscontrata una diminuzione della mortalità complessiva del 30% circa rispetto al gruppo controllo^[185,186], questa riduzione della mortalità associata alla chirurgia bariatrica è stata confermata anche in altri studi retrospettivi e da una metanalisi^[187-189].

Per quanto riguarda la remissione diabetica, ovvero la normalizzazione della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata, dopo un anno dell'intervento chirurgico^[181] è stato eseguito un trial randomizzato condotto in pazienti con diabete di tipo 2 con follow up di 2 anni^[190], il quale ha mostrato una remissione diabetica del 75% dei pazienti trattati con RYBG e del 95% dei soggetti sottoposti a di versione bilio-pancreatica. Nel gruppo sottoposto terapia medica non si sono rilevati casi di remissione del diabete^[190]. Sono state pertanto riconosciuti gli effetti metabolici rilevanti ottenuti attraverso le procedure di chirurgia bariatrica nel paziente con obesità grave e diabete mellito di tipo 2^[183,187,190-192], nonostante il significativo indice di recidiva dell'iperglicemia diabetica a lungo termine^[191]. Si è quindi studiata l'applicazione chirurgica anche nello obeso di prima classe e nei soggetti sovrappeso con diabete di tipo 2. Reyes et al^[193] ha condotto una metanalisi che ha evidenziato come l'approccio chirurgico induca buoni risultati a breve e

medio termine per quanto riguarda la remissione diabetica nei pazienti obesi di prima classe, rispetto a quelli sovrappeso. Le evidenze scientifiche ad oggi presenti non risultano ancora sufficienti a consigliare la chirurgia bariatrica nei pazienti obesi di classe prima, appare però ragionevole prendere in considerazione la possibilità di utilizzarla con i suddetti pazienti in presenza di complicanze rilevanti già descritte nei capitoli precedenti ^[181,186,194].

I principali interventi di chirurgia bariatrica possono essere:

- interventi restrittivi, che limitano in maniera meccanica la quantità di cibo assimilabile
- interventi malassorbitivi che limitano l'assorbimento dei nutrienti
- interventi misti in cui ritroviamo entrambi i meccanismi.

Tutti gli interventi sono eseguibili attraverso laparoscopia, metodo di prima scelta in quanto più vantaggioso rispetto a quello laparotomico per via del decorso post-operatorio più breve per le minori complicanze ^[149,181]. Ad oggi gli interventi più utilizzati a livello nazionale e internazionale ^[181] sono il bypass gastrico, la sleeve gastrectomy, il Bendaggio gastrico e la diversione bilio-pancreatica.

2.6 Relazione tra Obesità e infiammazione

L'obesità e la sindrome metabolica rappresentano un problema di salute globale, in particolare a causa delle comorbilità associate. L'obesità è un fattore di rischio indipendente per molte malattie sistemiche, tra cui diabete, cirrosi epatica e malattia renale cronica (CKD) ^[195,196]. Il metabolismo è strettamente legato al sistema immunitario, e l'infiammazione sistemica, cronica, di basso grado e non risolutiva, è considerata una forza trainante nelle patologie correlate all'obesità. Prolungati ed eccessivi periodi di sovraccarico di nutrienti sfociano nell'attivazione cronica del sistema immunitario e sono associati ad infiammazione ^[197]. Oltre all'infiammazione sistemica di basso grado, l'obesità è associata ad una significativa infiammazione adiposa ^[197,198]. I processi di avvio per l'infiammazione del tessuto adiposo non sono del tutto compresi, ma l'ipossia a causa dell'ipertrofia adiposa e lo switch fenotipico dei macrofagi (MF) da M2 antinfiammatorio a M1 pro-infiammatorio, probabilmente giocano ruoli critici ^[199,200].

L'obesità è un grado di adiposità che provoca una compromissione della normale funzione motoria e/o metabolica. Potremmo definirlo uno stato che include (ma non si limita a) una deregolamentazione di adipochine e altri prodotti degli adipociti, un aumento dell'infiammazione nel tessuto adiposo e in altri organi, che implica il reclutamento di macrofagi e altre cellule immunitarie, e che alla fine porta a un accumulo di lipidi nel tessuto non adiposo, formando quindi tessuto adiposo ectopico ^[201].

2.6.1 SI e Reazione infiammatoria

L'infiammazione è progettata per limitare le invasioni e lesioni causate da un infortunio, è un processo che è stato essenziale per la sopravvivenza dell'*Homo sapiens* in assenza di farmaci come gli antibiotici. Recentemente, è stato scoperto che l'inizio e la conclusione di un'infiammazione sono dei processi autolimitanti e controllati del sistema immunitario (SI). Il processo di risoluzione dell'infiammazione è stato definito da Serhan come Resoleomica ^[202]. I nostri geni e la nostra fisiologia, sono ancora quasi identici a quelli dei

nostri antenati di 100.000 anni fa, ma oggi operano in un ambiente che è completamente diverso da quello per cui loro sono stati progettati: siamo infatti sottoposti a una quantità minore di attività fisica, una peggiore qualità del cibo (vedi Western Diet), un aumento dello stress psico-emotivo e delle informazioni alle quali siamo sottoposti, e ciò porta ad un incremento dell'attivazione del SI, e dello stato di stress del SN simpatico/parasimpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surreni^[203]. Sembrerebbe infatti, che nei soggetti che hanno adottato una "western lifestyle" la risposta infiammatoria non si conclude a causa di un esordio iniziale eccessivo o subnormale dell'infiammazione^[204].

Resoleomica è il termine utilizzato per descrivere un processo autolimitante dell'infiammazione, eseguito e controllato dal sistema immunitario innato (IIS) e regolato dal sistema nervoso simpatico (SNS) e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Questo processo controlla l'infiammazione mediante metaboliti prodotti dall'acido arachidonico (AA), acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesenoico (DHA). La resoleomica opera localmente, quando i PMN sono attratti dall'aumento delle citochine pro-infiammatorie e di eicosanoidi durante un'invasione microbica, una ferita o lesioni chimiche. La funzione è quella di limitare la risposta infiammatoria.

Il processo locale può essere diviso in tre fasi:

1. Initiation phase: I PMN generano LTB₄ e PGE₂ dal precursore AA con l'uso della lipossigenasi-5 (LOX-5) e ciclo-ossigenasi 2 (COX-2). Entrambi gli eicosanoidi incrementano l'infiammazione, essendo LTB₄ il composto chemotossico più forte per i neutrofili citotossici. PGE₂ e/o PGD₂, sebbene inizialmente pro-infiammatori, determinano il passaggio alla fase successiva, ovvero, la risoluzione dell'infiammazione.

2. Resolution phase: Quando il livello PGE₂ e/o PGD₂ è uguale al livello di LTB₄, i PMN attivano il passaggio dalla produzione di eicosanoidi proinfiammatori a quella di eicosanoidi antinfiammatori limitando la produzione di LOX-5. Questo switch è responsabile della produzione di lipossine antinfiammatorie (LXs) da AA attraverso l'attivazione della lipossigenasi-12 (LOX 12), della lipossigenasi-15 (LOX-15) e della COX-2

acetilata [205,206]. Altri metaboliti risolutivi che supportano le LX sono le resolvine, (neuro)protectine e maresine prodotte rispettivamente da EPA e DHA [207,208]. Un secondo sostanziale aumento dell'attività della COX-2 produrrà PG antinfiammatori.

3. Termination phase: tale fase è determinata da un Segnale di Stop, che avviene quando vi sono sufficienti citochine antinfiammatorie, come le lipossine (LXs), che sono in grado di inibire l'infiltrazione locale da parte dei PMN e le cellule citotossiche del SI, favorendo la fagocitosi di detriti cellulari di macrofagi, e in tal modo ostacolano l'accumulo di NF-kB e AP-1 (activator protein 1), entrambi fattori di trascrizione pro-infiammatori.

A livello sistemico invece, durante la risposta allo stress, si ha un meccanismo a due onde: inizialmente, si ha l'attivazione dell'asse SAM (simpatico-adrenergico-medulla) che porta ad un aumento dell'escrezione della Noraepinefrina da parte del Locus Coeruleus, e causa infine la stimolazione delle ghiandole surrenali con aumento della liberazione di catecolamine, che attivano e inducono la proliferazione delle cellule del SI. In seguito a ciò, NF-kB causa l'aumento delle citochine pro-infiammatorie, come IL1- β , IL-6 e TNF- α . Si osserva inoltre che, così com'è stato dimostrato che la NE attiva l'inizio dell'infiammazione, si è anche osservato che nel lungo periodo induce invece un'inibizione dello stesso SI.

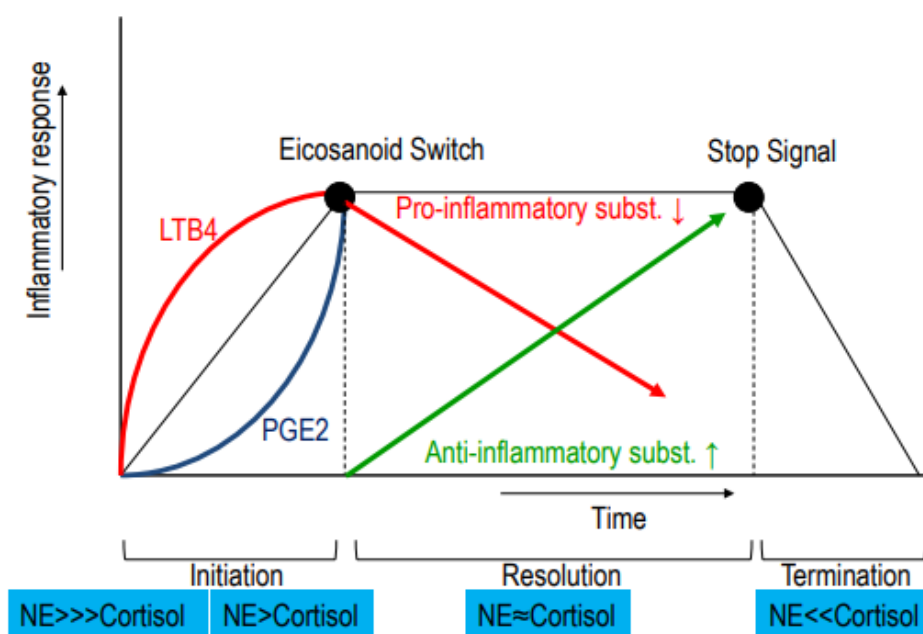
La seconda ondata della reazione allo stress sistemico corrisponde all'attivazione dell'asse HPA, con i glucocorticoidi (GC) come prodotto finale. Il cortisolo è capace di inibire l'SI attraverso la stimolazione del fattore inibente kappa B (IkB) [209,210]. Il Cortisolo è quindi un regolatore della risposta del SI, e può guidare l'infiammazione in fase di risoluzione, solo quando quest'ultimo "prevale" sull'effetto della NE sulla segnalazione NF-kB attraverso la riduzione della trascrizione dei geni pro-infiammatori sensibili a NF-kB, risultante nella finalizzazione della risposta infiammatoria.

Questo effetto di "terminazione" del cortisolo è normalmente supportato da una risposta antinfiammatoria compensatoria attraverso l'attivazione dell'ansa

antinfiammatoria vagale ^[211]. La risultante produzione di ACh inibisce li SI attraverso il recettore alfa-7-nicotina-acetilcolinergico.

I risultati di studi recenti evidenziano la possibilità che non sia riuscita la risoluzione dell'infiammazione può essere alla base della patogenesi di malattie infiammatorie croniche, come nella sindrome metabolica e nel diabete ^[212]

Phases of Inflammation and Stress Axes



Fasi dell'infiammazione e ruolo degli assi centrali ^[203]: L'infiammazione è un processo controllato con una fase di inizio, risoluzione e terminazione. Dopo invasione microbica, lesione o danno chimico, la fase di iniziazione inizia con la produzione di mediatori pro-infiammatori come LTB4 e PG2. Questi mediatori aumentano infiammazione fino a quando si verifica l'Eicosanoid Switch, ovvero quando il livello di PGE2 è uguale al livello LTB4. Si entra nella fase di risoluzione, innescando la generazione di mediatori antinfiammatori come LK, resolvine, protectine, maresine, PGD2 e PGF2a. Quando il livello totale dei mediatori antinfiammatori supera il livello di LTB4 si attiva il segnale di stop. Questo è l'ultima fase, l'infiammazione sarà terminata ripulendo l'area interessata. Gli ormoni dello stress prodotti dagli assi dello stress sistemico hanno a effetto diretto sulle fasi infiammatorie. Un'invasione microbica, una lesione o una lesione invia un allarme nel corpo, innescando lo stress sistemico sistema che produce NE come risposta e sintonizza il sistema all'insulina e alla resistenza al cortisolo. Il segnale di arresto richiede un livello basso livello di NE e sensibilità normalizzata al cortisolo. Si entra nella fase di terminazione quando gli assi di sollecitazione sono spenti.

2.6.2 Infiammazione Cronica di Basso Grado

Questa forma di infiammazione classica è in genere una risposta a breve termine ad infezioni e lesioni, volta a rimuovere lo stimolo infettivo e consentire la riparazione del tessuto danneggiato, con conseguente guarigione e ritorno all'omeostasi. Tuttavia, nel 1993, i ricercatori hanno scoperto un diverso tipo di prolungata, risposta infiammatoria disregolata e disadattativa associata all'obesità, e hanno suggerito che potrebbe spiegare gli effetti patogeni dati dall'eccessivo aumento di peso ^[213]. La “Metafiammazione” ^[214], come fu poi chiamata per via del suo legame con il sistema metabolico, differisce dall'infiammazione classica in quanto:

- 1) è di basso grado, causando solo un piccolo aumento dei marcatori del sistema immunitario (cioè, un aumento da 4 a 6 volte rispetto a un aumento di diverse centinaia di volte);
- 2) è persistente e risulta in cronico, piuttosto che in acuto;
- 3) ha effetti sistemici piuttosto che locali;
- 4) ha antigeni meno evidenti rispetto agli agenti infettivi, e sono stati indicati come “induttori” o “antropogeni”;
- 5) sembra perpetuarsi, piuttosto che risolvere la malattia;
- 6) è associato a un tasso metabolico ridotto, piuttosto che aumentato.

2.6.3 Induttori della Metainfiammazione

Tale "infiammazione cronica di basso grado", è quindi innescata da diversi induttori, tra cui l'eccesso di nutrienti e surplus energetico, ma utilizza un insieme di molecole e percorsi di segnalazione uguali a quelle delle risposte infiammatorie all'infezione ^[215]. A differenza della risposta infiammatoria all'infezione, l'infiammazione nella malattia metabolica è orientata contro la regolazione endogena del metabolismo dei nutrienti e l'assunzione di nutrienti esogeni ^[214].

Le molecole e le vie immunitarie innate alterano il funzionamento degli organi che collaborano al riconoscimento, all'assorbimento e al metabolismo dell'energia in eccesso introdotta con l'alimentazione (Fig. 1). Vi è quindi una continua comunicazione e influenza tra i componenti del SI e quelli dediti alla gestione del metabolismo: questa interfaccia è ora denominata "immunometabolismo" [216–218]

Sulla base delle informazioni di cui sopra e di altri dati di riferimento, sembra plausibile affermare che aspetti e componenti della Dieta occidentale (vedi Western Diet), del moderno ambiente industrializzato e dei tipici stili di vita risultanti, costituiscono un pericolo cronico per il corpo, conducendo sia gli assi centrali SAM e HPA che il SI in uno stato di attività cronica, che per l'appunto sfocia nella già descritta metainfiammazione [203].

Diversi fattori dietetici influenzano l'attività del SI e la funzione di un'ampia gamma di ormoni, tra cui cortisolo, insulina e catecolamine. I cambiamenti drammatici nella composizione alimentare dalla rivoluzione agricola (circa 10.000 anni fa) e, in misura maggiore, dalla rivoluzione industriale (circa 200 anni fa), hanno trasformato l'assunzione di cibo in un "pericolo quotidiano comune" e quindi causa di continuo stress sistemico. Alcuni di questi cambiamenti includono:

- un aumento del Rapporto degli acidi grassi omega 6/omega 3,
- un elevato apporto di grassi saturi acidi (SFA) e carboidrati raffinati,
- l'introduzione di acidi grassi trans prodotti industrialmente,
- un apporto inferiore di vitamine D e K,
- un apporto squilibrato di antiossidanti,
- un elevato apporto di antinutrienti (es. lectine, saponine),
- un alterato apporto di fibre alimentari [219].

In particolare, i livelli di LA influenzano il processo infiammatorio in tre modi:

1. Aumento del rapporto acidi grassi omega 6/omega 3
2. Livello AA alterato
3. Aumenti di composti infiammatori, leucotossine (LK)

4. Aumento della formazione di ROS dovuta ai FFAs, che comportano la formazione del NLRP3 inflammosoma.

Nutrition and inflammation

INFLAMMATION	Working mechanism	Ratio ↑, LA ↑: -Lipoxins/resolvins/protectins ↓ -Pro-inflam. cytokines ↑ like IL6, TNFα, CRP -via P450 → leukotoxins /diols → ROS ↑, AP-1 ↑ -Cell wall EPA, DHA ↓ -Desaturase/elongase ↓	Hypoglycaemia, stress via SAM /HPA ↑ ↑ Low grade inflammation Immune suppression Hyperinsulinemia - Androgens ↑, IGF ↑ GH ↓, IL-6 ↑ etc Empty calories	Body fat (VAT,SAT) ↑ Insulin resistance ↑ ROS ↑ IL6 ↑ CRP ↑ Leptin ↑ Resistin ↑	Bind to gut, gut permeability ↑ -IMS activation -Low grade inflammation -Auto-immune diseases, via molecular mimicry
	Nutrition	Vegetable oils (not olive,cocos, cocoa) Margarine, Dairy, Cereals, Meat (not wild) Nuts: peanuts, cashew	Refined carbs (bread,potatoes, rice, etc) Sugar (sweeties, cookies)	High calorie diet: Calorie intake > Energy expenditure	Harmful Saponins (legumes, cereals, soy, tomatoes, etc) Lectins (cereals, legumes) Gliadin (gluten)
RESOLUTION	Factors	Ratio Ω6:Ω3	Glycemic index/load	Calories	Anti-nutrients
	Nutrition	Fish Walnuts Flaxseed Chloroplast –green leaves vegetables	Slow carbs: vegetables, nuts GL ↓: fruit Fibers ↑	Low calorie diet: Calorie intake < Energy expenditure	Avoid harmful saponins, lectins and gliadin
	Working mechanism	Ratio ↓, ALA ↑: -Lipoxins/resolvins/protectins ↑ -Block pro-inflammatory cytokines production -Cell wall EPA, DHA ↑	-Regulation of blood sugar and insulin levels: Inflammation markers ↓ -Micro nutrients ↑	Body fat (VAT,SAT) ↓ Insulin resistance ↓ ROS ↓ IL6 ↓ CRP ↓ Leptin ↓ Resistin ↓	Repair gut, avoid intestin permeability: Foreign proteins in periphery ↓, IMS ↓

Fattori e meccanismi che inducono o inibiscono l'infiammazione: meccanismo dimostrativo di come diversi fattori nutrizionali possano indurre o inibire l'infiammazione. ²⁰³

Sembra esserci una correlazione tra un'abbondante assunzione di cibo ad alto indice glicemico e una maggiore suscettibilità allo sviluppo di infiammazione cronica, come è stato dimostrato da diversi gruppi di ricerca [220–222]. Le conseguenze di una dieta squilibrata a base di carboidrati sono complesse e multiple. I percorsi che portano a disturbi della normale infiammazione sono:

1. L'assunzione di cibo ad alto indice glicemico aumenta l'infiammazione marcatori
2. L'assunzione di cibo ad alto indice glicemico provoca iperglicemia e iperinsulinemia che porta a equilibri disturbati fattore di crescita dell'insulina-1 (IGF-1) e androgeni

3. L'assunzione cronica di cibo ad alto indice glicemico provoca ipoglicemia, che innesca gli assi centrali dello stress

4. Iperglicemia determina aumento dell'inflammation soprattutto in due vie: attraverso la glicazione non enzimatica di proteine e lipidi con produzione di AGEs che stimolano a loro volta i pattern recognition receptor RAGE che attivano NF-kB, e attraverso i ROS prodotti in eccesso tramite la via glicolitica che a loro volta attivano la formazione del NLRP3 inflammosoma che porta alla produzione di IL-1 β .

Evidence Level	Pro-Inflammatory ("Anthropogens")	Anti-Inflammatory (or Neutral)
Strong	Aging Exercise, too little (inactivity) Nutrition Excessive energy intake Fat intake Saturated Trans fatty acids High-fat diet Obesity/weight gain Particulate matter Smoking Sleep deprivation Stress/anxiety/depression/ "burnout"	Exercise/physical activity/fitness Intensive lifestyle change Nutrition Restricted energy intake Fish/fish oils Fruits/vegetables Nuts Weight loss
Moderate	Nutrition Fast food/Western-style diet High omega 6:omega 3 ratio Fiber (low intake) Fructose Glucose High-glucose/glycemic-index foods High glycemic load Glycemic status Air pollution Inequality/economic insecurity	Nutrition Alcohol (moderate intake) Capsaicin Cocoa/Chocolate (dark) Fiber (high intake) Garlic Grapes/raisins Herbs and spices Low omega 6:omega 3 ratio Mediterranean diet Olive oil Tea/green tea Vinegar Smoking cessation
Limited	Exercise, excessive Nutrition Starvation Alcohol (excessive/bingeing) Meat (domesticated) Sugar-sweetened drinks Endocrine disrupting chemicals Low perceived workplace fairness Sick building syndrome" Secondhand smoke Thermal comfort (eg, air conditioning) Low socioeconomic status	Nutrition Breast milk Dairy calcium Eggs Lean game meats Low-glycemic-index foods Monounsaturated fats Soy protein

^a Pro-inflammatory inducers are typically man-made, lifestyle- and/or environment-related and have been labeled *anthropogens* (10).

Induttori pro- e anti-infiammatori della metainfiammazione ²²³

L'importanza dell'influenza della dieta nella genesi dell'infiammazione cronica è stata sottolineata anche dallo studio "The Effects of Diet on Inflammation: Emphasis on the Metabolic Syndrome", condotto da Dario Giugliano et al., pubblicato nel Journal of the American College of Cardiology. In tale studio si conferma come la principale strategia dietetica nella riduzione del rischio CV includa un'adeguata assunzione di acidi grassi omega-3, la riduzione dei grassi saturi e trans, e il consumo di una dieta ricca di frutta, verdura, noci e cereali integrali e povera di grani raffinati. Ognuna di queste strategie può essere associata infatti ad una minore incidenza e genesi di infiammazione [223].

2.6.4 Il tessuto adiposo nel sano

Il tessuto adiposo è quindi, un organo multicellulare composto da adipociti, cellule endoteliali, cellule mesenchimali stromali (MSC) e immunitarie [212]. Collettivamente, questi tipi di cellule facilitano le funzioni associate al tessuto adiposo come organo endocrino, deposito di energia e attore principale nel metabolismo energetico. In larga misura, è costituito da adipociti, che sono comunemente indicati come depositi di grasso nel corpo [224].

I depositi di WAT, sia viscerali che sottocutanei, funzionano principalmente come siti di stoccaggio dei nutrienti e mobilitazione dei lipidi. Questi tessuti svolgono anche funzioni endocrine secernendo adipochine (leptina, adiponectina, resistina), lipochine (acido palmitoleico) e chemochine (CCL2) che sono coinvolti nella modulazione locale e sistemica dell'immunità e dell'omeostasi metabolica [225-228]. Mentre gli adipociti secernono molti di questi mediatori, cellule immunitarie e le MSCs producono più citochine [229-232].

Le cellule mieloidi sono le cellule immunitarie residenti più abbondanti nel tessuto adiposo. I macrofagi residenti nei tessuti derivano dal sacco vitellino e sono le prime cellule immunitarie a migrare nel tessuto adiposo, dove subiscono un'espansione locale [233,234]. Nel tessuto adiposo del soggetto magro, i macrofagi mostrano un fenotipo M2 attivato (CD206+CD301+CD11c-) e

promuovono la soppressione immunitaria. In condizioni omeostatiche, i macrofagi M2 mantengono il turnover degli adipociti, eliminando gli adipociti morti e i detriti attraverso la fagocitosi e l'attivazione lisosomiale, e influenzando (in modo restrittivo) la differenziazione dei progenitori degli adipociti [235]. La citochina IL-4, prodotta dagli eosinofili, preserva lo stato di attivazione alternativo di questi macrofagi, che a loro volta producono la citochina antinfiammatoria IL-10 e l'IL-1 decoy receptor per inibire il signalling mediato da IL-1 β [231]. L'adiponectina derivata dagli adipociti, che è abbondante nel tessuto adiposo magro, polarizza anche i macrofagi a un fenotipo M2 [236].

Anche le cellule dendritiche convenzionali, sia di tipo 1 che di tipo 2 (cDC1s e cDC2s) svolgono un ruolo antinfiammatorio producendo IL-10, e insieme ai macrofagi, contribuiscono a mantenere l'omeostasi del tessuto adiposo.

Il tessuto adiposo è anche ricco di cellule linfoidi innate (ILC), che sono una delle principali fonti di citochine di tipo 2. Le cellule linfoidi innate di gruppo 2 (ILC2) dominano il tessuto adiposo nel soggetto magro e svolgono un ruolo importante nel preservare l'ambiente TH2 regolando il reclutamento di eosinofili, che a loro volta mantengono i macrofagi M2 [237]. Le ILC2 dipendono dalla IL-33 e sono importanti produttori di citochine di tipo 2, quali la IL-5 e la IL-13, le quali, si pensa contribuiscano alla salute del tessuto adiposo [225,237-239]. Inoltre, sono numerose nel tessuto adiposo anche le cellule invariant natural killer T (NKT), che producono IL-4, IL-13 e IL-10 [240,241].

In uno stato magro, le cellule NKT preservano il fenotipo M2 dei macrofagi producendo IL-10 (in modo Nfil3-dipendente) e facilitano l'espansione delle cellule T regolatorie (Treg) producendo IL-2 [241].

I linfociti T regolatori (Treg) sono il sottogruppo antinfiammatorio principale delle cellule immunitarie adattative, presente nel tessuto adiposo magro. Le Treg sono cellule T CD4⁺ specializzate con funzioni soppressive e di regolazione dei tessuti. Nel tessuto adiposo, queste cellule limitano l'infiammazione, prevenendo così lo sviluppo di insulino-resistenza. Le cellule Treg che risiedono nel tessuto adiposo, in particolare nel VAT, mostrano un

fenotipo, trascrizioni e fabbisogno di citochine unico e distinto rispetto alle loro controparti presenti nel tessuto linfoide. Queste cellule esprimono elevate quantità del fattore di trascrizione adipocitario PPAR γ , essenziale per il loro sviluppo e mantenimento ^[242,243]. Infatti, la perdita di PPAR γ in particolare nelle Tregs si traduce nella perdita specifica di Tregs nel VAT ^[243]. A differenza delle loro controparti del tessuto linfoide, le cellule Treg “adipose” richiedono specificamente la citochina IL-33 per la loro sopravvivenza ed espansione ^[244]. La distribuzione, il fenotipo e i requisiti omeostatici delle cellule Treg nel tessuto adiposo sottocutaneo, tuttavia, sono distinte rispetto alle loro controparti nel VAT ^[238]. L'importanza delle cellule Treg nel controllo dell'infiammazione a livello adipocitario e dell'insulino-resistenza, è stato dimostrato da molteplici studi.

2.6.5 Il tessuto adiposo nel paziente obeso

Le cellule immunitarie residenti nel tessuto adiposo del soggetto magro sono quindi, in gran parte di tipo antinfiammatorio e favoriscono la normale omeostasi metabolica. Molte di queste cellule si distribuiscono nel tessuto all'inizio della vita e diventano permanentemente residenti nel tessuto adiposo ^[245]. Durante l'invecchiamento o lo sviluppo dell'obesità, tuttavia, cellule immunitarie proinfiammatorie vengono progressivamente reclutate nel tessuto adiposo, e queste guidano lo sviluppo di insulino-resistenza ^[246]. Questi cambiamenti sono in parte guidati da alterazioni del secretoma del tessuto adiposo, favorendo l'infiltrazione di cellule immunitarie che amplificano l'infiammazione adiposa.

Pertanto, durante le alterazioni croniche nel bilancio energetico, la distribuzione e la composizione delle popolazioni di cellule immunitarie residenti nel tessuto adiposo sono drammaticamente alterate, il che influenza direttamente la funzione del tessuto adiposo.

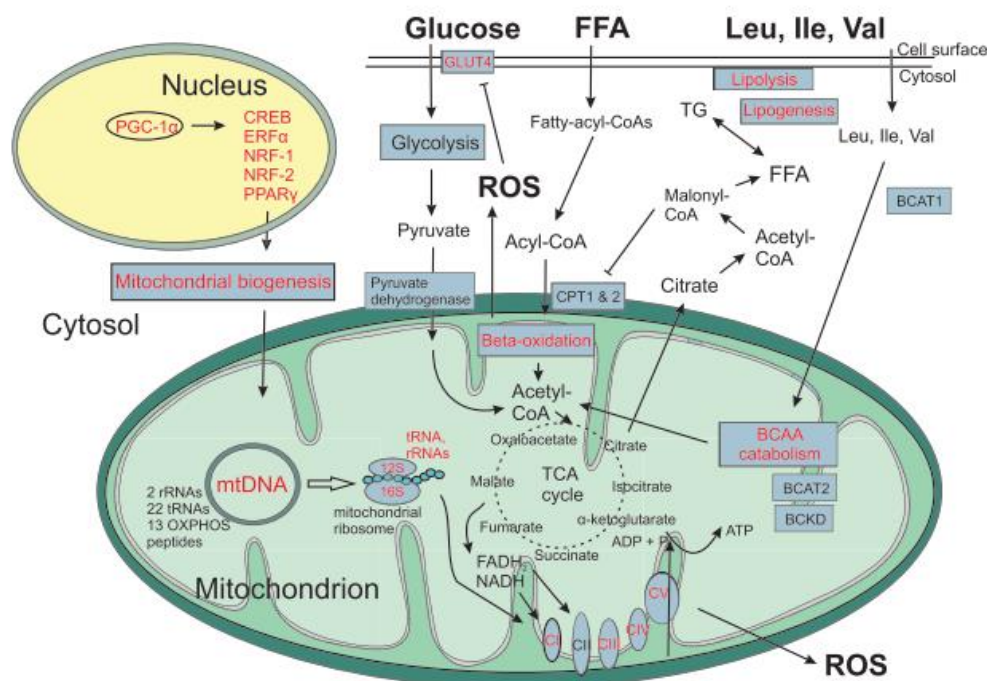
Gli adipociti forniscono un importante deposito reversibile per il bilancio energetico in eccesso, sotto forma di lipidi ^[247]. L'obesità, dovuta ad

all'assunzione in eccesso di energia o alla diminuzione della spesa è associata ad un'eccessiva crescita del tessuto adiposo bianco, condizione fisiologica caratterizzata da prima, ipertrofia adipocitaria (dimensione aumentata) e poi, iperplasia (numero maggiore) ^[247]. La massa del tessuto adiposo si espande e si ridistribuisce per tutta la vita adulta, con proliferazione delle cellule precursori degli adipociti pronte a rispondere all'aumento della domanda di accumulo di energia ^[247]. Così, l'iperplasia deriva dal reclutamento di nuovi adipociti, che comporta la proliferazione e la differenziazione dei preadipociti (adipogenesi) ^[247]. Normalmente gli adipociti svolgono sia la loro funzione di deposito, sia il loro ruolo addizionale nel proteggere i tessuti non adipocitari dall'assunzione eccessiva di grassi e dalla lipotossicità ^[248]. Ma, quando c'è un surplus nutritivo continuo e i processi di ipertrofia e iperplasia descritti precedentemente non riescono a sopperire all'aumentata richiesta di deposito, vi è l'instaurazione di obesità insieme alla deposizione di grasso ectopico nel fegato, nel cuore, nei muscoli e nelle cellule beta del pancreas, che a loro volta, portano a lipotossicità e insulino-resistenza ^[247,248].

La crescita e l'espansione degli adipociti infatti provoca:

- l'ipossia locale, dovuta alla crescita cellulare non accompagnata da adeguata neoangiogenesi
- la sovra regolazione delle vie di stress ossidativo, con aumento della produzione di ROS, dovuta all'incapacità di PGC-1 di attivare la produzione di proteine antiossidanti, all'iperglicemia che causa un aumento del flusso glicolitico, e alla disfunzione mitocondriale
- disfunzione mitocondriale, è causata da una sequenza di eventi, ovvero: l'aumento dei FFAs in circolo causa una maggiore stimolazione del PGC-1, coattivatore trascrizionale dei geni mitocondriali per l'ossidazione degli acidi grassi e per l'attivazione del trasportatore GLUT-4
- alterazioni di membrana
- Stress del ER, dovuto all'aumentata necessità secretoria data dall'obesità, soprattutto a livello di specifici tessuti, quali cellule-beta pancreatiche, epatociti, adipociti

- Ed infine morte degli adipociti [249,250] e formazione di fibrosi nel tessuto adiposo.



Meccanismi della disfunzione mitocondriale: step che portano alla disfunzione mitocondriale. La downregolazione dei fattori nucleari di trascrizione risulta in una riduzione della biogenesi mitocondriale.

Il modo preciso in cui gli adipociti muoiono non è chiaro; tuttavia, studi recenti indicano che la morte degli adipociti può procedere attraverso la piroptosi [251].

La piroptosi è una forma specializzata di morte cellulare programmata pro-infiammatoria, dipendente dalla caspasi-1 che comporta la fuoriuscita di costituenti citosolici nello spazio extracellulare. La fuoriuscita dei costituenti citosolici e l'esposizione delle goccioline lipidiche nel tessuto provocano il rilascio di pericolosi pattern molecolari associati (DAMP) che possono essere rilevati dai recettori di riconoscimento del pattern (Figura 1). I DAMP metabolici includono i FFA [252], alte concentrazioni di glucosio [253], ATP [254],

cerammidi ^[255] e altri sfingolipidi, colesterolo ^[256,257] e cristalli di urato. Recentemente, è stato dimostrato che gli adipociti sintetizzano l'acido urico e la produzione di acido urico nel tessuto adiposo aumenta durante obesità ^[258]. Questi DAMP metabolici sono in grado di provocare l'attivazione dei macrofagi e di avviare l'infiammazione del tessuto adiposo.

I segnali generati dallo stress e dalla morte degli adipociti inibiscono l'azione dell'insulina avviando la fosforilazione inibitoria del residuo di serina a livello delle proteine IRS tramite JNK, MyD88 e IKK- β ^[259]. Inoltre, gli adipociti ipertrofici sovraregolano le chemochine, tra cui CCL2, CCL5 e CCL8, MCP-1 portando al reclutamento di monociti a livello del tessuto adiposo, dove queste cellule si differenziano in situ nei macrofagi infiammatori M1, che sono una fonte importante di TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-18 ^[233]. I segnali infiammatori sono poi amplificati localmente e sistematicamente, portando al reclutamento di altre cellule immunitarie, comprese le cellule NK, ILC1, cellule B e Cellule T CD8+ ^[260-264], sostituendo e inibendo la funzione di tutte le cellule a carattere antinfiammatorio viste precedentemente, ovvero macrofagi M2 residenti, cellule Treg, cellule NKT e ILC2 ^[225,240,242]. L'obesità provoca anche una funzione endocrina disregolata. Ad esempio, il tessuto adiposo obeso mostra una ridotta secrezione di adiponectina, che media la sensibilità all'insulina ed è una delle adipochine normalmente più secrete dagli adipociti ^[265]. Al contrario, i livelli della leptina, ormone della sazietà, sono aumentati nell'obesità per contrastare l'assunzione di cibo ^[266,267]. In particolare, le adipochine hanno anche un impatto diretto sulla differenziazione e attivazione delle cellule immunitarie. La leptina, ad esempio, regola più cellule immunitarie, inclusi macrofagi, cellule NK e cellule Treg ^[268]. L'obesità, quindi cambia le citochine e le adipochine locali e sistemiche e tutto ciò ha profonde implicazioni sul metabolismo sistemico, sull'infiammazione e sull'immunità.

Si ritiene che i macrofagi siano i mediatori chiave dell'infiammazione del tessuto adiposo e delle malattie metaboliche ^[269]. Nel tessuto adiposo del paziente obeso, i macrofagi M1 sono raggruppati attorno agli adipociti morti e

formano delle strutture “crown-like”, a differenza dei macrofagi M2 residenti, che invece sono intervallati tra gli adipociti e i vasi del sistema vascolare [270].

La produzione di TNF- α , da parte dei macrofagi reclutati dalla periferia, è centrale per la genesi dell'insulino-resistenza [230]. Il TNF inibisce l'uptake di glucosio da parte degli adipociti, inibendo l'espressione dei trasportatori del glucosio (slc2a4) [271] e riducendo la segnalazione dell'insulina, attraverso la fosforilazione inibitoria di una serina delle proteine IRS (proteine tirosin-kinasi del recettore insulinico) [272]. Analogamente al TNF, anche la IL-6 può anche inibire il signalling dell'insulina promuovendo la fosforilazione della serina delle proteine IRS [273].

Durante l'obesità, i macrofagi reclutati fagocitano gli adipociti con livelli lipidici elevati per diventare macrofagi carichi di lipidi [274]. È noto che i lipidi intracellulari attivano le pathway dell'infiammazione nei macrofagi M1 del tessuto adiposo [275], anche se precisamente come vengono attivati i macrofagi M1 è stato oggetto di controversia. La segnalazione mediante gli acidi grassi saturi (SFA) e i recettori TLR svolge un ruolo importante nell'attivazione dei geni infiammatori nei macrofagi [276], mentre l'attivazione dell'inflammasoma (NLRP3) e i percorsi dipendenti dalla caspasi-1 sono importanti per la secrezione di IL-1 β e IL-18 da parte dei macrofagi adiposi [276]. Dato il ruolo di TLR4 nel rilevamento non solo di LPS ma anche di acidi grassi saturi (SFA), si è ampiamente creduto che l'asse SFA-TLR4 fosse coinvolto nell'attivazione dei macrofagi [277-279]. Un recente paper, tuttavia, ha mostrato che gli SFA non attivano i macrofagi tramite TLR4 ma attivano invece il signalling di JNK, che causa la riprogrammazione del metabolismo dei macrofagi durante l'infiammazione [280]. Di conseguenza, la segnalazione JNK indotta dallo stress è fondamentale per la differenziazione dei macrofagi M1 durante l'obesità; l'ablazione di JNK nei macrofagi dei topi sottoposti a dieta favorente l'insulino-resistenza, li ha protetti dall'insorgenza di tale conseguenza [281,282].

Un'altra importante fonte di TNF durante l'obesità, oltre ai macrofagi, sono cellule NK [283]. L'obesità causa la sovra regolazione del recettore di attivazione delle cellule NK NCR1 sugli adipociti. Questo a sua volta, attiva la produzione

di IFN γ da parte delle cellule NK e facilita la differenziazione dei macrofagi infiammatori che promuovono la resistenza all'insulina ^[261]. Allo stesso modo, l'IFN γ prodotto dalle ILC1 rafforza l'infiammazione e la polarizzazione dei macrofagi M1 ^[284] contrastando contemporaneamente l'attivazione mediata da IL-33 delle ILC2 ^[237].

Sebbene più linee di evidenza suggeriscano che i macrofagi e le cellule NK siano fondamentali per l'inizio dell'infiammazione del tessuto adiposo e l'insulino-resistenza, vi sono molti altri tipi di cellule coinvolti in questi processi. Ad esempio, si è osservato che le cellule B si espandono nel tessuto adiposo obeso e promuovono l'attivazione dei macrofagi M1, nonché dei linfociti T CD4+ e CD8+; in particolare, i CD8+ sono importanti per l'inizio dell'infiammazione, mentre i CD4+ Th1 hanno ruolo proinfiammatorio.

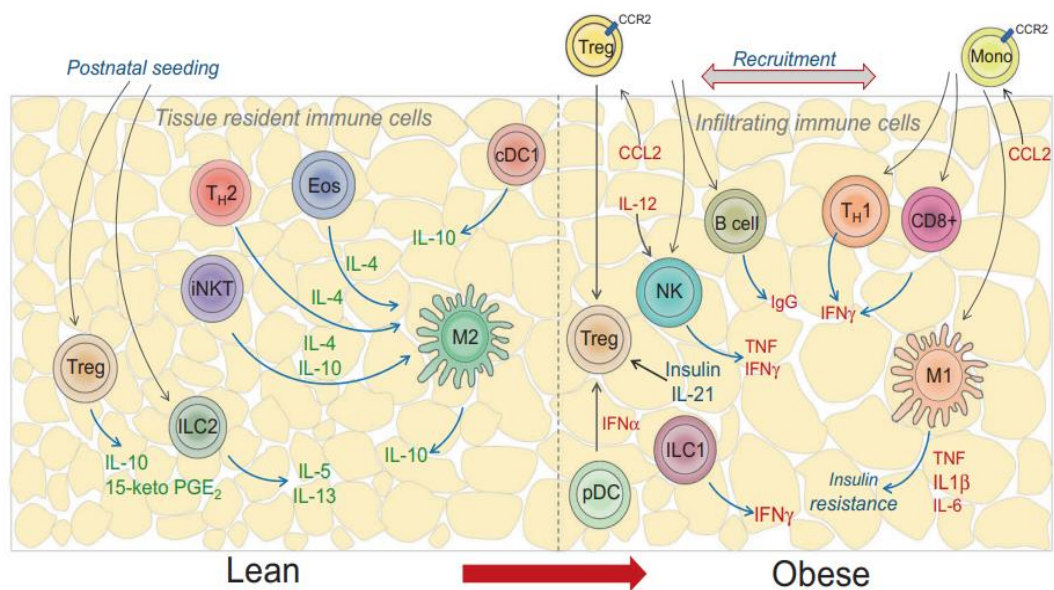
L'obesità ha dimostrato di provocare una perdita di cellule Treg e ILC2, in particolare a livello del VAT ^[225,242]. È stato riscontrato che un aumento di peso eccessivo guida la downregulation di Pparg e altri geni specifici delle cellule Treg adipose ^[243]. L'obesità è anche associata alla perdita di MSC esprimenti IL-33; ciò colpisce non solo le cellule Treg ma anche le ILC2 ^[229,238]. Infine, l'obesità provoca un aumento della produzione di IFN α da parte delle cellule dendritico plasmocitoidi, che si sono rivelate tossiche per le cellule Treg ^[285]. L'IFN α altera invece, l'attivazione delle ILC2 del tessuto adiposo con l'obesità e l'invecchiamento ^[237].

Anche l'iperinsulinemia altera direttamente l'espansione e la funzione della popolazione di cellule Treg.

In conclusione, possiamo quindi affermare che:

- Collettivamente, più tipi di cellule immunitarie innate e adattative si infiltrano nel tessuto adiposo durante l'obesità per partecipare alla cascata infiammatoria che culmina nell'insulino-resistenza e nella disfunzione metabolica.

- Al contrario, le cellule immunitarie residenti nel tessuto adiposo durante l'omeostasi sono fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi e della funzione degli adipociti.
- L'obesità non solo facilita l'infiltrazione di cellule immunitarie infiammatorie nel tessuto adiposo ma disabilita anche i meccanismi di protezione necessari per mantenere la sensibilità all'insulina e l'omeostasi del glucosio.
- Vi è una cascata di eventi che portano a ciò, ovvero:
 - **Disfunzione adiposa:** infiltrazione di macrofagi, infiammazione, stress del RE, aumento degli FFA rilasciati in circolo che portano ad un aumento delle lipoproteine circolanti e deposizione di grasso ectopico
 - **Adipochine:** cambiamenti dei livelli secreti, che influenzano la regolazione dell'appetito, infiammazione e l'insulino-resistenza
 - **Disfunzione mitocondriale:** vi è aumento dello stress ossidativo con aumento dei ROS e delle vie intracellulari influenzate da questi, con aumento dell'insulino-resistenza
 - **Infiammazione:** con aumento della PCR, citochine infiammatorie e promozione del processo aterosclerotico
 - **Predisposizione alla trombosi:** l'infiammazione è collegata ad uno stato protrombotico
 - **Insulino resistenza:** è influenzata da diversi meccanismi che coinvolgono il tessuto adiposo, il muscolo e il fegato



Spettro immunitario nel tessuto adiposo magro e obeso. Il tessuto adiposo magro è arricchito di cellule immunitarie antinfiammatorie e immunitarie che contribuiscono a mantenere un ambiente TH2-dominante, comprese le cellule Treg, eosinofili, cellule TH2, macrofagi M2, ILC2, cellule NK e cellule T $\gamma\delta$ e sono fondamentali per preservare la sensibilità all'insulina. È importante sottolineare che la maggior parte di queste cellule immunitarie migrano nel tessuto adiposo all'inizio della vita, dove si stabiliscono stabili nei tessuti. L'obesità sposta queste cellule immunitarie facilitando il reclutamento di cellule immunitarie infiammatorie come M1, macrofagi, cellule TH1, cellule T CD8+, cellule NK, ILC1 e cellule B. Questo effetto è mediato almeno in parte anche da segnali di stress ipossico e ER come chemochine come MCP-1/CCL2²¹².

2.7 Diabete e Insulinosensibilità

2.7.1 Definizione ed epidemiologia del diabete

Il diabete è un gruppo di malattie metaboliche caratterizzate da iperglicemia risultante da difetti della secrezione o azione dell'insulina o entrambi. L'iperglicemia cronica del diabete è associata a un danno a lungo termine, disfunzione ed insufficienza di diversi organi, in particolare gli occhi, i reni, i nervi, il cuore, e vasi sanguigni. Diversi processi patogenetici sono coinvolti nello sviluppo del diabete. Questi vanno dalla distruzione autoimmune delle cellule beta del pancreas con conseguente carenza di insulina ad anomalie che si traducono in resistenza all'azione insulinica. Spesso coesistono compromissione della secrezione di insulina e difetti nell'azione dell'insulina nello stesso paziente, e spesso non è chiaro quale anomalia è la causa primaria dell'iperglicemia. I sintomi di marcata iperglicemia includono poliuria, polidipsia, perdita di peso, a volte polifagia e visione offuscata. Anche la compromissione della crescita e suscettibilità ad alcune infezioni possono accompagnare l'iperglicemia cronica ^[286].

La stragrande maggioranza dei casi di diabete può essere classificata nelle seguenti categorie generali:

- Diabete di tipo 1 (dovuto alla distruzione autoimmune delle cellule beta, che di solito porta ad una carenza assoluta di insulina, compreso il diabete autoimmune latente dell'età adulta)
- Diabete di tipo 2 (a causa di una progressiva perdita di un'adeguata secrezione di insulina delle cellule beta, spesso sullo sfondo dell'insulino-resistenza)
- Tipi specifici di diabete dovuti ad altre cause, ad es. sindromi di diabete monogeniche (come il diabete neonatale e il diabete giovanile a esordio nella maturità), malattie del pancreas esocrino (come la fibrosi cistica e la pancreatite), e diabete indotto da farmaci o sostanze chimiche (come con l'uso di glucocorticoidi, il trattamento dell'HIV/AIDS o quello antirigetto d'organo)

- Diabete mellito gestazionale (diabete diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza che non era chiaramente manifesto prima della gestazione)

In particolare, il diabete di tipo 2, precedentemente noto come “diabete non insulino-dipendente” o "diabete dell'adulto", spiega 90-95% di tutto il diabete. Questa forma comprende individui che hanno una carenza d'insulina relativa (piuttosto che assoluta). e una resistenza periferica all'insulina. Almeno inizialmente, e spesso nel corso della loro vita, queste persone potrebbero non aver bisogno del trattamento con insulina per sopravvivere.

Ci sono varie cause di DM2. Sebbene le eziologie specifiche non siano note, la distruzione autoimmune delle cellule beta non si verifica, e i pazienti non hanno nessun'altra causa nota di diabete. La maggior parte, ma non tutti, dei pazienti con DM2 soffrono di sovrappeso o obesità. Infatti, l'eccesso il peso stesso provoca un certo grado di insulino-resistenza, soprattutto quando il grasso corporeo è distribuito prevalentemente nella regione addominale. Il DM2 spesso non viene diagnosticato per molti anni a causa del fatto che l'iperglicemia si sviluppa gradualmente e, nelle prime fasi, spesso non è abbastanza grave da causare i classici sintomi del diabete causati dall'iperglicemia, come la disidratazione o l'involontaria perdita di peso. Tuttavia, anche i pazienti non diagnosticati corrono un rischio maggiore di sviluppo di complicanze macro e microvascolari. I pazienti con diabete di tipo 2 possono avere livelli di insulina normali o elevati, ma la mancata normalizzazione della glicemia riflette un difetto relativo nella secrezione glucosio-dipendente di insulina.

Pertanto, la secrezione di insulina è difettosa in questi pazienti e insufficiente per compensare l'insulino-resistenza.

L'insulino-resistenza può migliorare con la riduzione di peso, l'esercizio fisico e con l'utilizzo di farmaci antidiabetici, ma raramente l'iperglicemia viene ripristinata alla normalità. Il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 aumenta con l'età, l'obesità e la mancanza di attività fisica ^[287,288]. Il DM2 insorge più frequentemente anche

nelle donne che hanno sofferto in precedenza di diabete mellito gestazionale (GDM) o sindrome dell'ovaio policistico. È anche di più comune nelle persone con ipertensione o dislipidemia e in alcune etnie (afroamericani, nativi americani, ispanici/latini e asiatici). È spesso associato ad una forte predisposizione genetica o ad una storia familiare dove si vedono coinvolti parenti di primo grado (a maggior ragione rispetto al diabete di tipo 1).

L'obesità è un importante fattore di rischio per il diabete di tipo 2 ed è, come già detto in precedenza, in forte aumento. Al di là dell'obesità come fattore di rischio, è noto che esiste una forma di "diabete mellito magro", che riflette un fenomeno in cui difetti fondamentali nella secrezione di insulina, a causa di disfunzione delle cellule beta pancreatiche, innescano lo sviluppo del diabete [289].

La resistenza all'insulina è definita come la perdita della segnalazione cellulare in risposta all'ormone insulina. I tessuti i più colpiti dalle riduzioni della sensibilità all'insulina sono i muscoli scheletrici, il fegato e il tessuto adiposo. Comunemente, il muscolo scheletrico si occupa del 75% dell'assorbimento insulino-dipendente del glucosio circolante, che è immediatamente utilizzato o immagazzinato come glicogeno. Nel fegato, l'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina porta al suo accumulo sotto forma di glicogeno e una ridotta produzione epatica di glucosio limitando gluconeogenesi. Inoltre, l'insulina segnala un fabbisogno ridotto per il metabolismo dei lipidi all'interno del fegato, con conseguente mobilizzazione degli acidi grassi liberi da immagazzinare nel tessuto adiposo.

L'incidenza dell'insulino-resistenza è in aumento in tutto il mondo, in gran parte in parallelo con l'aumento dei tassi di obesità [290].

La International Diabetes Foundation ha riportato che oltre 463 milioni di persone nel mondo erano affette da diabete nel 2019 ed è previsto che tali cifre possano aumentare del 51%, fino ad arrivare a 700 milioni nell'anno 2045 [291].

L'aumento dei casi diabete di tipo 2 ad esordio giovanile associati all'obesità è una tendenza preoccupante dato che il diabete di tipo 2 nei giovani e negli adolescenti è considerato una malattia più aggressiva. I dati indicano che potrebbe mostrare una progressione del danno più rapida a

livello cardiaco, visivo e renale; sembra inoltre, essere meno sensibile ai farmaci, e ha una fisiopatologia marcatamente diversa rispetto a quello degli adulti come studiato dal gruppo di Nadeau et al. nel 2016. Fa riflettere leggere i rapporti secondo cui gli adolescenti con diabete di tipo 2 possono perdere circa 15 anni di aspettativa di vita e possono anche subire una riduzione qualità della vita a causa dello sviluppo di complicanze del diabete cronico nella mezza età.

2.7.2 Parametri utilizzati per la diagnosi del diabete

Il diabete può essere diagnosticato in base a:

- criteri di glucosio plasmatico,
- valore di glucosio plasmatico a digiuno (FPG)
- valore della glicemia plasmatica a 2 ore (PG 2 ore) durante un test di tolleranza al glucosio orale di 75 g (OGTT)
- criteri HbA1c.

Generalmente, FPG, 2-h PG durante 75-g OGTT e HbA1c sono ugualmente appropriati per lo screening diagnostico.

A meno che non ci sia una chiara diagnosi clinica (es., paziente in crisi iperglicemica o con i classici sintomi di iperglicemia e un glucosio plasmatico casuale ≥ 200 mg/dL [11,1 mmol/L]), solitamente la diagnosi richiede due risultati anormali ai test di screening, sia dello stesso campione ^[292] o in due campioni di prova separati. Se due diversi test (come HbA1c e FPG) risultano entrambi al di sopra della soglia diagnostica, analizzando lo stesso campione o in due diversi, questo conferma la diagnosi. Invece, se un paziente ha due risultati discordanti in due diversi test, bisogna fare un'attenta considerazione sulla possibilità di interferenza con il dosaggio di HbA1c. La diagnosi è fatta sulla base di test di screening di conferma. Ad esempio, se un paziente soddisfa i criteri per il diabete con l'HbA1c (due risultati $\geq 6,5\%$ [48 mmol/mol]) ma non con la FPG (<126 mg/dL [7,0 mmol/L]), quella persona sarebbe comunque da ritenersi diabetica.

In un paziente con sintomi classici invece, la misurazione della glicemia è sufficiente per diagnosticare il diabete (sintomi di iperglicemia o crisi

iperglicemica, più un glucosio plasmatico casuale ≥ 200 mg/dl [11,1 mmol/l]). In questi casi, conoscere il livello di glucosio plasmatico è fondamentale perché, oltre a confermare che i sintomi sono dovuti al diabete, esso guiderà il clinico nelle decisioni di gestione. Si sottolinea anche come richiedere la determinazione dell'A1C possa aiutare ad avere un quadro della cronicità dell'iperglicemia. I criteri per diagnosticare il DM2 sono elencati nella *Tabella presente qui sotto*.

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; FPG, fasting plasma glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; WHO, World Health Organization; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *In the absence of unequivocal hyperglycemia, diagnosis requires two abnormal test results from the same sample or in two separate test samples.

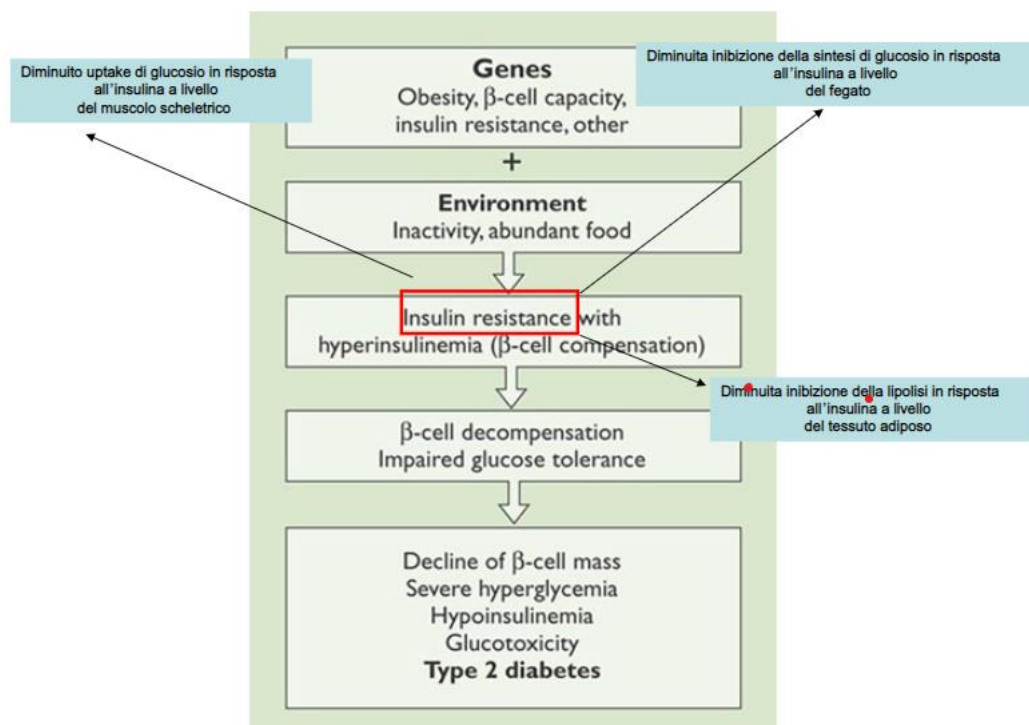
Criteri per la diagnosi di diabete: FGP (glicemia a digiuno); OGTT (test di tolleranza orale al glucosio); 2-h PG (glicemia a 2 h) ²⁹³.

Prediabete è il termine usato per identificare la condizione di individui in cui i livelli di glucosio non soddisfano ancora i criteri per la diagnosi di diabete, ma risultano avere un metabolismo dei carboidrati alterato ^[294,295]. I criteri per definire lo stato di prediabete sono riportati nella seguente tabella:

FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (IFG)
OR
2-h PG during 75-g OGTT 140 mg/dL (7.8 mmol/L) to 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (IGT)
OR
A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol)
FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *For all three tests, risk is continuous, extending below the lower limit of the range and becoming disproportionately greater at the higher end of the range.

Criteri per la diagnosi del prediabete, ovvero una situazione di alterata glicemia a digiuno ^[293].

2.7.3 Patogenesi del diabete nel soggetto obeso



Patogenesi del diabete di tipo 2 nel paziente obeso: geni, ambiente e insulino resistenza.

I principali fattori patogeni sottostanti il DM2 sono la resistenza all'azione dell'insulina nei tessuti periferici e la secrezione disregolata di insulina. Il Glut4 è il principale trasportatore di glucosio regolato dall'insulina, ed è responsabile dell'assorbimento del glucosio nel muscolo scheletrico, nel cuore e negli adipociti, in risposta all'aumento dell'insulina dopo un pasto.

La disregolazione di specifiche funzioni cellulari negli adipociti, nelle cellule muscolari, negli epatociti, porta a cambiamenti nei processi metabolici sistemici e, infine, alle manifestazioni fisiopatologiche che causano il diabete di tipo 2. I meccanismi cellulari sottostanti sono complessi.

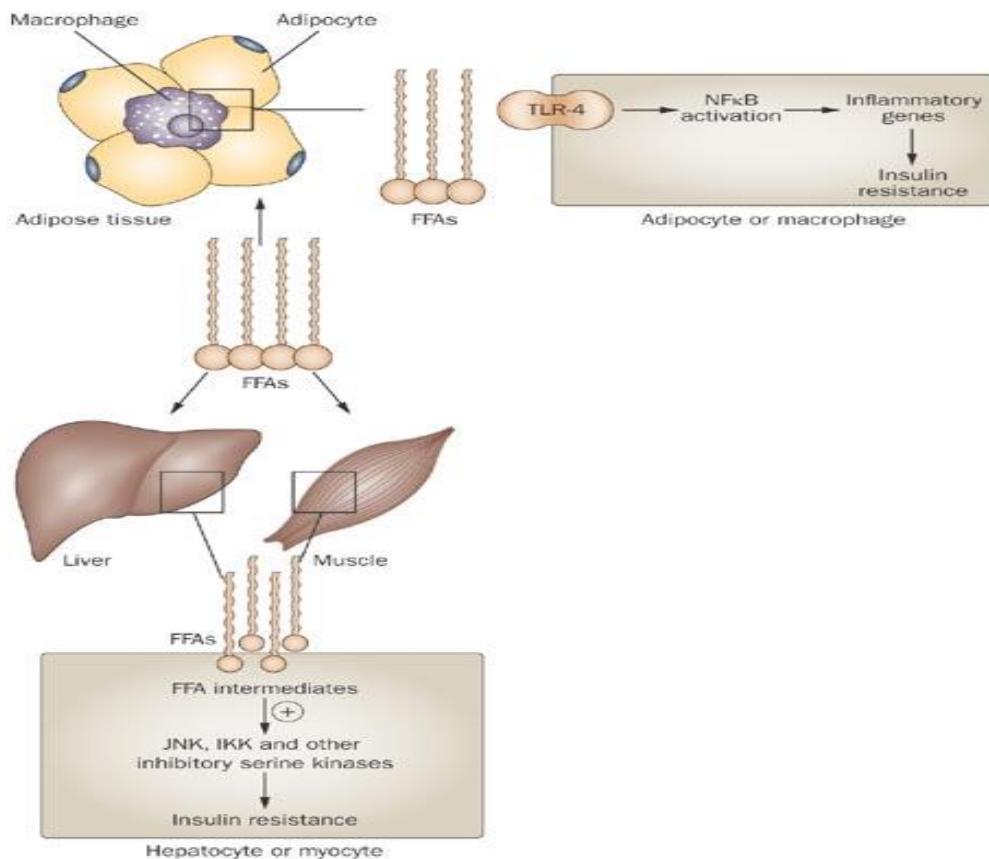
Virtualmente la deposizione di grasso ectopico è il risultato di additivo di diversi fattori sinergici, tra cui un aumento dell'introito calorico con la dieta, una ridotta ossidazione dei grassi e una ridotta adipogenesi. A questo proposito l'ipotesi della "lipodistrofia acquisita" crea un legame tra l'adiposità e IR ^[296]. Le cellule adipose

ingrossate diminuiscono la capacità di immagazzinare grasso e sono resistenti all'effetto antilipolitico dell'insulina. Cronicamente aumento degli acidi grassi plasmatici inducono epatico e muscolo IR ^[297]. Quando gli adipociti superano la loro capacità di accumulo, il grasso comincia ad accumularsi nei tessuti non adiposi che lo compongono metaboliti specifici che inibiscono il segnale dell'insulina trasduzione. IR è associato a Ser/ Thr fosforilazione di IRS-1 e IRS-2, che compromette la loro interazione con la juxtamembrana regione del recettore dell'insulina ^[298]. Aumento della fosforilazione serina di IRS-1 al sito Ser(307) di NEFA potrebbe essere uno dei meccanismi che portano a una diminuzione della fosforilazione della tirosina IRS-1, dell'attività PI3K e del glucosio trasporti ^[299]. La fosforilazione della serina/treonina IRS1 può mediare la desensibilizzazione della segnalazione dell'insulina stimolando la redistribuzione subcellulare di IRS-1 e sensibilizzando IRS-1 all'azione del proteasoma ^[300]. La compromissione della segnalazione dell'insulina da parte della fosforilazione dell'IRS sui residui di serina e treonina contribuisce all'IR.

- Ruolo del Fegato

Il fegato è il più grande organo viscerale del corpo ed è il principale responsabile della regolazione metabolica. La maggior parte del sangue che lascia le superfici assorbenti del tubo digerente entra nel sistema portale e sfocia nel fegato, dove gli epatociti estraggono i nutrienti prima che il sangue raggiunga la circolazione sistemica. L'induzione delle cellule del sistema immunitario e l'attivazione delle vie infiammatorie durante l'obesità portano a complicanze epatiche, che sono state ben studiate ^[301-303]. Sebbene l'accumulo di lipidi nel fegato possa verificarsi in stati preobesi senza infiammazione sistemica rilevabile ^[304], i pazienti obesi senza anomalie istopatologiche nel fegato mostrano un'espressione di basso grado dei geni infiammatori ^[305]. Questo studio suggerisce che i geni che codificano per le chemochine, citochine e i loro rispettivi recettori coinvolti nell'attivazione dei linfociti T sono iper espressi a livello del fegato e ciò potrebbe comportare attraverso diversi meccanismi all'insorgenza dell'insulino-resistenza, dovuta anche all'incapacità del fegato di rispondere allo stimolo insulinico con una diminuzione

dell'inibizione della sintesi di glucosio da parte del fegato, e allo stesso tempo una sua ridotta capacità di glicogenosintesi [305].



Effetti dei FA liberi in vari organi: Rocha VZ and Libby P (2009) Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* doi:10.1038/nrcardio.2009.55

- Ruolo del Muscolo scheletrico

L'aumento delle cellule infiammatorie a livello del VAT compromette le funzioni dei preadipociti/adipociti, con una riduzione della lipogenesi e un aumento della lipolisi, che porta ad un aumento degli acidi grassi liberi circolanti e successiva deposizione di grasso ectopico nel muscolo scheletrico (SM). Il SM è l'organo principale per mantenimento dell'omeostasi del glucosio in tutto il corpo, che rappresenta circa l'80% del glucosio a disposizione. L'accumulo di lipidi nell'SM è associato all'insulino-resistenza nell'uomo e animali. Diversi studi hanno rivelato l'esistenza di accumuli lipidici sia intramiocellulari sia extramiocellulari (EMAT). In particolare, si è analizzato il compartimento EMAT che comprende tessuto

adiposo intermuscolare (IMAT, localizzato tra le fibre muscolari) e tessuto adiposo perimuscolare (PMAT, localizzato attorno ai muscoli), e si è visto che l'EMAT è aumentato notevolmente nei pazienti obesi e che sembrerebbe associato all'insulino-resistenza ^[306].

- Ruolo del pancreas

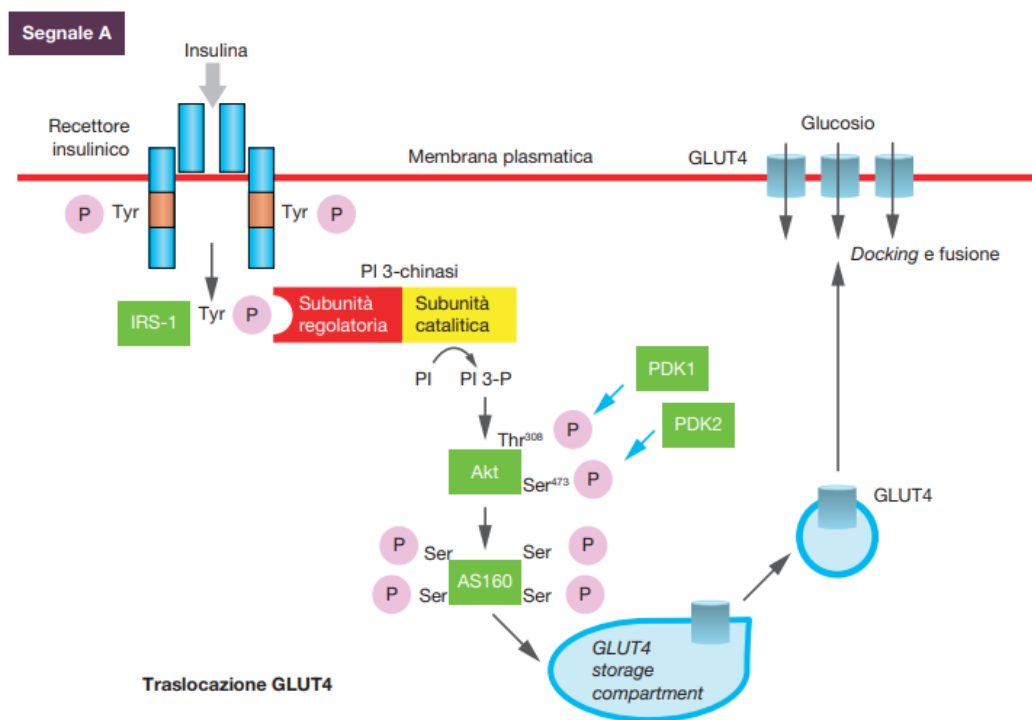
L'insulino-resistenza è associata ed è considerata il risultato dell'iperinsulinemia, che rappresenta lo sforzo dell'organismo per prevenire l'iperglicemia. Tuttavia, l'iperinsulinemia induce anche insulino-resistenza. La via di segnalazione dell'insulina ha un circuito di feedback negativo per controllare l'attività della via in risposta alla stimolazione dell'insulina. Questo ciclo è attivato dal segnale dell'insulina per evitare l'attivazione di risposte allo stress indotte dall'insulina. L'iperinsulinemia è derivata da una produzione eccessiva o da una ridotta clearance dell'insulina nell'obesità. L'equilibrio tra il tasso di produzione di insulina e il tasso di clearance dell'insulina determina il livello di insulina nel plasma. Nell'obesità, la funzione e il numero delle cellule β sono aumentati a causa della stimolazione delle cellule β da parte di acidi grassi/glucosio ^[307].

La lipotossicità contribuisce ulteriormente alla disfunzione cellulare beta pancreatica. Sono stati identificati meccanismi suggeriti come la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e lo stress del reticolo endoplasmatico (ER) e i meccanismi che portano alla lipotossicità delle cellule beta ^[308]. È stato dimostrato che il palmitato è coinvolto nello sviluppo della disfunzione delle cellule beta del pancreas ^[309], attraverso l'attivazione di TLR4 sulle cellule beta del pancreas e attraverso l'attivazione di chemochine. Come risultato, i macrofagi di tipo M1 si accumulano all'interno delle isole pancreatiche causando in tale sede infiammazione, disfunzione delle cellule pancreatiche e deposizione di amiloide.

- Ruolo del tessuto adiposo

Il numero dei recettori insulinici è molto più basso nel tessuto adiposo viscerale (VAT) rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo (SCAT), per cui il tessuto adiposo addomino-viscerale risulta essere molto più sensibile agli stimoli lipolitici

noradrenergici e assai meno sensibile agli effetti anti-lipolitici dell'insulina, rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo [310]. L'insulina, quindi, inibisce la lipolisi in via preferenziale ed in maniera assai più efficace nel più "insulino-sensibile" tessuto adiposo sottocutaneo, lasciando in tal modo il tessuto adiposo viscerale molto più esposto all'azione delle catecolamine [311]. Altri fattori tuttavia intervengono nel ridurre la funzione metabolica dei recettori insulinici del VAT, quali la cronica elevazione degli FFA circolanti e l'azione di alcune citochine infiammatorie, particolarmente il TNF- α . L'aumentata produzione e liberazione di FFA da parte del VAT, essenzialmente legata all'eccesso di lipolisi promosso dall'aumentata attività locale dei recettori β_3 adrenergici, ha un ruolo cruciale nell'avvio della disfunzione del recettore insulinico del VAT e nella conseguente insorgenza di resistenza insulinica primariamente nel VAT.



Signalling dell'insulina nel tessuto adiposo: implicata nella regolazione della traslocazione di GLUT4 da un compartimento intracellulare alla membrana plasmatica. Il segnale si trasmette attraverso l'attivazione sequenziale del recettore insulinico e delle proteine IRS-1, PI 3-chinasi, Akt e AS160. All'attivazione di Akt concorrono la chinasi PDK1 e l'ipotetica chinasi PDK2, responsabili della fosforilazione di Akt a livello rispettivamente della treonina 308 e della serina 473 [312].

2.7.4 Complicanze principali del diabete

Il diabete è associato a una serie di complicazioni. Le complicanze metaboliche acute associate a mortalità includono chetoacidosi diabetica, causata da concentrazioni eccezionalmente alte di glucosio nel sangue (iperglicemia) e coma, come risultato di ipoglicemia (ipoglicemia). La conseguenza più devastante di diabete però, è rappresentata dalle sue complicanze vascolari a lungo termine. Queste complicazioni sono di vasta portata e sono dovute almeno in parte ad aumento cronico dei livelli di glucosio nel sangue, che portano alla genesi di danno dei vasi sanguigni (angiopatia). Nel diabete le complicanze che ne derivano sono raggruppate in “malattie microvascolari” (dovute a danni ai piccoli vasi sanguigni) e “malattie macrovascolari” (dovute a danni alle arterie). Le complicanze microvascolari includono retinopatia, nefropatia e neuropatia. Le complicanze macrovascolari invece includono l’insorgenza precoce e il decorso accelerato della malattia cardiovascolare, che può manifestarsi come infarto del miocardio e/o malattie cerebrovascolari, soprattutto ictus. Sebbene l'eziologia sottostante rimanga controversa, vi è anche una disfunzione miocardica associata al diabete che compare almeno in parte essere indipendente dall'aterosclerosi. Altre complicanze croniche del diabete includono la depressione ^[313], la demenza ^[314] e disfunzioni sessuali ^[315,316].

1. Nefropatia

La nefropatia diabetica rappresenta la principale causa di insufficienza renale allo stadio terminale nelle società occidentali ^[317]. Clinicamente è caratterizzata dallo sviluppo di proteinuria con una successiva diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, che progredisce in un lungo periodo di tempo, spesso nell'arco di 10-20 anni. Se non trattata, l'uremia risultante è fatale ^[318].

È importante sottolineare che le malattie renali sono anche un importante fattore di rischio per il sviluppo di complicanze macrovascolari come infarti miocardici e strokes ^[319]. L’ipertensione ^[320] e lo scarso controllo della glicemia ^[321] spesso precedono la comparsa della nefropatia diabetica conclamata, sebbene un

sottogruppo di pazienti sviluppi nefropatia nonostante il buon controllo glicemico [322] e la normale pressione sanguigna. Una volta conclamata la nefropatia, la pressione sanguigna spesso cresce e aumenta, ma paradossalmente nel breve termine, possono esservi miglioramenti nel controllo glicemico come risultato della ridotta clearance renale dell'insulina [323]. Lo sviluppo e la progressione della nefropatia sono processi altamente complessi a causa della diversità delle popolazioni cellulari presenti all'interno del rene e i vari ruoli fisiologici di questo organo. Infatti, a parte la filtrazione delle tossine dal sangue per escrezione, è difficile individuare quali altri degli aspetti funzionali del rene siano maggiormente colpiti dal diabete. Questi includono il rilascio di ormoni come l'eritropoietina, l'attivazione della vitamina D e il controllo acuto dell'ipoglicemia, oltre al mantenimento dell'equilibrio dei liquidi e della pressione sanguigna attraverso il riassorbimento del sodio [324]. Le alte concentrazioni di glucosio inducono effetti cellulari specifici, che colpiscono varie cellule renali residenti comprese le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce, le cellule mesangiali, i podociti, le cellule del sistema tubolare e dei dotti collettori, le cellule infiammatorie ed infine i miofibroblasti.

I cambiamenti nell'emodinamica, associati ai cambiamenti della pressione sanguigna sia sistemici che all'interno del rene, sono stati osservati all'inizio della patologia diabetica, e sono caratterizzati da iperfiltrazione glomerulare. L'iperfiltrazione glomerulare era stata inizialmente identificata come un importante fonte di danno del glomerulo renale, così come dei vasi preglomerulari [325]. Tuttavia, questo ruolo dell'iperfiltrazione che promuove il danno generale rimane controversa, e vi sono alcuni dati recenti che suggeriscono come alcuni individui diabetici che mantengono una normale filtrazione glomerulare o un'iperfiltrazione siano effettivamente protetti contro la progressione alla malattia renale allo stadio terminale [326]. Queste modifiche emodinamiche si pensa siano avvenute a seguito di modifiche dell'ambiente metabolico, rilascio di fattori vasoattivi, alterazioni nella trasduzione del segnale, e i difetti intrinseci nelle arteriole glomerulari compreso l'accoppiamento elettromeccanico. La proteinuria, che presenta la proteina albumina come componente principale, riflette spesso i cambiamenti nell'emodinamica renale ed è legata ad alterazioni della barriera della filtrazione

glomerulare, in particolare a carico delle cellule dell'epitelio glomerulare, dette podociti.

Il rene diabetico precoce subisce inoltre un'ipertrofia significativa. Questa è caratterizzata dall'allargamento del rene, attraverso una combinazione di iperplasia e ipertrofia, che può essere osservata al momento della diagnosi del diabete [327]. L'ipertrofia è visibile all'interno dei glomeruli, ed è accompagnata dall'espansione mesangiale e dall'ispessimento della membrana basale glomerulare. In ogni caso, il tubulo prossimale, che costituisce più del 90% della massa corticale nel rene, rappresenta il cambiamento maggiore durante la progressione del diabete [328,329]. Man mano che il tubulo cresce, più filtrato glomerulare (urinario) viene riassorbito, e ciò aumenta la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) tramite un feedback [330]. Come conseguenza dell'iperfiltrazione e dell'ambiente diabetico, i reni filtrano un'augmentata quantità di glucosio, acidi grassi, proteine e aminoacidi, fattori di crescita e citochine, libera di innescare diverse vie patologiche quali, squilibri energetici, anomalie redox, fibrosi e infiammazione. Infine, la formazione di fibrosi tubulointerstiziale, si pensa che possa rappresentare il fattore principale determinante la progressione della malattia renale nel diabete [331].

2. Retinopatia

La retinopatia diabetica è caratterizzata da uno spettro di lesioni all'interno della retina ed è la principale causa di cecità tra gli adulti di età compresa tra 20 e 74 anni [332,333]. Queste includono alterazioni della permeabilità vascolare, microaneurismi capillari, degenerazione capillare ed eccessiva formazione di nuovi vasi sanguigni (neovascolarizzazione). La retina neurale lo è anche disfunzionale a causa della morte di alcune cellule, che altera elettrofisiologia retinica e si traduce in un'incapacità di discriminare tra i colori. Clinicamente, la retinopatia diabetica è distinta in fasi di malattia non proliferativa e proliferativa. Nelle fasi iniziali, l'iperglicemia può portare alla morte intramurale dei periciti e all'ispessimento della membrana basale, che contribuiscono a modificare l'integrità dei vasi all'interno della retina, alterando la barriera emato-retinica e la permeabilità vascolare [332]. In

questa fase iniziale della retinopatia diabetica non proliferativa (NPDR), la maggior parte delle persone non nota alcuna alterazione visiva.

La degenerazione o l'occlusione dei capillari retinici sono fortemente associate ad un peggioramento della prognosi ^[334], che è rappresentata da un'ischemia seguita da un successivo rilascio di fattori angiogenici, compresi quelli legati all'ipossia. Questo fa progredire la malattia nella fase proliferativa dove la neovascolarizzazione e l'accumulo di liquidi all'interno la retina, denominato edema della macula, contribuisce all'impoverimento della vista. Nei casi più gravi, possono verificarsi sanguinamenti associati a distorsioni dell'architettura retinica tra cui lo sviluppo di una membrana fibrovascolare che può successivamente portare al distacco della retina ^[332].

La retinopatia diabetica si sviluppa nel corso di molti anni, e quasi tutti i pazienti con diabete di tipo 1 ^[333,335] e la maggior parte con diabete di tipo 2 ^[336], presentano alcune lesioni retiniche dopo 20 anni di malattia. Inoltre, mentre nel diabete di tipo 1 il principale disturbo della retina sembra essere la retinopatia proliferativa ^[337], nel diabete di tipo 2 c'è una maggiore incidenza di edema maculare. Tuttavia, solo una minoranza di tali pazienti avrà una progressione risultante in una vista alterata.

Oltre al mantenimento della pressione sanguigna e al controllo glicemico, esistono numerosi trattamenti per la retinopatia diabetica che hanno efficacia nel ridurre la perdita della vista. Queste tre trattamenti includono la fotocoagulazione laser, iniezioni dello steroide triamcinolone e/o di antagonisti del fattore di crescita endoteliale (VEGF) nell'occhio, e vitrectomia per rimuovere il vitreo. Tuttavia, non c'è alcun approccio medico concordato per rallentare la progressione della malattia prima dell'uso di questi trattamenti piuttosto invasivi.

3. Neuropatia

Più della metà di tutte le persone con diabete può sviluppare una neuropatia ^[338], con un rischio fino al 15% durante tutta la vita di subire una o più amputazioni degli arti inferiori. La neuropatia diabetica è una sindrome che comprende la compromissione sia della componente somatica che quella autonoma del sistema

nervoso periferico. Esiste, tuttavia, una crescente consapevolezza che possano verificarsi anche danni al SNC, e che la neuropatia è un fattore importante nella anormale cicatrizzazione delle ferite, disfunzione erettile e disfunzione cardiovascolare osservata nel diabete. La progressione della neuropatia era tradizionalmente caratterizzata dallo sviluppo di anomalie vascolari, come l'ispessimento della membrana basale capillare e l'iperplasia endoteliale con conseguente diminuzione della tensione di ossigeno e ipossia. Si è osservato che gli inibitori del sistema renina-angiotensina e gli alfa-1 antagonisti migliorano le velocità di conduzione nervosa nel contesto clinico, il che si ipotizza sia il risultato di un aumento del flusso sanguigno neuronale. La neuropatia avanzata dovuta al deterioramento delle fibre dei nervi nel diabete è caratterizzata da alterata sensibilità alle vibrazioni e alla temperatura, che progredisce verso la perdita della percezione sensoriale. Iperalgesia, parestesie e allodinia si verificano anche in una proporzione di pazienti, con dolore presente nel 40-50% di quelli con neuropatia diabetica. Il dolore si osserva anche in alcuni soggetti diabetici senza evidenza clinica di neuropatia (10-20%), e può ostacolare gravemente la qualità della vita ^[339]. Di recente, tuttavia, ci sono stati alcuni dubbi in merito all'inclusione della neuropatia come complicanza "microvascolare", dato che i cambiamenti dei vasi sanguigni neuronali sono stati indicati da alcuni ricercatori come un effetto secondario di un disturbo neuronale e gliale sottostante associato a neuropatia, piuttosto che la vasculopatia implicata come causa di questo gruppo di complicazioni. Anzi, di recente sono emerse alcune prove che suggeriscono come la neuropatia diabetica miri selettivamente ai neuroni sensoriali e autonomi rispetto ai motoneuroni, con scarso coinvolgimento vascolare. In particolare, sono state studiate la perdita dell'innervazione epidermica ^[340,341] e corneale ^[342]. La degenerazione e perdita delle fibre neuronali all'interno della cornea può essere valutata e quantificata in modo non invasivo nei pazienti con diabete, utilizzando tecniche come la microscopia confocale corneale ^[342,343]. La degenerazione nervosa in questi siti ha mostrato correlazioni significative con le soglie termiche e varie misure di dolore e pressione e disabilità neurologica ^[342], suggerendo che la microscopia confocale corneale è un utile strumento per valutare il danno neurale come conseguenza del diabete. Anche la dimensione dei neuroni è importante. Sembra che nel diabete, le

fibre nervose più lunghe mostrino una precoce perdita di velocità di conduzione con perdita dei loro terminali nervosi. Questo è il motivo per cui formicolii e perdita di sensibilità e riflessi sono spesso prima osservati nei piedi e poi ascendono a colpire altre aree, in particolare le mani. Questa sindrome è comunemente definita a distribuzione "guanto e calza", che include intorpidimento, disestesia (spilli e aghi), perdita sensoriale e dolore notturno. Anche la consapevolezza spaziale della posizione dell'arto è colpita all'inizio della malattia. La perdita di sensibilità porta alla formazione di calli e lesioni a carico del piede che pongono i pazienti con neuropatia diabetica ad alto rischio di sviluppo di ulcere agli arti inferiori, che possono portare a successive amputazioni. Alcuni soggetti diabetici subiscono anche fratture multiple e possono sviluppare il "piede di Charcot", una condizione degenerativa vista nelle articolazioni portanti, caratterizzate da distruzione ossea e deformità. Nel contesto della neuropatia diabetica è comune anche l'insorgenza della disfunzione motoria progressiva, che può portare a dorsiflessione delle dita delle mani e dei piedi.

Oltre alla disfunzione del motoneurone, anche il sistema nervoso autonomo è alterato dal diabete. Una comune anomalia nella funzione autonoma osservata negli individui con il diabete è l'ipotensione ortostatica, a causa di un'incapacità di regolare la frequenza cardiaca e il tono vascolare per mantenere un'adeguata pressione di perfusione cerebrale. Anche i nervi autonomi che innervano il tratto gastrointestinale sono colpiti, portando a gastroparesi, nausea, gonfiore e diarrea, che possono anche alterare l'efficacia dei farmaci orali. In particolare, lo svuotamento gastrico ritardato può influenzare drasticamente il controllo glicemico, ritardando l'assorbimento dei nutrienti chiave e dei farmaci antidiabetici.

L'ampia varietà di manifestazioni cliniche osservate con la neuropatia, oltre alla ridotta guarigione delle ferite, la disfunzione erettile e le malattie cardiovascolari, possono ostacolare gravemente la qualità della vita. Come per le altre complicanze, la durata del diabete e la mancanza di controllo glicemico sono i principali fattori di rischio per la neuropatia in entrambe le principali forme di diabete ^[321,344]. Oltre alla ottimizzazione del controllo glicemico e alla gestione del dolore neuropatico, non vi sono grandi terapie approvate né in Europa né negli Stati Uniti per il trattamento della neuropatia diabetica. Inoltre, i meccanismi che portano alla

neuropatia diabetica sono ancora poco chiari. Attualmente, il trattamento si concentra generalmente sull'attenuazione del dolore, ma il processo è generalmente progressivo.

4. Malattie cardiovascolari

Nei soggetti affetti da diabete vi è un aumento del rischio di malattie cardiovascolari (CVD), tale che un individuo con diabete ha un rischio di infarto del miocardio equivalente a quello dei soggetti non diabetici che hanno già avuto un infarto miocardico progressivo ^[345]. La CVD rappresenta la causa di mortalità in più della metà della popolazione diabetica ^[345,346] e i soggetti affetti da diabete presentano un rischio di IMA tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale ^[347]. Nel diabete di tipo 1, non è comune vedere una progressione a CVD senza compromissione della funzione renale ^[348,349]. Nel diabete di tipo 2, la malattia renale rimane il principale fattore di rischio per una CVD prematura, oltre alla dislipidemia, allo scarso controllo glicemico e agli aumenti persistenti di pressione sanguigna ^[350]. I disturbi cardiovascolari nel diabete includono prematura aterosclerosi, che si manifesta come infarto del miocardio, ictus e funzionalità cardiaca compromessa, prevalentemente con disfunzione diastolica. Gli individui diabetici a rischio di CVD sono trattati con regimi intensivi compreso il rigoroso controllo glicemico, la somministrazione di agenti ipotensivi come quelli mirati al sistema RAAS, la terapia ipolipemizzante con statine e/o fibrati e agenti antiplastrinici, come l'aspirina.

L'aterosclerosi è un processo complesso che coinvolge numerosi tipi cellulari e importanti interazioni che alla fine portano alla progressione dalla “striscia grassa” alla formazione di placche aterosclerotiche più complesse. L'endotelio è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi vascolare, assicurata dall'equilibrio tra i fattori vasoattivi che controllano permeabilità, adesività e integrità come ANG II e ossido nitrico, ma questo equilibrio sembra essere compromesso dal diabete ^[351]. Anomalie localizzate determinano l'aterogenesi, dove le cellule immunitarie, compresi i macrofagi e le cellule T possono legarsi alla parete del vaso ^[352]. Questo avvia il movimento di lipoproteine a bassa densità nello

spazio subendoteliale e porta alla formazione di cellule schiumose e strisce di grasso ^[353] che sono comunemente osservata in siti di flusso turbolento come biforcazioni, rami e curve ^[354]. In definitiva, la proliferazione di cellule muscolari lisce e la deposizione di matrice, spesso con necrosi associata, determinano la formazione di una complessa placca aterosclerotica, che può occludere il vaso sanguigno nel sito di formazione come coronarie o femorali o diventare un embolo che occlude i vasi sanguigni in siti distanti, comunemente originati all'interno della carotide fino a raggiungere la circolazione cerebrale.

Il danno al miocardio in assenza di ipertensione e malattia coronarica può verificarsi in caso di diabete, e questo è stato definito cardiomiopatia diabetica ^[355,356]. La cardiomiopatia è caratterizzata da disfunzione diastolica ^[357] ovvero la progressiva riduzione della compliance cardiaca, che ostacola riempimento, soprattutto ventricolare, durante la parte diastolica del ciclo cardiaco. È spesso subclinico e implica l'uso di sofisticate tecniche di ecocardiografia per essere studiato ^[358]. Con la progressione clinica, la disfunzione diastolica può causare insufficienza cardiaca diastolica, che è caratterizzata come la presenza di segni e sintomi clinici di insufficienza cardiaca in presenza di una funzione sistolica quasi normale. La disfunzione diastolica si osserva fino al 40-60% dei soggetti con insufficienza cardiaca ^[359-361], dove i soggetti diabetici sono sovra rappresentati ^[362]. La principale conseguenza clinica della disfunzione diastolica è la dispnea da sforzo, che ostacola la capacità dell'individuo a svolgere esercizio, un aspetto importante nella gestione del diabete, in particolare nel contesto dell'obesità. Si pensa che la disfunzione diastolica insorga come risultato di un certo numero di processi patologici, questi includono: l'irrigidimento del miocardio a causa della deposizione di matrice extracellulare, ipertrofia e anomalie neuronali. Nel complesso, è probabile che l'ateroma e il danno miocardico si verificano almeno in parte come conseguenza di ipertensione, alterata permeabilità vascolare e ischemia. È importante, tuttavia, il controllo glicemico a lungo termine, definito biochimicamente utilizzando la misurazione di HbA1C, che rimane il miglior predittore del rischio di CVD sia nei diabetici di tipo 1 ^[363] che di tipo 2 ^[364]. L'espressione genica all'interno del sistema vascolare è notevolmente alterata dallo stress ossidativo e dall'infiammazione cronica ^[365], che spostano l'equilibrio da un

vaso antinfiammatorio e antitrombotico verso uno stato patogeno proinfiammatorio e trombogenico. C'è anche un fallimento della riparazione vascolare nel diabete [366], con una riduzione delle cellule progenitrici endoteliali [366,367], potenziando ulteriormente le complicazioni in più organi, come descritto precedentemente, conferendo così la significativa morbilità e mortalità precoce osservate in entrambe le principali forme di diabete.

2.8 Analisi di CD300e

2.8.1 Struttura e localizzazione di CD300e

CD300e, originariamente chiamato recettore immunitario espresso dalle cellule mieloidi (IREM)-2, è un recettore glicosilato di superficie con un singolo dominio Ig-like extracellulare, appartenente a una famiglia di recettori immunitari che include 8 membri, attivanti o inibitori, che sono espressi sulle cellule mieloidi, sulle cellule linfoidi o su entrambe ^[368]. Poiché il ligando di CD300e è ancora sconosciuto, la sua funzione nelle cellule umane è stata studiata da utilizzando un anticorpo monoclonale agonistico anti-CD300e. Vi è evidenza che l'impegno di CD300e nei monociti umani e cellule dendritiche mieloidi fornisca a tali cellule segnali di sopravvivenza e che inneschi l'espressione di marcatori di attivazione e il rilascio di citochine pro-infiammatorie: tutte tali evidenze hanno portato alla conclusione che CD300e è un recettore immunoattivante ^[369].

Nel topo CD300e è altamente espresso solo nei monociti non classici (CD14-CD16+) e intermedi (CD14+CD16+), mentre la controparte umana è espressa in tutti i sottoinsiemi di monociti umani, compreso quello classico (CD14+CD16-) ^[370]. Il ruolo dei monociti è centrale poiché agiscono in modo critico in diverse malattie infiammatorie; questi sono stati recentemente classificati in tre sottoinsiemi in base all'espressione dei recettori LPS (CD14) e FcγRIII (CD16) (8, 9). I monociti classici (CM) CD14+CD16- esprimono alti livelli di CCR2, il recettore per le chemochine di CCL2 noto anche come MCP-1, e bassi livelli di CCR5, recettore di CCL3 e CCL5 e di CX3CR1, il recettore della frattalchina (CX3CL1). Al contrario, monociti intermedi CD14+CD16+ (IM) e monociti non classici CD14-CD16+ (NCM) esprimono alti livelli di CX3CR1 e CCR5 ma non esprimono CCR2 (10, 11).

In soggetti sani, sono state rivelate grandi differenze tra i sottoinsiemi CM, IM e NCM. I monociti classici sono stati descritti come i principali monociti antimicrobici (14, 15), mentre i non classici e gli intermedi sono stati collegati all'elaborazione e alla presentazione dell'Ag, e all'infiammazione (16, 17). I tre sottoinsiemi di monociti possono essere polarizzati dall'ambiente delle citochine

per acquisire le loro funzioni e proprietà di migrazione (10). È interessante notare che è stato dimostrato che il sottogruppo NCM, noto come monociti di "pattugliamento", ha la capacità di essere stimolato dai ligandi TLR7 e TLR8, coinvolgendoli nella sorveglianza locale dei tessuti danneggiati o infetti da virus (15).

Per spiegare le presunte funzioni dei sottoinsiemi di monociti nell'infiammazione di basso grado presente nell'obesità, è stato proposto un modello proinfiammatorio in cui i monociti dei soggetti obesi rileverebbero i fattori circolanti attraverso il TLR4 e TLR8. In risposta a ciò, i sottoinsiemi CM e NCM secernono più citochine infiammatorie. Esprimendo più CCR5 e CCR2, IM e CM potrebbero essere in grado di migrare maggiormente verso i tessuti dove potrebbero differenziarsi nei macrofagi. Entrambi i fenomeni contribuiscono a sostenere un'infiammazione di basso grado associata all'obesità, mentre l'NCM potrebbe rimanere più a lungo nella circolazione e assumere la funzione di "pattugliamento".

2.8.2 Ipotesi di funzionamento e possibili implicazioni fisiopatologiche

Il plasma di individui con obesità e insulino-resistenza (IR), contiene autoanticorpi specifici per proteine intracellulari, ubiquitariamente espresse nei tessuti inclusi pancreas, tessuti nervosi, muscoli o tessuto adiposo così come cellule immunitarie³, suggerendo che in condizioni di obesità avverrebbe il rilascio di antigeni self dai tessuti bersaglio dell'insulina.

È stato dimostrato che il recettore immunitario CD300e è espresso dai macrofagi che si infiltrano nel tessuto adiposo (AT) di pazienti con obesità⁴ e uno studio condotto su una coorte di 49 coppie di gemelli monozigoti, discordanti per l'indice di massa corporea, ha rivelato che è significativamente sovraregolato nell'AT dei più pesanti soggetti rispetto al loro gemello normopeso [articolo prof]. Dati preliminari dello studio condotto dal laboratorio endocrinometabolico della clinica medica III, in collaborazione con il gruppo guidato dalla professoressa de Bernard del dipartimento di biologia dell'università di Padova, nel quale si è andato ad osservare come il titolo anticorpale anti-CD300e cambiasse nei pazienti obesi, pre e post

riduzione di peso indotta da chirurgia bariatrica, mostrano che nel 77% di loro si aveva una diminuzione di tal titolo, correlatamente alla diminuzione ponderale. Oltre a ciò, si sono studiati 608 cloni cellulari ottenuti da cellule T CD4+ (helper per promuovere la produzione anticorpale delle cellule B) derivanti dal sangue periferico degli stessi pazienti: il 41% di tali cellule sono proliferate in seguito a stimolazione di CD300e, di queste il 75% aveva un profilo Th1, secretante IFN-gamma.

È stato dimostrato che le cellule Th1 e l'IFN- γ interferiscono profondamente con la pathway di segnalazione dell'insulina, portando all'insulino-resistenza nel tessuto adiposo e nelle cellule muscolari scheletriche, contribuendo infine all'insulino-resistenza sistemica nell'obesità^{17,19}. È stato dimostrato che una percentuale significativa di cloni di cellule T CD4+ derivati dal sangue periferico di pazienti obesi, ma non da soggetti magri metabolicamente sani, sono stati attivati da CD300e, hanno proliferato e hanno mostrato un tipico profilo Th1, sottolineando il ruolo patogeno della disregolazione immunitaria Th1 nell'obesità.

È interessante notare che un profilo CD4+ Th1 predominante è stato dimostrato, non solo nel sangue periferico ma anche nel tessuto adiposo di pazienti obesi, dalle cellule T CD4+ CD300e-specifiche [□]. [articolo prof]

Il miglioramento della sensibilità insulinica (**HOMA-IR**) correla in maniera inversa con il titolo anticorpale anti-CD300e pre-weight loss (**PWL**).

Glucose in molar units (mmol/L)

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{22.5}$$

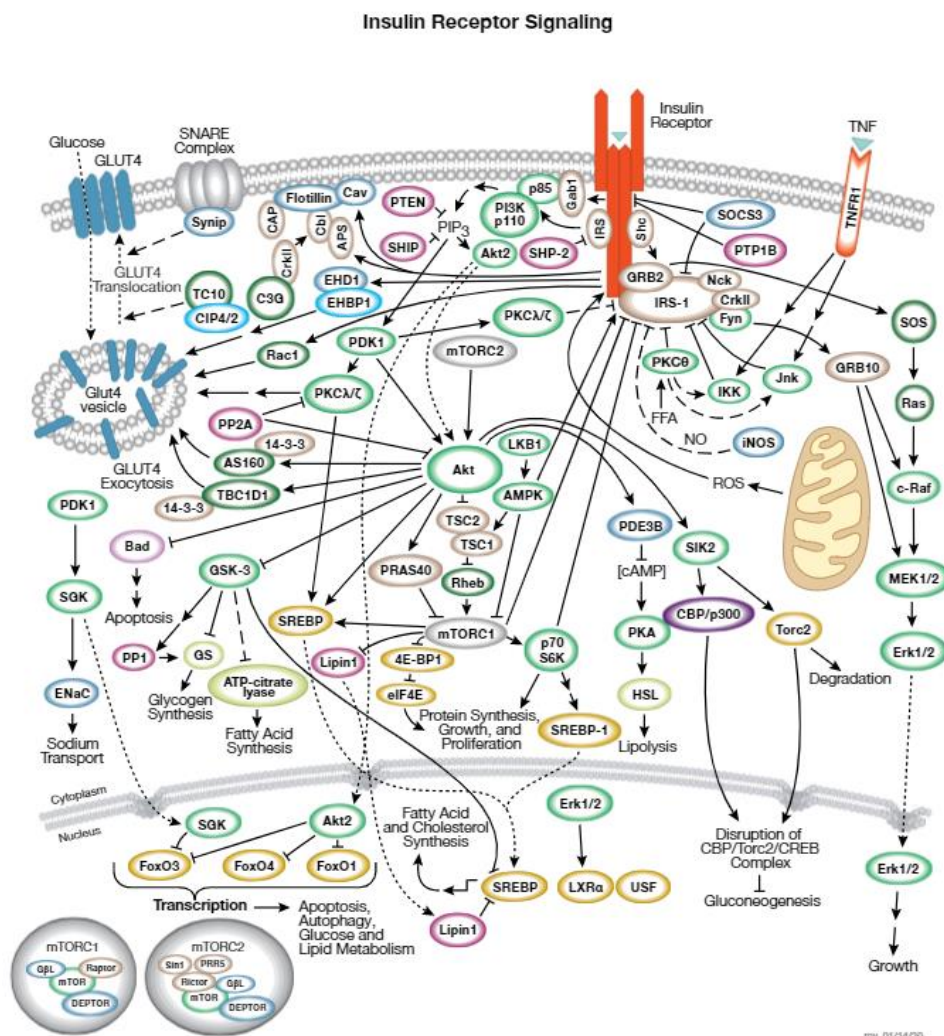
Calcolo dell'indice HOMA-IR. Diabetologia. 1985 Jul;28(7):412-9. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC

Quindi maggiore è il titolo anticorpale sierico prima dell'intervento di chirurgia bariatrica, minore sarà il miglioramento della sensibilità insulinica in questi pazienti dopo la chirurgia bariatrica.

Il miglioramento dell'HOMA IR correla, infatti, positivamente con il calo del titolo anti-CD300e, e il miglioramento della sensibilità insulinica correla positivamente anche con il calo ponderale (% Kg persi post chirurgia bariatrica) ma non in maniera significativa quanto con il titolo anti-CD300e PWL.

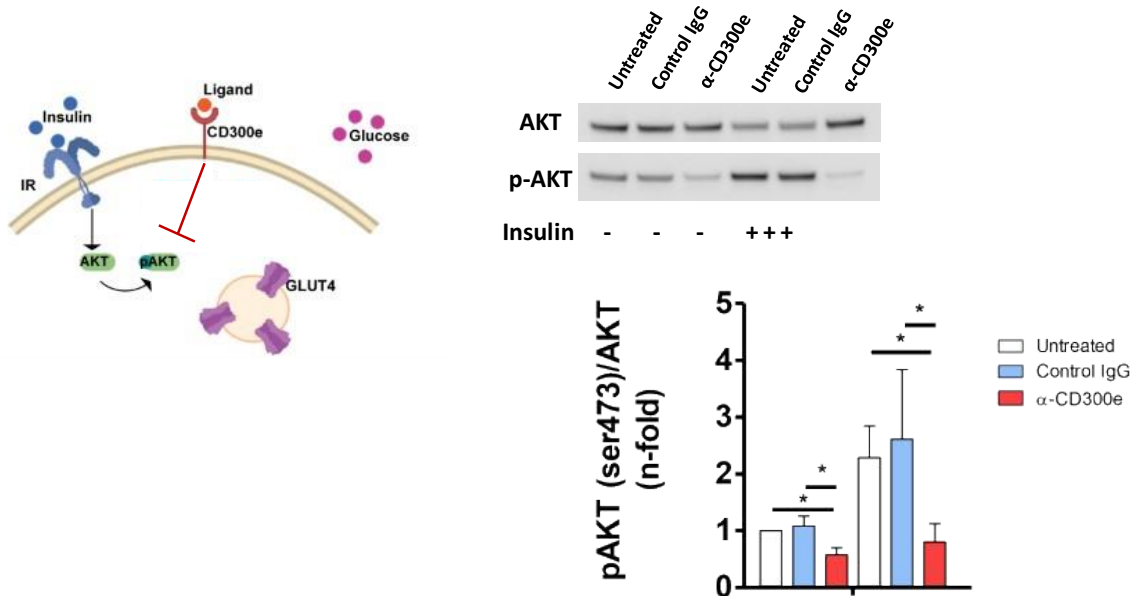
2.8.3 Ruolo di CD300e nella pathway del signalling dell'insulina

Il signalling dell'insulina è complesso e vede parteciparvi diversi mediatori e proteine intracellulari.



Signalling dell'Insulina con focus sul meccanismo di inibizione operato dal TNF-alfa ³⁷¹.

Dati i risultati descritti nello studio “The immune receptor CD300e negatively regulates T cell activation by impairing the STAT1-dependent antigen presentation” di Colletta et al. e gli esperimenti preliminari effettuati si ipotizza che CD300e svolga un ruolo determinante nel signalling dell’insulina, poiché si è osservato che in presenza di anticorpi leganti CD300e la fosforilazione di AKT (protein-chinasi a valle del recettore insulinico, che ne trasmette il segnale a livello intracellulare) veniva inibita, bloccandone la via di segnalazione sia in assenza di insulina, sia post somministrazione di questa.



Westerblot di AKT e pAKT in diverse situazioni, ossia: nei monociti non trattati, nei monociti trattati con IgG generiche e con Ab anti-CD300e, in condizioni di assenza e presenza di insulina.

III. OBIETTIVI

Lo scopo dello studio è stato quello di indagare in maniera più specifica il ruolo di CD300e nelle alterazioni immunometaboliche che accompagnano la progressione da obesità a diabete. In particolare, abbiamo analizzato l'espressione del recettore a livello della superficie di monociti circolanti in pazienti obesi candidati a chirurgia bariatrica e l'abbiamo confrontata con quella di soggetti sani normopeso.

Abbiamo poi analizzato come questo parametro si correlava ai dati antropometrici e clinici raccolti, al fine di osservare eventuali associazioni tra l'alterazione dell'espressione del CD300e e la disregolazione del metabolismo energetico in tali pazienti.

IV. MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Abbiamo eseguito uno studio osservazionale di tipo prospettico analizzando l'espressione di CD300e su monociti di sangue periferico in 22 pazienti adulti obesi e in 9 soggetti adulti sani come gruppo di controllo. I pazienti sono stati reclutati da marzo a luglio 2022, presso il Centro per lo Studio e il Trattamento Integrato dell'Obesità dell'Azienda Ospedaliera di Padova. I pazienti sono stati sottoposti inizialmente ad una visita presso gli ambulatori di chirurgia bariatrica per una valutazione finalizzata all'inquadramento della patologia, delle eventuali comorbidità e della possibile candidabilità all'intervento bariatrico del soggetto. Tale valutazione è collocata all'interno di un percorso multidisciplinare preoperatorio complesso e della durata media di 7-12 mesi. Successivamente sono stati sottoposti ad una valutazione internistica, nutrizionale e psicologica, al fine di valutare e scegliere insieme al paziente il percorso terapeutico più adatto alla sua condizione.

Il consenso informato scritto è stato firmato da tutti i pazienti prima del prelievo dei campioni e della raccolta dei dati anamnestici, come da regolamentazione del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della Provincia di Padova.

Popolazione in Studio

Per il reclutamento dei pazienti sono stati stilati diversi criteri di esclusione e di inclusione. In particolare, sono stati inclusi i pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche:

- Età compresa tra 18 e 65 anni
- BMI > 35.0 kg/m² oppure BMI compreso tra 30.0 kg/m² e 34.9 kg/m² e presenza di almeno una comorbidità (cardiopatía ischemica, diabete di tipo 2, sindrome delle apnee ostruttive notturne, steatosi epatica non-alcolica, ipertensione, dislipidemia, asma, stasi venosa, incontinenza urinaria severa, artropatia disabilitante).

Mentre sono stati esclusi i pazienti che presentavano:

- Età < 18 anni o > 65 anni
- Rifiuto o impossibilità a fornire il consenso informato all'arruolamento
- Gravidanza
- Infezione da HIV, HBV, HCV, HTLV
- Stato infiammatorio cronico o intercorrente, causato da condizioni quali:
 - o Stato infettivo in atto o recente (<2 settimane dalla completa risoluzione)
 - o Malattia oncologica attiva (incluse neoplasie ematologiche)
 - o Connettivopatie o malattie reumatologiche (escluse condizioni considerate in fase di risoluzione da più di 5 anni)
 - o Vasculiti ad eziologia autoimmune
 - o Malattie infiammatorie croniche dell'intestino
 - o Malattie autoinfiammatorie

Valutazione dei pazienti

La valutazione internistica è stata svolta in regime ambulatoriale, dove per ogni paziente si è tenuta una dettagliata indagine anamnestica, ponendo attenzione particolare a:

- Familiarità per l'obesità
- Storia personale focalizzata sull'insorgenza della patologia, progressi tentativi dietetici, progressi interventi chirurgici, abitudini alimentari, attività fisica svolta solitamente e aspetti psicologici riguardo possibili DCA.
- Eventuali comorbidità in atto o pregresse e complicanze dell'obesità
- Presenta di eventuali criteri di esclusione
- Terapie in atto

Prelievo di campione ematico

Per ciascun paziente è stato eseguito un prelievo di sangue venoso.

Su una parte di questo sono stati eseguiti esami ematochimici di primo livello, quali:

- Glicemia a digiuno
- HbA1c
- Insulinemia
- Peptide C
- Trigliceridi
- Colesterolo totale e HDL
- PCRus
- Creatinina
- eGFR
- AST e ALT

Su un'altra parte è stata eseguita un'estrazione e purificazione della popolazione monocitaria circolante e una successiva analisi citofluorimetrica.

Citofluorimetria su monociti circolanti

I monociti circolanti sono stati isolati dal campione di sangue periferico e successivamente analizzati mediante citofluorimetria. In particolare, 300ul di sangue periferico sono stati trattati per 5 minuti a temperatura ambiente con buffer di lisi eritrocitaria e successivamente centrifugati 5 minuti a 300xg. Il surnatante è stato scartato e il pellet ottenuto è stato lavato in FACS buffer e successivamente risospeso in PBS, incubato al buio con diversi marcatori fluorescenti (anti-CD300e-PE, anti-MHCII-APC, anti-CD3-FITC, anti-CD19-FITC, anti-CD56-FITC, anti-CD14-PerCP-Cy5.5, anti-CD16-BV786) per 15 minuti e successivamente fissato in formaldeide al 4% e analizzato mediante lo strumento FACS LSRFortessa (BD Biosciences). Attraverso una specifica strategia di gating sono stati identificati e quantificati i monociti generici e le diverse sottopopolazioni monociti classici (CD14+/CD16-), intermedi (CD14+CD16+) e non classici (CD14-CD16+) esprimenti o meno il recettore cd300e.

Analisi Statistica

Le analisi statistiche sono state eseguite con un approccio non parametrico mediante il software GraphPad Prism version 9.0, utilizzando i test Mann-Whitney U e Kruskal-Wallis per variabili continue, applicando correzione di Bonferroni per comparazioni multiple laddove opportuno. Le correlazioni sono state calcolate utilizzando il coefficiente di correlazione R di Spearman. Un p-value inferiore a 0,05 è stato considerato significativo.

V. RISULTATI

Dati clinici e antropometrici della popolazione di studio

I dati clinici e antropometrici dei 23 pazienti obesi reclutati sono riassunti in Tabella 1.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

SESSO (F; M)	10;13
ETÀ (anni)	37 (31 – 49,5)
PESO (kg)	128,5 (114,8 – 145,5)
ALTEZZA (cm)	174 (162,8 - 179)
BMI (kg/m²)	43,3 (38,05 – 48,73)
GLICEMIA A DIGIUNO (mmol/L)	5,25 (4,9 – 5,6)
HbA1C (mmol/mol)	38 (34 - 43)
TRIGLICERIDI (mmol/L)	1,27 (1,05 – 2,13)
COLESTEROLO TOTALE (mmol/L)	4,4 (4,05 – 5,27)
COLESTEROLO HDL (mmol/L)	1,05 (0,88 – 1,13)

Tabella 1: dati clinici e antropometrici dei 23 pz obesi reclutati nello studio; i dati sono espressi come mediana e range interquartile.

Distribuzione delle sottopopolazioni di monociti circolanti nei pazienti obesi

Inizialmente abbiamo studiato mediante citofluorimetria a flusso e gating come si suddividono quantitativamente i monociti nelle sottopopolazioni di monociti classici, intermedi e non classici. Abbiamo osservato una diversa suddivisione delle sottopopolazioni dei monociti periferici tra i pazienti obesi e i pazienti sani normopeso (Figura 1). In particolare, per quanto riguarda i monociti classici (CD14⁺/CD16⁻) la percentuale era significativamente inferiore nei pazienti obesi rispetto al gruppo di controllo di soggetti sani normopeso (78,3%±1,8% vs 87,3%±1,2%; p=0,013). Contrariamente, sia la percentuale dei monociti intermedi (CD14⁺/CD16⁺), che quella dei monociti non classici (CD14⁻/CD16⁺) era significativamente superiore negli obesi rispetto ai normopeso (11,8%±1,1% vs 5,7%±0,6%; p=0,001 e 9,2%±1,0% vs 5,5%±0,5%; p=0,032 rispettivamente).

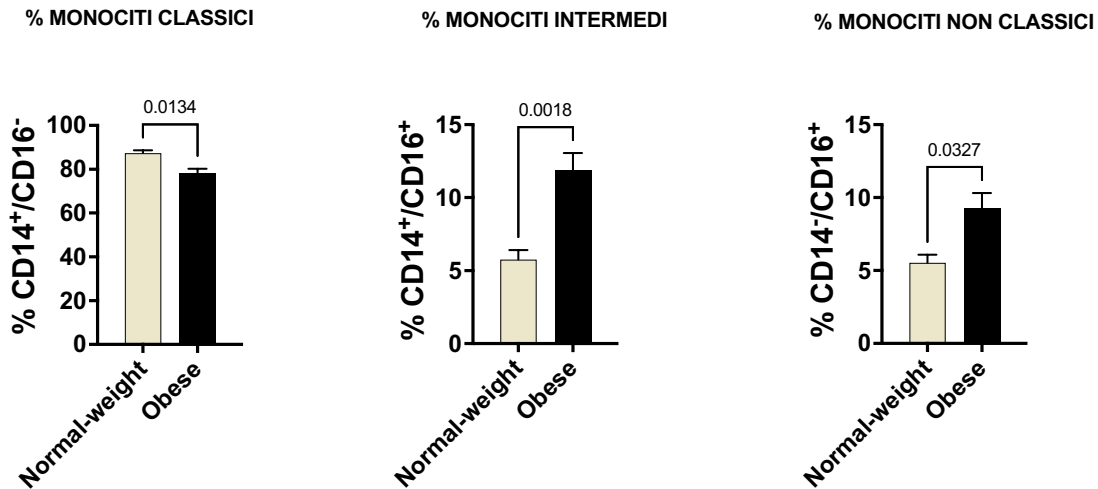


Figura 1. Distribuzione percentuale delle diverse sottopopolazioni di monociti circolanti in pazienti obesi e controlli. Valori percentuali di monociti classici (CD14⁺/CD16⁻), intermedi (CD14⁺/CD16⁺) e non classici (CD14⁻/CD16⁺) quantificati mediante citofluorimetria in campioni di sangue periferico di pazienti obesi (Obese, n=25) e soggetti sani normopeso (Normal-weight, n=9). I dati sono espressi come media e deviazione standard, per ciascun confronto è indicato il p-value risultante dal test Mann-Whitney U.

Espressione di CD300e su monociti circolanti in pazienti obesi

Siamo andati poi ad osservare, sempre con l'utilizzo della citofluorimetria a flusso, la quantità di CD300e espressa mediante intensità di segnale (Mean Fluorescence intensity, MFI) presente sulla superficie monocitica (Figura 2). Per quanto riguarda l'espressione specifica di Cd300e sulla membrana dei monociti periferici totali, abbiamo osservato che vi era una maggiore espressione del recettore nei pazienti obesi rispetto al gruppo di controllo (8101,6±443,3 vs 6569,7±384,2; p=0,025). Andando ad analizzare le sottopopolazioni specifiche, abbiamo osservato che il recettore era maggiormente espresso anche sulla superficie dei monociti classici dei pazienti obesi rispetto ai controlli normopeso (7434,8±340,4 vs 6072,4±379,2; p=0,047), mentre non vi erano differenze significative tra i due gruppi nell'espressione di cd300e in membrana da parte di monociti intermedi o non classici.

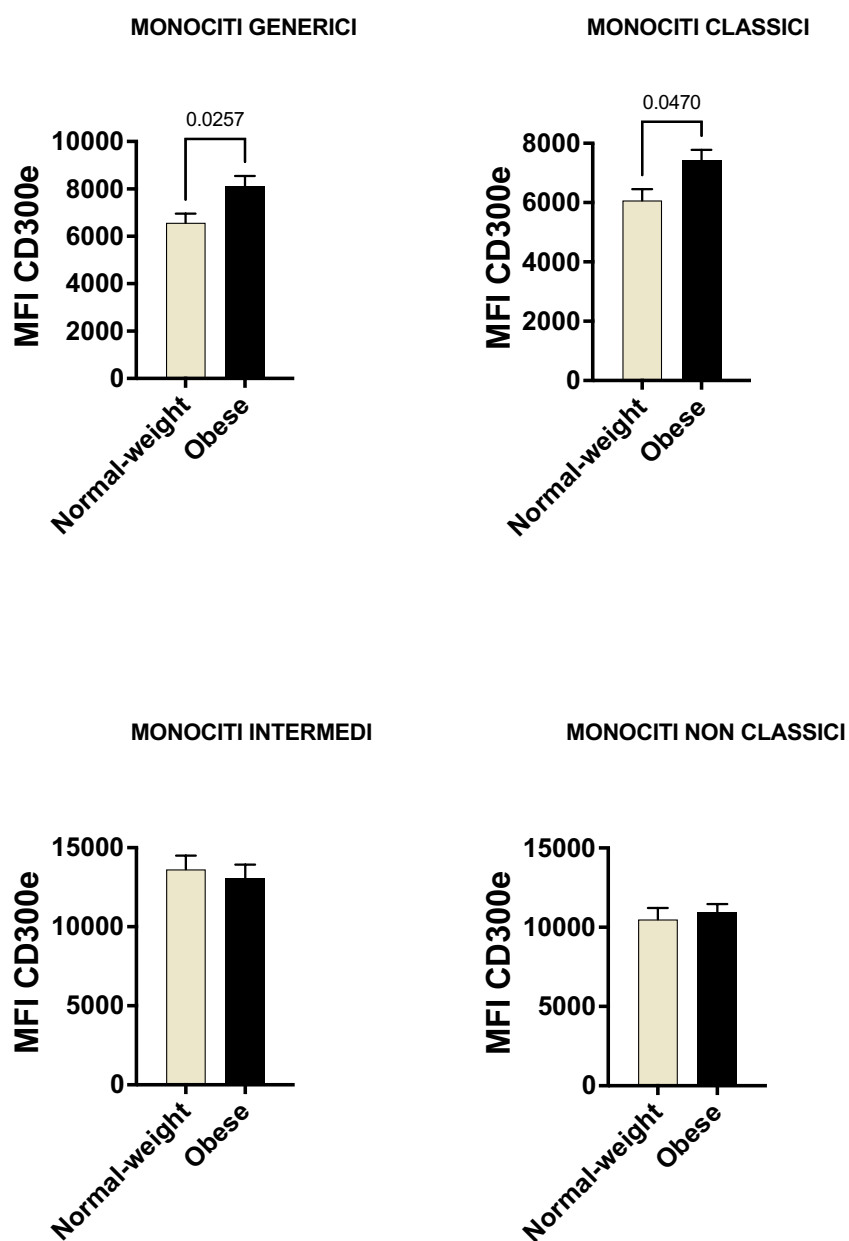


Figura 2: Espressione di cd300e in sottopopolazioni di monociti circolanti in pazienti obesi e controlli. L'espressione in membrana del recettore CD300e è stata misurata in monociti generici totali e nelle diverse sottopopolazioni di monociti classici (CD14+/CD16-), intermedi (CD14+CD16+) e non classici (CD14-CD16+) mediante citofluorimetria in campioni di sangue periferico di pazienti obesi (Obese, n=25) e soggetti sani normopeso (Normal-weight, n=9). I dati sono espressi come media e deviazione standard, per ciascun confronto è indicato il p-value risultante dal test Mann-Whitney U. MFI: Mean Fluorescence Intensity.

Espressione di CD300e su monociti circolanti in pazienti obesi normoglicemici, prediabetici e diabetici

Suddividendo la popolazione di pazienti obesi in base alla presenza di diabete (FPG \geq 126 mg/dL o \geq 7,00 mmol/L e/o HbA1c \geq 6,5% o \geq 48 mmol/mol), alterata glicemia a digiuno (FPG tra 100 e 125 mmol/L e/o HbA1c tra 39 e 47 mmol/mol) o normoglicemia (FPG $<$ 100 mmol/L e HbA1c $<$ 39 mmol/mol), abbiamo osservato che i pazienti obesi con alterata glicemia a digiuno avevano un'aumentata espressione di CD300e sui monociti circolanti rispetto al gruppo di soggetti sani normopeso di controllo (9857,0 \pm 856,2 vs 6569,7 \pm 384,2; p=0,036). Inoltre, i pazienti obesi diabetici mostravano una maggiore espressione di CD300e sui monociti circolanti sia rispetto ai pazienti obesi normoglicemici (10461,1 \pm 498,1 vs 7375,4 \pm 464,2; p=0,029), che -con una significatività ancora maggiore- rispetto al gruppo di soggetti sani normopeso di controllo (10461,1 \pm 498,1 vs 6569,7 \pm 384,2; p=0,010) (Figura 3).

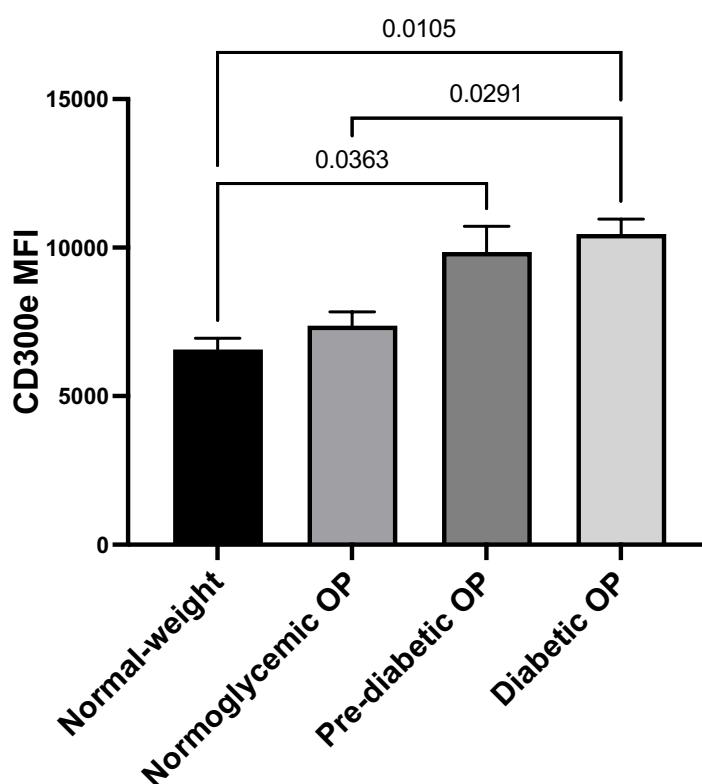


Figura 3: Espressione di cd300e in monociti circolanti di pazienti obesi normoglicemici, prediabetici o diabetici e controlli. L'espressione in membrana del recettore CD300e è stata

misurata in monociti generici totali di pazienti obesi con diabete (Diabetic OP, n=3), alterata glicemia a digiuno (Pre-diabetic OP, n=3) o normoglicemia (Normoglycemic OP, n=19), e di soggetti sani normopeso e normoglicemici (Normal-weight, n=9) mediante citofluorimetria. I dati sono espressi come media e deviazione standard, per ciascun confronto è indicato il p-value risultante dal test Kuskal-Wallis per comparazioni multiple. MFI: Mean Fluorescence Intensity.

Espressione di CD300e su monociti circolanti in pazienti obesi e parametri clinici

Abbiamo poi raccolto i risultati delle analisi ematochimiche effettuate sul sangue periferico dei pazienti obesi e andando a correlare l'espressione di CD300e sulla membrana dei monociti periferici con i parametri clinici e laboratoristici dei pazienti abbiamo osservato che essa correla significativamente in modo diretto con sia la glicemia a digiuno espressa in mmol/L ($R=0,60$; $p=0,003$) sia con l'emoglobina glicata espressa in mmol/mol ($R=0,39$; $p=0,061$) (Figura 4).

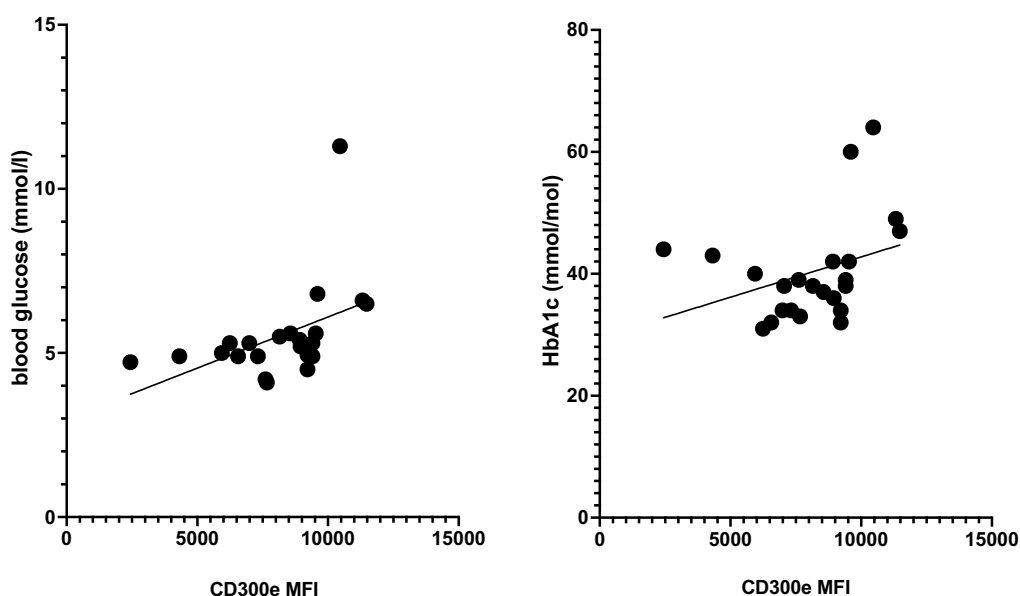


Figura 4: Espressione di cd300e in monociti circolanti di pazienti obesi e parametri ematochimici. Correlazione positiva tra i valori di glicemia a digiuno (blood glucose) espressa in millimoli/litro e di emoglobina glicata (HbA1C) espressa in millimoli/moli Hb e l'espressione in membrana del recettore CD300e (espressa in valori medi di fluorescenza MFI) su monociti circolanti di pazienti obesi. La correlazione non parametrica è stata misurata utilizzando il coefficiente R di Spearman.

DISCUSSIONE

L'obesità è una patologia cronica e recidivante, la cui prevalenza è aumentata in modo allarmante negli ultimi decenni, facendole acquisire un carattere pandemico. Tutto ciò è molto rilevante a causa dell'impatto che tale malattia ha in termini aumento di morbilità e mortalità, dovuto alle numerose complicanze che la stessa obesità causa a più organi e apparati. L'obesità, infatti, si accompagna all'instaurazione di un'inflammatione cronica di basso grado sia sistemica sia locale a livello del tessuto adiposo stesso. Qui avvengono modifiche del secretoma degli adipociti e del fenotipo delle cellule immunitarie residenti e migrate in loco: vi è infatti, uno switch immunofenotipico che influenza e altera l'insulino-sensibilità dei tessuti.

In particolare, solitamente nel tessuto adiposo di un soggetto sano vi sono macrofagi M2, cellule NKT, cellule T reg, e linfociti di tipo 2 orientati alla produzione di citochine di tipo 2: tutte tali cellule si impegnano a mantenere un ambiente antinfiammatorio e ad assistere il corretto turnover cellulare degli adipociti.

Nel paziente obeso invece, a seguito dell'influenza e presenza cronica di una serie di induttori della metainflammatione, gli adipociti subiscono dapprima ipertrofia e iperplasia, per poi non riuscire più ad immagazzinare l'eccesso di grasso. Tali meccanismi causano disfunzione mitocondriale, aumento della produzione di ROS, stress al reticolo endoplasmatico, stress e rottura della membrana plasmatica, ed infine morte degli adipociti stessi. Tutto ciò instaura un'inflammatione locale con lo switch immunofenotipico da anti a pro-infiammatorio, qui infatti si avranno: macrofagi M1, cellule NK, linfociti CD4+ Th1 e tali cellule produrranno una serie di citochine proinfiammatorie tra le quali soprattutto IFN-alfa, IL1-beta, IL-6 e TNF-alfa. Tali citochine si è osservato che influiscono e alterano il normale signalling dell'insulina attraverso la fosforilazione di una serina delle proteine IRS.

Visto che l'inflammatione del tessuto adiposo sembra essere il denominatore comune delle patologie legate all'obesità^[372,373], promuovere la risoluzione dell'inflammatione adiposa è quindi un potenziale approccio terapeutico che potrebbe alleviare la disfunzione d'organo associata all'obesità^[374-379].

L'insulino-resistenza e il diabete sono una complicanza molto frequente nell'obesità, causata principalmente da tre alterazioni causate dalla stessa obesità, ovvero la diminuzione dell'uptake di glucosio da parte del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo, la diminuzione della glicogenosintesi a livello epatico e la ridotta secrezione di insulina a carico delle cellule-beta pancreatiche. In aggiunta a ciò, vi sono anche alterazioni di funzionalità a livello del signalling dell'insulina causate dall'ambiente pro-infiammatorio: soprattutto da citochine pro-infiammatorie, tuttavia molti meccanismi alla base di tali associazioni non sono stati ancora del tutto compresi. In particolare, il recettore da noi analizzato CD300e, è stato oggetto di recenti studi per scoprire le sue diverse funzioni quali mediatore immunitario e potenziale modulatore del signalling insulinico.

In questo studio si è analizzata la distribuzione delle sottopopolazioni monocitarie nel sangue periferico di pazienti obesi rispetto a soggetti normopeso, ed è emersa una diminuzione percentuale della popolazione di monociti classici a fronte di un'aumentata percentuale di intermedi e non classici.

Queste osservazioni sono in accordo con i risultati precedenti ottenuti dagli studi di Poitou C. et al. ^[380] e Estelle F. Devevre et al. ^[381], dove la proporzione di monociti intermedi (IM) e monociti non classici (NCM), rispetto ai classici (CM) era aumentata nel sangue periferico di pazienti obesi e tornava a valori fisiologici dopo calo ponderale ottenuto attraverso chirurgia bariatrica.

Anziché un'aumentata produzione del fenotipo non classico in circolo, vi sarebbe una diminuzione relativa come risultato di una maggiore migrazione verso il tessuto adiposo dei monociti classici e intermedi, (che esprimono alti livelli di CX3CR1, CCR2 o CCR5) in risposta alle chemiochine secrete dall'endotelio attivato e dal tessuto adiposo stesso. Inoltre, i loro risultati suggeriscono in particolare una maggiore capacità chemiotattica dei sottoinsiemi CM e IM e quindi che l'NCM sarebbero coinvolti in misura minore rispetto agli altri due sottoinsiemi nel reclutamento di monociti.

Il nostro studio ha poi analizzato per la prima volta l'espressione di CD300e sulla superficie dei monociti periferici di pazienti obesi, suddivisi in normoglicemici, con alterata glicemia a digiuno e diabetici, e soggetti sani normopeso, allo scopo di

valutare una possibile correlazione tra l'alterazione del metabolismo energetico e l'espressione di CD300e.

Dai risultati dello studio emerge l'associazione tra l'aumento di CD300e sulla superficie monocitaria dei pazienti obesi vs soggetti sani.

L'aumento del recettore CD300e correla anche con un'alterata omeostasi glicemica; infatti, si è visto come i pazienti obesi affetti da alterata glicemia a digiuno, e ancor più i pazienti obesi diabetici presentassero un'espressione maggiore di tale recettore sui loro monociti periferici.

Questi risultati sono in accordo con gli esperimenti condotti precedentemente dal nostro laboratorio in cui era stata confermata un'azione diretta del recettore nell'alterazione del signalling insulinico e suggeriscono ancor più l'ipotesi che l'espressione di tale recettore sia implicata della disomeostesi glicemica nei pazienti affetti da alterata glicemia a digiuno, o ancor più da diabete di tipo 2.

Inoltre, numerosi studi, dati clinici e modelli sperimentali hanno dimostrato il coinvolgimento delle adipochine nella patogenesi di alcune malattie autoimmuni (artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES), malattie infiammatorie intestinali (IBD), sclerosi multipla (SM), diabete di tipo 1 (T1D), psoriasi e artrite psoriasica (PSA) e tiroidite autoimmune (TAI), in particolare Tiroidite di Hashimoto (HT).). Visto che tale ambiente infiammatorio, che viene esacerbato all'aumentare del grado di obesità, è un importante fattore che contribuisce all'insorgenza e alla progressione delle malattie autoimmuni ^[382], potrebbe verificarsi la produzione di autoanticorpi contro alcuni dei fattori implicati in tale contesto. Questo fenomeno potrebbe giustificare la presenza di un titolo anticorpale anti-cd300e nel siero di pazienti obesi insulinoresistenti, che va diminuendo a pari passo del calo ponderale ottenuto con chirurgia bariatrica, osservata nei nostri dati preliminari.

Quindi potrebbero rappresentare lo specchio di ciò che avviene a livello del tessuto adiposo. Situazione periferica che rispecchia quella tissutale, e potrebbe essere che vi sia una migrazione monocitaria a livello tissutale sfociate poi in quella disfunzione e alterazione immunometabolica già citata.

6. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Questo studio ha dimostrato per la prima volta la presenza del recettore CD300e sulla superficie di monociti circolanti di pazienti obesi, dimostrandone anche una sua aumentata espressione in relazione all'alterato metabolismo glucidico. La nostra ipotesi è quindi che questo recettore sia implicato nell'instaurarsi delle alterazioni immunometaboliche che coinvolgono sia le cellule circolanti che quelle residenti nel tessuto adiposo nella genesi del diabete di tipo 2 come complicanza dell'obesità. Viste le sue implicazioni nell'*insulin signalling* CD300e potrebbe risultare sia un interessante biomarcatore predittivo per il miglioramento dell'IR in seguito al calo ponderale post chirurgia bariatrica, sia un potenziale target farmacologico nel diabete quale complicanza dell'obesità. Infatti, nel management sia chirurgico che farmacologico del paziente obeso diabetico non vi sono ancora chiari indicatori predittivi o prognostici del miglioramento dei diversi parametri metabolici. Nonostante siano stati usati parametri clinici predittivi come la durata del diabete pre-operatorio, i valori di C-peptide o emoglobina glicata e la percentuale di *weight loss* post-operatoria^[383-385], non sempre si sono rivelati affidabili in quanto non prendevano in considerazione le diverse componenti fisiopatologiche implicate nella progressione da obesità a diabete di tipo 2. Ad esempio, lo studio di Andersson et al.³⁸³ dimostra come nonostante vi fosse un parziale riguadagno di peso post operazione, la sensibilità insulinica adipocitaria era il fattore più determinante nel mantenimento della omeostasi glicemica nei pazienti studiati, che risultava migliore rispetto a quella di altri pazienti che avevano ottenuto un maggior calo ponderale. Inoltre, ad oggi non esistono parametri legati all'immunometabolismo che possano dare un'indicazione predittiva forte del miglioramento metabolico e dell'insulino-sensibilità in pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica.

Lo studio dovrà necessariamente proseguire per reclutare ulteriori pazienti e aumentare la numerosità campionaria dei sottogruppi, nonché seguire i reclutati nel percorso bariatrico per vedere se dopo calo ponderale vi sia una diminuzione dell'espressione di CD300e nei monociti periferici così come si era osservato il calo

del titolo anticorpale sierico di anti-CD300e nei dati preliminari. Sarà opportuno verificare se nelle biopsie di tessuto adiposo prelevate sia dal deposito viscerale durante la chirurgia bariatrica, sia dal deposito sottocutaneo nella addominoplastica dopo calo ponderale, si rispecchia la situazione periferica a livello dell'espressione di CD300e da parte dei macrofagi tissutali. Inoltre, attraverso degli esperimenti di *tracking* cellulare si potrà andare ad indagare in maniera specifica se siano i monociti con iperespressività di cd300e a migrare all'interno del tessuto adiposo e scatenare l'IR mediata da CD300e.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (2021).
2. di Angelantonio, E. *et al.* Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* **388**, 776–786 (2016).
3. Bray, G. A. Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* **55**, 488S-494S (1992).
4. Behnke AR Wilmore JH. *Evaluation and Regulation of Body Build and Composition*. (1974).
5. Goossens, G. H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts* **10**, 207–215 (2017).
6. Yumuk, V. *et al.* European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* **8**, 402–424 (2015).
7. Tchkonja, T. *et al.* Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metabolism* vol. 17 644–656 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.008> (2013).
8. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. *Obes Res* **6**, 51S-179S (1998).
9. Swinburn, B. A. *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet* **378**, 804–814 (2011).
10. World Health Organization (WHO). The Global Health Observatory, Noncommunicable disease: risk factors. Overweigh and obesity.
11. Institute for health metrics and evaluation (Ihme). Global Burden of Disease Study, Italy. (2017).
12. ISTAT. Indagine multiscopo sulle famiglie: aspetti della vita quotidiana. <http://dati.istat.it/>.
13. EpiCentro - Istituto Superiore di Sanità. Giornata mondiale dell'obesità 2022. <https://www.epicentro.iss.it/passi/focus/giornata-mondiale-obesita-2022> (2022).
14. Kent S, F. F. G. A. J. S. C. B. and M. B. Body mass index and healthcare costs: a systematic literature review of individual participant data studies. . *Obesity Reviews* **18**, 869-879. (2017).
15. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. . *Nat Rev Endocrinol* **15**, 288-298. (2019).
16. Daniela Galeone. Le strategie nazionali di prevenzione dell'obesità. Convegno: "Stili di vita e stato ponderale dei bambini italiani: i risultati della IV raccolta dati di OKkio alla Salute". . <https://www.salute.gov.it>.

17. Keith S, R. D. K. P. et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the road less traveled. . *Int J Obes* **30**, 1585–1594 (2006).
18. Spiegel K, T. E. P. P. V. C. E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decrease leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. . *Ann Intern Med.* **141**, 846–850 (2004).
19. Jessica L. Bolton, B. S. D. B. PhD. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. . *Dialogues in Clinical Neuroscience.* **16**, 307–320 (2014).
20. Eckard AR, M. GA. Weight gain and integrase inhibitors. . *Curr Opin Infect Dis.* **33**, 10–19 (2020).
21. Gill H, G. B. E.-H. S. et al. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. . *Obesity (Silver Spring).* **28**, 2064–2072 (2020).
22. Filozof C, F. P. M. F.-C. A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev.* **5**, 95–103 (2004).
23. Kelly C. Allison, A. J. Stunkard. Obesity and Eating Disorders. . *Psychiatric Clinics of North America* **28**, 55–67 (2005).
24. Kerstin Rohde, M. K. L. la C. P. et al. Genetics and epigenetics in obesity. . *Metabolism* **92**, 37–50 (2019).
25. Rankinen T, Z. A. C. Y. C. , W. S. J. A. G. W. B. P. L. and B. C. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. . *Obesity* **14**, 529–644 (2006).
26. Locke, A. , K. B. , B. S. et al. Genetic Studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* **518**, 197–206 (2015).
27. Kaur, Y. , de S. R. J. , G. W. T. , and M. D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obesity Reviews* **18**, 603–634 (2017).
28. Bray GA, K. K. W. J. World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* **18**, 715–723 (2017).
29. Lin X, L. H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. . *Front Endocrinol.* **12**, 709–978 (2021).
30. Nicolaidis S. Environment and obesity. . *Metabolism* **100S**, (2019).
31. van der Klaauw AA, F. IS. The Hunger Genes: Pathways to Obesity. . *Cell* **161**, 119–132 (2015).
32. Hopkins M, B. JE. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. . *Clin Sci (Lond).* **130**, 1615–1628 (2016).
33. Hill JO, W. H. P. JC. Energy balance and obesity. . *Circulation* **126**, 126–132 (2012).
34. Heymsfield SB, W. TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. . *New England Journal of Medicine* **376**, 254–266 (2017).

35. Gadde KM, M. C. B. H. H. S. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol* **71**, 69–84 (2018).
36. Cummings DE, O. J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* **117**, 13–23 (2007).
37. Jequier E. Pathways to obesity. *Int J Obes* **26**, S12–S17 (2002).
38. Woods SC, D. da. Central Control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, S37-50 (2008).
39. Ghigo E, B. F. A. E. M. P. M. and M. G. Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol (Oxf)* **62**, 1–17 (2005).
40. Park HK, A. R. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* **64**, 24–34 (2015).
41. Morton G, C. D. B. D. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* **443**, 289–295 (2006).
42. Yu, Y.-H. V. J. Z. Y. M. J. K. J. and P. R. Distinguishing metabolic vs. hedonic obesity. *Obes Rev* **16**, 234–247 (2015).
43. Westerterp K. Control of energy expenditure in humans. *Eur J Clin Nutr* **71**, 340–344 (2017).
44. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* **11**, 11–18 (2010).
45. Villasante Fricke AC, I. G. Epicardial adipose tissue: Clinical Biomarker of Cardio-metabolic Risk. *Int J Mol Sci* **20**, (2019).
46. Grant, R. W. & Dixit, V. D. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity* **23**, 512–518 (2015).
47. Suarez-Cuenca JA, D. L. P.-S. G. D. L. V.-M. K. et al. Enlarged adipocytes from subcutaneous vs. visceral adipose tissue differentially contribute to metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Sci Rep* **11**, 1831 (2021).
48. Tchkonja T, T. T. Z. Y. et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depot. *Cell Metab* **17**, 644–656 (2013).
49. Pou, K. M. *et al.* Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* **116**, 1234–1241 (2007).
50. Misra, A. & Vikram, N. K. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* **19**, 457–466 (2003).
51. Després, J. P. & Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* **444**, 881–887 (2006).

52. Boden, G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **111**, 121–124 (2003).
53. Attar, B. M. & van Thiel, D. H. Current Concepts and Management Approaches in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Scientific World Journal* **2013**, (2013).
54. Lytrivi M, C. A. P. V. C. M. Recent Insights Into Mechanisms of beta-cell Lipo- and Glucolipotoxicity in type 2 diabetes. *J Mol Biol* **432**, 1514–1534 (2020).
55. Huang X, Y. Z. Resistin's, Obesity and Insulin Resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J Endocrinol Invest* **39**, 607–615 (2016).
56. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Metabolic Syndrome and Obesity-related Hypertension - PubMed.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25115697/>.
57. Samad, F. & Ruf, W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood* **122**, 3415–3422 (2013).
58. Forouhi, N. G., Sattar, N. & McKeigue, P. M. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* **25**, 1327–1331 (2001).
59. Esser N, L.-P. S. P. J. S. A. P. N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* **105**, 141–150 (2014).
60. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* **11**, 85–97 (2011).
61. Iyengar, N. M., Gucalp, A., Dannenberg, A. J. & Hudis, C. A. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol* **34**, 4270–4276 (2016).
62. MacMahon, S. *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* **373**, 1083–1096 (2009).
63. Berrington de Gonzalez, A. *et al.* Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* **363**, 2211–2219 (2010).
64. Heymsfield, S. B. & Wadden, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine* **376**, 254–266 (2017).
65. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. & Shaw, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* **366**, 1059–1062 (2005).
66. Després, J. P. *et al.* Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **28**, 1039–1049 (2008).

67. Cleeman, J. I. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **285**, 2486–2497 (2001).
68. Galassi, A., Reynolds, K. & He, J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* **119**, 812–819 (2006).
69. Menke, A., Rust, K. F., Fradkin, J., Cheng, Y. J. & Cowie, C. C. Associations between trends in race/ethnicity, aging, and body mass index with diabetes prevalence in the United States: a series of cross-sectional studies. *Ann Intern Med* **161**, 328–335 (2014).
70. DeFronzo, R. A. *et al.* Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* **1**, (2015).
71. Bray, G. A. Risks of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* **32**, 787–804 (2003).
72. Kahn, S. E., Hull, R. L. & Utzschneider, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* **444**, 840–846 (2006).
73. Kahn, S. E. The Importance of β -Cell Failure in the Development and Progression of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 4047–4058 (2001).
74. Neeland, I. J. *et al.* Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* **308**, 1150–1159 (2012).
75. Tenenbaum, A., Fisman, E. Z., Motro, M. & Adler, Y. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: Therapeutic options beyond statins. *Cardiovasc Diabetol* **5**, 1–8 (2006).
76. Howard, B. v., Ruotolo, G. & Robbins, D. C. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* **32**, 855–867 (2003).
77. Wang, Y. & Wang, Q. J. The Prevalence of Prehypertension and Hypertension Among US Adults According to the New Joint National Committee Guidelines: New Challenges of the Old Problem. *Arch Intern Med* **164**, 2126–2134 (2004).
78. Turpie, A. G. G., Bauer, K. A., Eriksson, B. I. & Lassen, M. R. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* **162**, 1867–1872 (2002).
79. Landsberg, L. *et al.* Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—A position paper of the The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *Obesity* **21**, 8–24 (2013).
80. Seravalle, G. & Grassi, G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* **122**, 1–7 (2017).
81. Kalil, G. Z. & Haynes, W. G. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res* **35**, 4–16 (2012).

82. Sarzani, R., Salvi, F., Dessì-Fulgheri, P. & Rappelli, A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* **26**, 831–843 (2008).
83. Kawarazaki, W. & Fujita, T. The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension. *Am J Hypertens* **29**, 415–423 (2016).
84. Katta, N., Loethen, T., Lavie, C. J. & Alpert, M. A. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol* **46**, 100655 (2021).
85. Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M. & Castelli, W. P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* **67**, 968–977 (1983).
86. Manson, J. E. *et al.* A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease in Women. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199003293221303> **322**, 882–889 (2010).
87. Kramer, C. K., Zinman, B. & Retnakaran, R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta analysis. *Ann Intern Med* **159**, 758–769 (2013).
88. Yusuf, P. S. *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* **364**, 937–952 (2004).
89. Ho, K. K. L., Pinsky, J. L., Kannel, W. B. & Levy, D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* **22**, (1993).
90. S, K. *et al.* Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* **347**, 59–60 (2002).
91. Koliaki, C., Liatis, S. & Kokkinos, A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism* **92**, 98–107 (2019).
92. Neeland, I. J. *et al.* Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging* **6**, 800–807 (2013).
93. Wang, T. J. *et al.* Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* **292**, 2471–2477 (2004).
94. Tedrow, U. B. *et al.* The Long and Short Term Impact of Elevated Body Mass Index on Risk of New Atrial Fibrillation in the Women’s Health Study. *J Am Coll Cardiol* **55**, 2319 (2010).
95. Murugan, A. T. & Sharma, G. Obesity and respiratory diseases. *Chron Respir Dis* **5**, 233–242 (2008).
96. Sebastian, J. C. Respiratory physiology and pulmonary complications in obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **27**, 157–161 (2013).
97. Chinn, S. *et al.* Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *European Respiratory Journal* **28**, 763–771 (2006).

98. Sin, D. D., Jones, R. L. & Paul Man, S. F. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* **162**, 1477–1481 (2002).
99. Young, T., Peppard, P. E. & Gottlieb, D. J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 1217–1239 (2002).
100. Tuomilehto, H., Seppä, J. & Uusitupa, M. Obesity and obstructive sleep apnea--clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev* **17**, 321–329 (2013).
101. Busetto, L. *et al.* Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Morbid Obesity: Effects of Intra-gastric Balloon. *Chest* **128**, 618–623 (2005).
102. Masa, J. F. *et al.* Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* **28**, (2019).
103. Nowbar, S. *et al.* Obesity-Associated hypoventilation in hospitalized patients: Prevalence, effects, and outcome. *American Journal of Medicine* **116**, 1–7 (2004).
104. Lauby-Secretan, B. *et al.* Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine* **375**, 794–798 (2016).
105. Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F. & Zwahlen, M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* **371**, 569–578 (2008).
106. Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. & Thun, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* **348**, 1625–1638 (2003).
107. Reeves, G. K. *et al.* Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* **335**, 1134–1139 (2007).
108. Grunfeld, C., Zhao, C., Fuller, J., Pollack, A., Moser, A., Friedman, J., Feingold, K.R., 1996. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J. Clin. Investig.* **97**, 2152-2157.
109. Petry, N.M., Barry, D., Pietrzak, R.H., Wagner, J.A., 2008. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom. Med.* **70**, 288-297.
110. Luppino, F.S., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W., Zitman, F.G., 2010. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry* **67**, 220-229.
111. Vogelzangs, N., Kritchevsky, S.B., Beekman, A.T., Newman, A.B., Satterfield, S., Simonsick, E.M., Yaffe, K., Harris, T.B., Penninx, B.W., 2008. Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. *Arch. Gen. Psychiatry* **65**, 1386-1393.
112. Lopresti, A.L., Drummond, P.D., 2013. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **45**, 92-99.

113. Gautam, S., Meena, P.S., 2011. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian J. Psychiatry* 53, 128-133.
114. Newcomer, J.W., 2005. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 19 (Suppl. 1), 1-93.
115. Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C.A., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2010. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 123, 225-233.
116. Serretti, A., Mandelli, L., 2010. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 71, 1259-1272.
117. Dent, R., Blackmore, A., Peterson, J., Habib, R., Kay, G.P., Gervais, A., Taylor, V., Wells, G., 2012. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature. *PLoS One* 7, e36889.
118. Maina, G., Salvi, V., Vitalucci, A., D'Ambrosio, V., Bogetto, F., 2008. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J. Affect Disord.* 110, 149-155.
119. Shelton, R.C., Miller, A.H., 2010. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog. Neurobiol.* 91, 275-299.
120. Luppino, F.S., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W., Zitman, F.G., 2010. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 220-229.
121. Berkowitz, R.I., Fabricatore, A.N., 2011. Obesity, psychiatric status, and psychiatric medications. *Psychiatr. Clin. North Am.* 34, 747-764.
122. Carpiello, B., Pinna, F., Velluzzi, F., Loviselli, A., 2012. Mental disorders in patients with metabolic syndrome. The key role of central obesity. *Eat Weight Disord.* 17, e259-266.
123. Rivenes, A.C., Harvey, S.B., Mykletun, A., 2009. The relationship between abdominal fat, obesity, and common mental disorders: results from the HUNT study. *J. Psychosom. Res.* 66, 269-275.
124. van Reedt Dortland, A.K., Giltay, E.J., van Veen, T., Zitman, F.G., Penninx, B.W., 2013. Longitudinal relationship of depressive and anxiety symptoms with dyslipidemia and abdominal obesity. *Psychosom. Med.* 75, 83-89.
125. Mundi, M. S. *et al.* Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract* 35, 72–84 (2020).

126. Younossi, Z. M. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* **64**, 73–84 (2016).
127. Nam, S. Y. Obesity-Related Digestive Diseases and Their Pathophysiology. *Gut Liver* **11**, 323 (2017).
128. Hossain, N. *et al.* Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**, (2009).
129. Adams, L. A. *et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* **129**, 113–121 (2005).
130. Reyes, C. *et al.* Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* **68**, 1869–1875 (2016).
131. Sellam, J. & Berenbaum, F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine* **80**, 568–573 (2013).
132. Messier, S. P. *et al.* Effects of Intensive Diet and Exercise on Knee Joint Loads, Inflammation, and Clinical Outcomes Among Overweight and Obese Adults With Knee Osteoarthritis: The IDEA Randomized Clinical Trial. *JAMA* **310**, 1263–1273 (2013).
133. Aouadi M, Vangala P, Yawe JC, Tencerova M, Nicoloso SM, Cohen JL, et al. Lipid storage by adipose tissue macrophages regulates systemic glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307:E374–383. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2014>.
134. Prieur X, Mok CY, Velagapudi VR, Núñez V, Fuentes L, Montaner D, et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. *Diabetes.* 2011;60:797–809. <https://doi.org/10.2337/db10-0705>.
135. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17:179–88. <https://doi.org/10.1038/nm.2279>.
136. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll like receptor 4. *J Biol Chem.* 2001;276:16683–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011695200>.
137. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med.* 2011;17:610–7. <https://doi.org/10.1038/nm.2353>.
138. Davis JE, Gabler NK, Walker-Daniels J, Spurlock ME. Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat. *Obes (Silver Spring).* 2008;16:1248–55. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.210>.

139. Apicella, M., Campopiano, M.C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., and Del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 782–792.
140. Mauvais-Jarvis, F. (2020). Aging, male sex, obesity, and metabolic inflammation create the perfect storm for COVID-19. *Diabetes* 69.
141. Muniyappa, R., and Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 318, E736–E741.
142. Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., Labreuche, J., Mathieu, D., Pattou, F., and Jourdain, M.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group (2020). High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 28, 1195–1199.
143. Tartof, S.Y., Qian, L., Hong, V., Wei, R., Nadjafi, R.F., Fischer, H., Li, Z., Shaw, S.F., Caparosa, S.L., Nau, C.L., et al. (2020). Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an integrated health care organization. *Ann. Intern. Med.* 173, 773–781.
144. Holman, N., Knighton, P., Kar, P., O’Keefe, J., Curley, M., Weaver, A., Barron, E., Bakhai, C., Khunti, K., Wareham, N.J., et al. (2020). Risk factors for COVID 19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 823–833.
145. Barron, E., Bakhai, C., Kar, P., Weaver, A., Bradley, D., Ismail, H., Knighton, P., Holman, N., Khunti, K., Sattar, N., et al. (2020). Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 813–822.
146. Cefalu, W. T. & Rodgers, G. P. COVID-19 and metabolic diseases: a heightened awareness of health inequities and a renewed focus for research priorities. *Cell Metabolism* vol. 33 473–478 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.02.006> (2021).
147. Busetto, L., Sbraccia, P. & Vettor, R. Obesity management: at the forefront against disease stigma and therapeutic inertia. *Eat Weight Disord* 27, 761–768 (2022).
148. Rubino, F. *et al.* Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med* 26, 485–497 (2020).
149. SIO-ADI. Standard Italiani per la Cura dell’Obesità. <https://www.sio-obesita.org/wp-content/uploads/2017/09/STANDARD-OBESITA-SIO-ADI.pdf> (2016).
150. Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H. & Wilding, J. P. H. Management of obesity. *Lancet* 387, 1947–1956 (2016).

151. Poobalan, A. S. *et al.* Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. *Obes Rev* **8**, 503–513 (2007).
152. Sjöström, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* **273**, 219–234 (2013).
153. Adams, T. D. *et al.* Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* **357**, 753–761 (2007).
154. Arterburn, D. E. *et al.* Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA* **313**, 62–70 (2015).
155. Horvath, K. *et al.* Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* **168**, 571–580 (2008).
156. Douketis, J. D., Macie, C., Thabane, L. & Williamson, D. F. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* **29**, 1153–1167 (2005).
157. Fisher, D. P. *et al.* Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Obesity. *JAMA* **320**, 1570–1582 (2018).
158. Obesity in adults: Overview of management - UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-overview-of-management>.
159. Obesity in adults: Behavioral therapy - UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-behavioral-therapy>.
160. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *New England Journal of Medicine* **346**, 393–403 (2002).
161. Dansinger, M. L., Gleason, J. A., Griffith, J. L., Selker, H. P. & Schaefer, E. J. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction: A Randomized Trial. *JAMA* **293**, 43–53 (2005).
162. Huo, R. *et al.* Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* **69**, 1200–1208 (2015).
163. Villareal, D. T. *et al.* Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *New England Journal of Medicine* **376**, 1943–1955 (2017).
164. Knudsen, L. B. *et al.* Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem* **43**, 1664–1669 (2000).

165. He, Z. *et al.* Direct and indirect effects of liraglutide on hypothalamic POMC and NPY/AgRP neurons - Implications for energy balance and glucose control. *Mol Metab* **28**, 120–134 (2019).
166. Secher, A. *et al.* The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* **124**, 4473–4488 (2014).
167. Nauck, M. *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* **32**, 84–90 (2009).
168. Garber, A. *et al.* Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* **373**, 473–481 (2009).
169. Pi-Sunyer, X. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine* **373**, 11–22 (2015).
170. Davies, M. J. *et al.* Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* **314**, 687–699 (2015).
171. Wadden, T. A. *et al.* Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* **37**, 1443–1451 (2013).
172. Blackman, A. *et al.* Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* **40**, 1310–1319 (2016).
173. Saxenda (liraglutide 3.0 mg) prescribing information. <https://www.novo-pi.com/saxenda.pdf>.
174. Khan, S. R. *et al.* Bupropion Hydrochloride. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* **41**, 1–30 (2016).
175. Greenway, F. L. *et al.* Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* **17**, 30–39 (2009).
176. Greenway, F. L. *et al.* Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **376**, 595–605 (2010).
177. Wadden, T. A. *et al.* Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* **19**, 110–120 (2011).
178. Apovian, C. M. *et al.* A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* **21**, 935–943 (2013).

179. Hollander, P. *et al.* Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **36**, 4022–4029 (2013).
180. Nissen, S. E. *et al.* Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **315**, 990–1004 (2016).
181. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche. Linee Guida di Chirurgia dell'Obesità. SICOB. 2016;1-83.
http://www.sicob.org/00_materiali/linee_guida_2016.pdf.
182. Overview | Obesity: identification, assessment and management | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>.
183. Sjöström, L. *et al.* Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622> **351**, 2683–2693 (2004).
184. Sjöström, L. *et al.* Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* **10**, 653–662 (2009).
185. Sjöström, L. *et al.* Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *New England Journal of Medicine* **357**, 741–752 (2007).
186. Sjöström, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* **273**, 219–234 (2013).
187. Christou, N. v. *et al.* Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* **240**, 416–424 (2004).
188. Busetto, L. *et al.* Comparative long-term mortality after laparoscopic adjustable gastric banding versus nonsurgical controls. *Surg Obes Relat Dis* **3**, 496–502 (2007).
189. Pontiroli, A. E. & Morabito, A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* **253**, 484–487 (2011).
190. Mingrone, G. *et al.* Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* **366**, 1577–1585 (2012).
191. Mingrone, G. *et al.* Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* **386**, 964–973 (2015).
192. Sjöström, L. *et al.* Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* **307**, 56–65 (2012).

193. Reis, C. E. G., Alvarez-Leite, J. I., Bressan, J. & Alfenas, R. C. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index. *Diabetes Technol Ther* **14**, 365–372 (2012).
194. Busetto, L. *et al.* Bariatric surgery in class I obesity : a Position Statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg* **24**, 487–519 (2014).
195. Borgeson, E., McGillicuddy, F.C., Harford, K.A., Corrigan, N., Higgins, D.F., Maderna, P., Roche, H.M., and Godson, C. (2012). Lipoxin A4 attenuates adipose inflammation. *FASEB J.* 26, 4287–4294.
196. Ix, J.H., and Sharma, K. (2010). Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21, 406–412.
197. Donath, M.Y., Dalmas, E´., Sauter, N.S., and Bo¨ni-Schnetzler, M. (2013). Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab.* 17, 860–872.
198. Wen, H., Gris, D., Lei, Y., Jha, S., Zhang, L., Huang, M.T., Brickey, W.J., and Ting, J.P. (2011). Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat. Immunol.* 12, 408–415.
199. Masoodi, M., Kuda, O., Rossmeisl, M., Flachs, P., and Kopecky, J. (2015). Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 1851, 503–518.
200. McNelis, J.C., and Olefsky, J.M. (2014). Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 41, 36–48.
201. Corvera, S. *et al.* Keystone meeting summary: ‘Adipogenesis, obesity, and inflammation’ and ‘Diabetes mellitus and the control of cellular energy metabolism,’ January 21-26, 2006, Vancouver, Canada. in *Genes and Development* vol. 20 2193–2201 (2006).
202. Serhan CN, Chiang N: Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entree for resolomics. *Rheum Dis Clin North Am* 2004, 30:69-95.
203. Bosma-Den Boer, M. M., van Wetten, M.-L. & Pruijboom, L. *Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering.* <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/9/1/32> (2012).
204. Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation. *Cell* 2010, 140:871-882.
205. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, Hong S, Serhan CN: Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 2005, 174:4345-4355.

206. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA: Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med* 1999, 5:698-701.
207. Serhan CN: Resolution phase of inflammation: novel endogenous antiinflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007, 25:101-137.
208. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, Oh SF, Spite M: Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009, 206:15-23.
209. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL: The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004, 28:143-180.
210. Miller GE, Cohen S, Ritchey AK: Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002, 21:531-541.
211. Guarini S, Cainazzo MM, Giuliani D, Mioni C, Altavilla D, Marini H, Bigiani A, Ghiaroni V, Passaniti M, Leone S, et al: Adrenocorticotropin reverses hemorrhagic shock in anesthetized rats through the rapid activation of a vagal anti-inflammatory pathway. *Cardiovasc Res* 2004, 63:357-365.
212. Man, K., Kallies, A. & Vasanthakumar, A. Resident and migratory adipose immune cells control systemic metabolism and thermogenesis. *Cellular and Molecular Immunology* vol. 19 421–431 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00804-7> (2022).
213. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87-91. CrossRef PubMed.
214. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disease. *Nature* 2006;444(7121):860-7. CrossRef PubMe.
215. Nathan, C. (2002) Points of control in inflammation. *Nature* 420, 846–852.
216. Osborn, O., and Olefsky, J. M. (2012) The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 18, 363–374.
217. Bird, L. (2014) Immunometabolism: regulatory B cells weigh in. *Nat. Rev. Immunol.* 14, 6–7.
218. Masoodi, M., Kuda, O., Rossmeisl, M., Flachs, P., and Kopecky, J. (2015) Lipid signaling in adipose tissue: connecting inflammation & metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 1851, 503–518.
219. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J: Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005, 81:341-354.

220. Dickinson S, Hancock DP, Petocz P, Ceriello A, Brand-Miller J: High-glycemic index carbohydrate increases nuclear factor-kappaB activation in mononuclear cells of young, lean healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2008, 87:1188-1193.
221. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM: Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002, 75:492-498.
222. Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M: Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:70-76, quiz:266-267.
223. Giugliano, D., Ceriello, A. & Esposito, K. The Effects of Diet on Inflammation. Emphasis on the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 48 677–685 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.052> (2006).
224. Lenz, M., Arts, I. C. W., Peeters, R. L. M., de Kok, T. M. & Ertaylan, G. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Sci Rep* **10**, (2020).
225. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature*. 2015;519:242–6. <https://doi.org/10.1038/nature14115>.
226. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22:259–65. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.03.005>.
227. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156:20–44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>.
228. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoa trophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7:941–6. <https://doi.org/10.1038/90984>.
229. Spallanzani RG, Zemmour D, Xiao T, Jayewickreme T, Li C, Bryce PJ et al. Distinct immunocyte-promoting and adipocyte-generating stromal components coordinate adipose tissue immune and metabolic tenors. *Sci Immunol*. 2019;4, <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aaw3658>.
230. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*. 1997;389:610–4. <https://doi.org/10.1038/39335>.
231. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332:243–7. <https://doi.org/10.1126/science.1201475>.

232. Kang K, Reilly SM, Karabacak V, Gangl MR, Fitzgerald K, Hatano B, et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPARdelta regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab.* 2008;7:485–95. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.04.002>.
233. Hassnain Waqas SF, Noble A, Hoang AC, Ampem G, Popp M, Strauß S, et al. Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse. *J Leukoc Biol.* 2017;102:845–55. <https://doi.org/10.1189/jlb.1A0317-082RR>.
234. Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science.* 2012;336:86–90. <https://doi.org/10.1126/science.1219179>.
235. Nawaz A, Aminuddin A, Kado T, Takikawa A, Yamamoto S, Tsuneyama K, et al. CD206(+) M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors. *Nat Commun.* 2017;8:286 <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00231-1>.
236. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, Higuchi A, Vita JA, Gokce N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem.* 2010;285:6153–60. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.088708>.
237. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med.* 2013;210:535–49. <https://doi.org/10.1084/jem.20121964>.
238. Vasanthakumar A, Chisanga D, Blume J, Gloury R, Britt K, Henstridge DC, et al. Sex specific adipose tissue imprinting of regulatory T cells. *Nature.* 2020;579:581–5. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2040-3>.
239. Molofsky AB, Van Gool F, Liang HE, Van Dyken SJ, Nussbaum JC, Lee J, et al. Interleukin-33 and Interferon-gamma Counter-Regulate Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation during Immune Perturbation. *Immunity.* 2015;43:161–74. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.05.019>.
240. Lynch L, Nowak M, Varghese B, Clark J, Hogan AE, Toxavidis V, et al. Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production. *Immunity.* 2012;37:574–87. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.016>.
241. Lynch L, Michelet X, Zhang S, Brennan PJ, Moseman A, Lester C, et al. Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of T(reg) cells and macrophages in adipose tissue. *Nat Immunol.* 2015;16:85–95. <https://doi.org/10.1038/ni.3047>.
242. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect

- metabolic parameters. *Nat Med.* 2009;15:930–9. <https://doi.org/10.1038/nm.2002>.
243. Cipolletta D, Feuerer M, Li A, Kamei N, Lee J, Shoelson SE, et al. PPAR-gamma is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature.* 2012;486:549–53. <https://doi.org/10.1038/nature11132>.
 244. Kolodin D, van Panhuys N, Li C, Magnuson AM, Cipolletta D, Miller CM, et al. Antigen- and cytokine-driven accumulation of regulatory T cells in visceral adipose tissue of lean mice. *Cell Metab.* 2015;21:543–57. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.005>.
 245. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology.* 2018;155:407–17. <https://doi.org/10.1111/imm.13002>.
 246. Sam S, Mazzone T. Adipose tissue changes in obesity and the impact on metabolic function. *Transl Res.* 2014;164:284–92. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.008>.
 247. Iyer, A., Fairlie, D. P., Prins, J. B., Hammock, B. D., and Brown, L. (2010) Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 6, 71–82.
 248. Li, L. O., Klett, E. L., and Coleman, R. A. (2010) Acyl-CoA synthesis, lipid metabolism and lipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta* 1801, 246–251.
 249. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 2007;56:901–11. <https://doi.org/10.2337/db06-0911>.
 250. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, DeFuria J, Jick Z, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes.* 2007;56:2910–8. <https://doi.org/10.2337/db07-0767>.
 251. Lam, T. K., Yoshii, H., Haber, C. A., Bogdanovic, E., Lam, L., Fantus, I. G., and Giacca, A. (2002) Free fatty acid-induced hepatic insulin resistance: a potential role for protein kinase C-delta. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283, E682–E691.
 252. Shulman, G. I. (2000) Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 106, 171–176.
 253. Morgan, K., Obici, S., and Rossetti, L. (2004) Hypothalamic responses to long-chain fatty acids are nutritionally regulated. *J. Biol. Chem.* 279, 31139–31148.
 254. Pocai, A., Lam, T. K., Obici, S., Gutierrez-Juarez, R., Muse, E. D., Arduini, A., and Rossetti, L. (2006) Restoration of hypothalamic lipid sensing normalizes energy and glucose homeostasis in overfed rats. *J. Clin. Invest.* 116, 1081–1091.
 255. Minokoshi, Y., Alquier, T., Furukawa, N., Kim, Y. B., Lee, A., Xue, B., Mu, J., Foulle, F., Ferré, P., Birnbaum, M. J., Stuck, B. J., and Kahn, B. B. (2004) AMP-

kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428, 569–574.

256. Pimentel, G. D., Ganeshan, K., and Carvalheira, J. B. (2014) Hypothalamic inflammation and the central nervous system control of energy homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 397, 15–22.
257. Lopez, M., Lage, R., Saha, A. K., P´erez-Tilve, D., V´azquez, M. J., ´Varela, L., Sangiao-Alvarellos, S., Tovar, S., Raghay, K., Rodr´ıguez-Cuenca, S., Deoliveira, R. M., Castañeda, T., Datta, R., Dong, J. Z., Culler, M., Sleeman, M. W., Alvarez, C. V., Gallego, R., Lelliott, C. J., Carling, D., Tschop, M. H., Di ´eguez, C., and ´Vidal-Puig, A. (2008) Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metab.* 7, 389–399.
258. Greenberg, D., Smith, G. P., and Gibbs, J. (1990) Intraduodenal infusions of fats elicit satiety in sham-feeding rats. *Am. J. Physiol.* 259, R110–R118.
259. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell.* 2010;140:900–17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.034>.
260. Wang H, Shen L, Sun X, Liu F, Feng W, Jiang C, et al. Adipose group 1 innate lymphoid cells promote adipose tissue fibrosis and diabetes in obesity. *Nat Commun.* 2019;10:3254 <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11270-1>.
261. Wensveen FM, Jelenčić V, Valentić S, Šestan M, Wensveen TT, Theurich S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol.* 2015;16:376–85. <https://doi.org/10.1038/ni.3120>.
262. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med.* 2011;17:610–7. <https://doi.org/10.1038/nm.2353>.
263. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med.* 2009;15:921–9. <https://doi.org/10.1038/nm.2001>.
264. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.* 2009;15:914–20. h.
265. 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. <https://doi.org/10.1172/JCI29126>.
266. Rosenbaum M, Leibel RL. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. *J Endocrinol.* 2014;223:T83–96. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0358>.
267. Lonqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med.* 1995;1:950–3. <https://doi.org/10.1038/nm0995-950>.

268. de Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, Alviggi C, La Cava A, Matarese G, et al. The pleiotropic roles of leptin in metabolism, immunity, and cancer. *J Exp Med*. 2021;218, <https://doi.org/10.1084/jem.20191593>.
269. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796–808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>.
270. Zheng C, Yang Q, Cao J, Xie N, Liu K, Shou P, et al. Local proliferation initiates macrophage accumulation in adipose tissue during obesity. *Cell Death Dis*. 2016;7:e2167 <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.54>.
271. Lumeng CN, Deyoung SM, Saltiel AR. Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E166–174. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00284.2006>.
272. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest*. 1994;94:1543–9. <https://doi.org/10.1172/JCI117495>.
273. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002;51:3391–9. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3391>.
274. Aouadi M, Vangala P, Yawe JC, Tencerova M, Nicoloso SM, Cohen JL, et al. Lipid storage by adipose tissue macrophages regulates systemic glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;307:E374–383. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2014>.
275. Prieur X, Mok CY, Velagapudi VR, Núñez V, Fuentes L, Montaner D, et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. *Diabetes*. 2011;60:797–809. <https://doi.org/10.2337/db10-0705>.
276. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011;17:179–88. <https://doi.org/10.1038/nm.2279>.
277. Davis JE, Gabler NK, Walker-Daniels J, Spurlock ME. Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat. *Obes (Silver Spring)*. 2008;16:1248–55. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.210>.
278. Lee JY, Ye J, Gao Z, Youn HS, Lee WH, Zhao L, et al. Reciprocal modulation of Toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 2003;278:37041–51. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305213200>.
279. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through

- Toll like receptor 4. *J Biol Chem.* 2001;276:16683–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011695200>.
280. Lancaster GI, Langley KG, Berglund NA, Kammoun HL, Reibe S, Estevez E, et al. Evidence that TLR4 is not a receptor for saturated fatty acids but mediates lipid induced inflammation by reprogramming macrophage metabolism. *Cell Metab.* 2018;27:1096–110. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.014>. e1095.
 281. Solinas G, Vilcu C, Neels JG, Bandyopadhyay GK, Luo JL, Naugler W, et al. JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell Metab.* 2007;6:386–97. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.011>.
 282. Han MS, Jung DY, Morel C, Lakhani SA, Kim JK, Flavell RA, et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science.* 2013;339:218–22. <https://doi.org/10.1126/science.1227568>.
 283. Lee BC, Kim MS, Pae M, Yamamoto Y, Eberlé D, Shimada T, et al. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity. *Cell Metab.* 2016;23:685–98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.03.002>.
 284. O’sullivan TE, Rapp M, Fan X, Weizman OE, Bhardwaj P, Adams NM, et al. Adipose resident group 1 innate lymphoid cells promote obesity-associated insulin resistance. *Immunity.* 2016;45:428–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.06.016>.
 285. Li C, Wang G, Sivasami P, Ramirez RN, Zhang Y, Benoist C, et al. Interferon-alpha producing plasmacytoid dendritic cells drive the loss of adipose tissue regulatory T cells during obesity. *Cell Metab.* 2021;33:1610–23. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.06.007>. e1615.
 286. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* vol. 36 Preprint at <https://doi.org/10.2337/dc13-S067> (2013).
 287. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. National Diabetes Statistics Report, 2020: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States.
 288. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2019.
 289. Schmidt, A. M. Highlighting Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* vol. 38 e1–e8 Preprint at <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310221> (2018).
 290. Forbes, J. M. & Cooper, M. E. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev* **93**, 137–188 (2013).
 291. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.

292. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2018;169:156–164.
293. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* **45**, S17–S38 (2022).
294. Selvin E, Rawlings AM, Bergenstal RM, Coresh J, Brancati FL. No racial differences in the association of glycated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2013;36:2995–3001.
295. Selvin E. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference. *Diabetes Care* 2016;39:1462–1467.
296. Heilbronn, L., S.R. Smith, and E. Ravussin. 2004. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *International Journal of Obesity* 28(Suppl 4): S12–S21. doi:10.1038/sj.ijo.0802853.
297. DeFronzo, R.A. 2004. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice Supplement*: 9–21.
298. Paz, K., R. Hemi, D. LeRoith, A. Karasik, E. Elhanany, H. Kanety, and Y. Zick. 1997. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *The Journal of Biological Chemistry* 272: 29911–29918.
299. Le Marchand-Brustel, Y., P. Gual, T. Grémeaux, T. Gonzalez, R. Barrès, and J.-F. Tanti. 2003. Fatty acid-induced insulin resistance: Role of insulin receptor substrate 1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling. *Biochemical Society Transactions* 31: 1152–1156.
300. Pederson, T.M., D.L. Kramer, and C.M. Rondinone. 2001. Serine/threonine phosphorylation of IRS-1 triggers its degradation: Possible regulation by tyrosine phosphorylation. *Diabetes* 50: 24–31.
301. Olefsky, J. M., and Glass, C. K. (2010) Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.* 72, 219–246.
302. Fabbrini, E., Sullivan, S., and Klein, S. (2010) Obesity and non alcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 51, 679–689.
303. Brunt, E. M. (2010) Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 195–203.
304. Seppälä-Lindroos, A., Vehkavaara, S., Häkkinen, A. M., Goto, T., Westerbacka, J., Sovijärvi, A., Halavaara, J., and Yki-Järvinen, H. (2002) Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production

- and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3023–3028.
305. Bertola, A., Bonnafous, S., Anty, R., Patouraux, S., Saint-Paul, M. C., Iannelli, A., Gugenheim, J., Barr, J., Mato, J.M., LeMarchand-Brustel, Y., Tran, A., and Gual, P. (2010) Hepatic expression patterns of inflammatory and immune response genes associated with obesity and NASH in morbidly obese patients. *PLoS One* 5, e13577.
 306. Khan, I. M. *et al.* Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance. *Int J Obes* 39, 1607–1618 (2015).
 307. Ye, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med* 7, 14 (2013).
 308. Cnop, M. 2008. *Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. Biochemical Society Transactions* 36: 348–352.
 309. Gillingham, L.G., S. Harris-Janz, and P.J. Jones. 2011. Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *Lipids* 46: 209–228.
 310. Holtmann, G., and Talley, N. J. (2014) The stomach-brain axis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 28, 967–979.
 311. Nunn, A. V., Bell, J., and Barter, P. (2007) The integration of lipid sensing and anti-inflammatory effects: how the PPARs play a role in metabolic balance. *Nucl. Recept.* 5, 1.
 312. Francesco Giorgino. *Il segnale intracellulare dell'insulina: complessità e interferenze nella trasmissione del messaggio.* (2008).
 313. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, Connock M, Winkley K, Lloyd CE, Peyrot M, Pouwer F. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care* 34: 752–762, 2011.
 314. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48: 2460 – 2469, 2005.
 315. Adeniyi AF, Adeleye JO, Adeniyi CY. Diabetes, sexual dysfunction and therapeutic exercise: a 20 year review. *Curr Diabetes Rev* 6: 201–206, 2011.
 316. Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications* 25: 129 –136, 2011.
 317. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, Collins AJ. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 16: 3736 –3741, 2005.

318. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 32 Suppl 2: 64–78, 1983.
319. Association of estimated glomerular filtration rate, and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010.
320. Tight blood pressure control, and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: U.K.PDS 38 UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317: 703–713, 1998.
321. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–853, 1998.
322. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977–986, 1993.
323. Amico JA, Klein I. Diabetic management in patients with renal failure. *Diabetes Care* 4: 430–434, 1981.
324. Brenner BM. *The Kidney*. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.
325. O'Bryan GT, Hostetter TH. The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 17: 93–100, 1997.
326. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Waden J, Thorn LM, Makinen VP, Rosengard Barlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkila O, Forsblom C. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 58: 1651–1658, 2009.
327. Rasch R, Norgaard JO. Renal enlargement: comparative autoradiographic studies of 3 H-thymidine uptake in diabetic and uninephrectomized rats. *Diabetologia* 25: 280–287, 1983.
328. Dorup J, Morsing P, Rasch R. Tubule-tubule and tubule-arteriole contacts in rat kidney distal nephrons. A morphologic study based on computer-assisted three-dimensional reconstructions. *Lab Invest* 67: 761–769, 1992.
329. Seyer-Hansen K, Hansen J, Gundersen HJ. Renal hypertrophy in experimental diabetes. A morphometric study. *Diabetologia* 18: 501–505.
330. Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early (corrected) type 1 diabetes mellitus: a tubulo-centric view. *J Am Soc Nephrol* 14: 530–537, 2003.
331. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 74: 1143–1155, 1984.

332. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 350: 48–58, 2004.
333. Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, de Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 81: OP694–709, 1976.
334. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE, Klein R. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 118: 353–358, 2011.
335. Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ, Klein BE, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol* 122: 546–551, 2004.
336. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, Taylor HR, Hamman RF. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 122: 552–563, 2004.
337. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII. the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 115: 1859–1868, 2008.
338. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK. *Diabetes Care* 34: 2220–2224, 2011.
339. Obrosova IG. Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments. *Neurotherapeutics* 6: 638–647, 2009.
340. Pittenger GL, Ray M, Burcus NI, McNulty P, Basta B, Vinik AI. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 27: 1974–1979, 2004.
341. Shun CT, Chang YC, Wu HP, Hsieh SC, Lin WM, Lin YH, Tai TY, Hsieh ST. Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments. *Brain* 127: 1593–1605, 2004.
342. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CH, Morgan P, Efron N, Boulton AJ. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fiber damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia* 46: 683–688, 2003.
343. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, Kallinikos P, Tesfaye S, Finnigan J, Marshall A, Boulton AJ, Efron N, Malik RA. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 56: 2148–2154, 2007.
344. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977–986, 1999.

345. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229–234, 1998.
346. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 46: 760–765, 2003.
347. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, Grimm R, Cohen J, Stamler J. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 287: 2677–2683, 2002.
348. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Waden J, Thorn LM, Makinen VP, Rosengard Barlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkila O, Forsblom C. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 58: 1651–1658, 2009.
349. Prince CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia* 50: 2280–2288, 2007.
350. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, Fassett R, Ansquer JC, Dixon P, Davis TM, Pardy C, Colman P, Keech A. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 54: 32–43, 2011.
351. Okon EB, Chung AW, Rauniyar P, Padilla E, Tejerina T, McManus BM, Luo H, van Breemen C. Compromised arterial function in human type 2 diabetic patients. *Diabetes* 54: 2415–2423, 2005.
352. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 93: 672–682, 1996.
353. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 104: 503–516, 2001.
354. Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 57: 791–804, 1995.
355. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 115: 3213–3223, 2007.
356. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 30: 595–602, 1972.
357. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34: 29–34, 1974.

358. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O’Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 9: 736–760, 1996.
359. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 39: 138–141, 200.
360. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 105: 1387–1393, 2002.
361. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 105: 1503–1508, 2002.
362. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 37: 1943–1949, 2001.
363. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K, Witte DR. HbA(c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 54: 69–72, 2010.
364. Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, Jokelainen J, Harkonen P, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Rajala U. Postchallenge glucose, A1C, fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care* 33: 2077–2083, 2010.
365. Feng L, Matsumoto C, Schwartz A, Schmidt AM, Stern DM, Pile-Spellman J. Chronic vascular inflammation in patients with type 2 diabetes: endothelial biopsy and RT-PCR analysis. *Diabetes Care* 28: 379–384, 2005.
366. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, Kalka C, Gagne PJ, Jacobowitz GR, Levine JP, Gurtner GC. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 106: 2781–2786, 2002.
367. Dessapt C, Karalliedde J, Hernandez-Fuentes M, Martin PP, Maltese G, Dattani N, Atkar R, Viberti G, Gnudi L. Circulating vascular progenitor cells in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 33: 875–877, 2010.
368. Borrego, F. Te CD300 molecules: an emerging family of regulators of the immune system. *Blood* 121, 1951–1960 (2013).

369. Brckalo, T. et al. Functional analysis of the CD300e receptor in human monocytes and myeloid dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 40, 722–732 (2010).
370. Coletta, S. *et al.* The immune receptor CD300e negatively regulates T cell activation by impairing the STAT1-dependent antigen presentation. *Sci Rep* **10**, (2020).
371. Insulin Receptor Signaling | Cell Signaling Technology.
<https://www.cellsignal.com/pathways/insulin-receptor-signaling-pathway>.
372. Donath, M.Y., and Shoelson, S.E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 98–107.
373. McNelis, J.C., and Olefsky, J.M. (2014). Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 41, 36–48.
374. Borjeson, E., and Godson, C. (2012). Resolution of inflammation: therapeutic potential of pro-resolving lipids in type 2 diabetes mellitus and associated renal complications. *Front. Immunol.* 3, 318.
375. Clària, J., Dalli, J., Yacoubian, S., Gao, F., and Serhan, C.N. (2012). Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J. Immunol.* 189, 2597–2605.
376. Donath, M.Y. (2014). Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat. Rev. Drug Discov.* 13, 465–476.
377. Donath, M.Y., Dalmas, E., Sauter, N.S., and Bonni-Schnetzler, M. (2013). Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab.* 17, 860–872.
378. Spite, M., Clària, J., and Serhan, C.N. (2014). Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab.* 19, 21–36.
379. Tabas, I., and Glass, C.K. (2013). Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 339, 166–172.
380. Poitou, C., E. Dalmas, M. Renovato, V. Benhamo, F. Hajduch, M. Abdenour, J.-F. Kahn, N. Veyrie, S. Rizkalla, W.-H. Fridman, et al. 2011. CD14^{dim}CD16⁺ and CD14⁺CD16⁺ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31: 2322–2330.
381. Devèvre, E. F. *et al.* Profiling of the Three Circulating Monocyte Subpopulations in Human Obesity. *The Journal of Immunology* **194**, 3917–3923 (2015).
382. Versini, M., Jeandel, P. Y., Rosenthal, E. & Shoenfeld, Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev* **13**, 981–1000 (2014).
383. Andersson, D. P., Tseng, B. T. P., Arner, P. & Dahlman, I. Long-term improvement of adipocyte insulin action during body weight relapse after bariatric surgery: a

longitudinal cohort study. *Surgery for Obesity and Related Diseases* **18**, 683–692 (2022).

384. Ohira, M. *et al.* Determinants of type 2 diabetes remission after bariatric surgery in obese Japanese patients: a retrospective cohort study. *Diabetol Int* **12**, 379–388 (2021).
385. Nautiyal, H. K., Guan, W., Lin, S. & Liang, H. Preoperative predictors of early relapse/no-remission of type-2 diabetes after metabolic surgery in Chinese patients. *Clin Obes* **10**, (2020).