

Obesità e funzione immune



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 413-416

Nicolantonio D'Orazio

Unità di Nutrizione Umana, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università "G. d'Annunzio", Chieti

Obesity and immune system

The perspective of obesity as a low grade systemic inflammatory condition has triggered a new interest on the many overlapping areas between this pathology and the immune system.

White adipose tissue production of proteins related to the immune function has shown that many of these adipokines are implied in the etiopathogenesis of some of the major metabolic diseases such as diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, which share with obesity an important role in the Metabolic Syndrome.

Besides, dysregulation of immune system may be present due to a dysregulation in the factors produced by adipose tissue. Weight loss through diet or surgery has proved to be beneficial for the recovery of the physiological levels of some of these pro-inflammatory molecules, but other studies are needed to clarify to which extent it's possible to pursue risk reduction by this way.

KEY WORDS: Adipose tissue, Immune system, Obesity.

Studi relativamente recenti hanno centrato la loro attenzione sulla prospettiva che l'obesità possa essere considerata una condizione di infiammazione sistemica seppur di grado lieve ¹.

La migliore comprensione del funzionamento dei vari neurotrasmettitori (dopamina, leptina, serotonina, NPY, Acetilcolina) e dei meccanismi molecolari di produzione dei fattori proinfiammatori (citochine TNF- α , IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10 TGF- β NGF) da parte dell'organo adiposo ha fornito un ponte esplicativo circa la possibile relazione esistente tra obesità ed infiammazione, pur non essendo ancora chiaro se questa infiammazione debba intendersi come causativa o sia un effetto dell'obesità. Risulta sempre più evidente come l'organo adiposo, oltre alle citochine infiammatorie, produca tutta una serie di proteine (di struttura non necessariamente simile alle citochine) correlate con la funzione immune e definite nel loro complesso adipochine ²: tra le varie l'adipsina, la proteina stimolante l'acilazione, la proteina adipocita-

ria legata al complemento, il TNF- α (tumor necrosis factor), la leptina, il PPAR γ ³.

È stato visto che i preadipociti si comportano come cellule simili ai macrofagi ⁴ e che i leucociti sono in grado di influenzare la deposizione dei grassi.

PPAR γ appare un fattore modulante dell'adipogenesi che risulta anche implicato nella funzione macrofagica ⁵.

Le stesse citochine implicate nell'obesità (ad es.: TNF- α , PAI-1) sembrano rivestire un ruolo importante nella patogenesi dell'aterosclerosi, dell'iperlipidemia, delle malattie coronariche, dell'insulino-resistenza e del diabete non insulinodipendente, di tutti quegli stati insomma che caratterizzano la galassia della sindrome metabolica in cui si ascrive l'obesità stessa.

Ad es. l'IL-6 è una citochina proinfiammatoria prodotta anche nel tessuto adiposo dal TNF- α , con un ruolo rilevante nell'inibizione della lipoproteinlipasi e dell'attività del recettore insulinico.

Essa inoltre stimola il fegato a produrre la proteina di fase acuta PCR. Un più alto livello di IL-6 nei soggetti obesi è stato riscontrato in associazione ad alti livelli serici di PCR ²¹.

Nei soggetti sovrappeso e negli obesi i livelli serici di TNF- α , e dei suoi recettori solubili p55 e p75 sono risultati significativamente più alti che nei soggetti magri, e i primi diminuiscono parallelamente alla riduzione di peso grazie ad un esercizio fisico d'intensità moderata.

Per la corrispondenza: Prof. Nicolantonio d'Orazio, Università degli Studi "G. D'Annunzio", Dipartimento di Scienze Biomediche, Unità di Nutrizione Umana, Via dei Vestini, 66100 Chieti, Italia (e-mail: n.dorazio@unich.it)

Markers umorali dell'infiammazione (PRC, sPLA2 fosfolipasi secretoria A2, sICAM-1 molecola solubile d'adesione intercellulare) e della disfunzione endoteliale (E-selatina, vWF, sVCAM-1) possono correlarsi con il grado di adiposità misurato e l'azione insulinica (misurata attraverso OGT e clamp euglicemico).

Anche l'attivazione piastrinica e la perossidazione lipidica (misurata attraverso l'escrezione di PGF_2 e TxB_2) possono scaturire da stimoli infiammatori correlati al grado di obesità viscerale.

Inoltre la composizione dei fosfolipidi di membrana degli splenociti – e di conseguenza dei linfociti – è influenzata dalla qualità e quantità degli acidi grassi che le pervengono: aumentati livelli di acido linoleico o diminuiti livelli di acido oleico possono determinare effetti immunosoppressivi modificando eventi collegati all'attivazione linfocitaria⁶. Quest'ultimo argomento ci introduce alla stretta interrelazione esistente tra stato nutrizionale e immunocompetenza. Sebbene le conseguenze di una malnutrizione per difetto siano state quelle di gran lunga più studiate in relazione al sistema immunitario, è oggi sempre più chiaro che anche la cosiddetta malnutrizione per eccesso può essere responsabile di alcune immunodeficienze imputabili ad una distribuzione dei nutrienti scorretta dal punto di vista qualitativo e/o quantitativo. I tessuti linfoidi a rapido turnover sono tra l'altro i più vulnerabili ad un cattivo stato nutrizionale.

Gli studi riguardanti i rapporti tra obesità umana e funzione immune non sono molti, comprendono un numero limitato di soggetti o di determinazioni immunologiche e non sempre sono uniformi dal punto di vista metodologico.

Nei soggetti obesi sono stati riportati tempi prolungati di uso degli antibiotici, una maggiore severità e incidenza di malattie infettive, una ritardata cicatrizzazione delle ferite in seguito ad intervento chirurgico⁷⁻⁹.

Chandra e collab. hanno riscontrato che il 38% dei bambini adolescenti obesi mostrava una riduzione variabile delle risposte immunomediate come ipersensibilità cutanea ritardata, risposte linfoproliferative anomale ai mitogeni, una riduzione della capacità di uccidere i batteri da parte dei polimorfonucleati¹⁰.

Alcuni studi sperimentali su soggetti adulti riportavano che negli obesi la conta dei leucociti e delle sottopopolazioni linfocitarie come pure la fagocitosi dei monociti e dei granulociti insieme all'attività ossidativa risultavano aumentate, e la proliferazione T e B indotta dai mitogeni diminuita¹¹ il che è compatibile con l'aumentata suscettibilità degli obesi alle infezioni (particolarmente nel tratto respiratorio).

Per quanto riguarda la ritardata guarigione delle ferite è stata chiamata in causa anche la leptina poiché in modelli murini ob/ob o db/db si assisteva al presentarsi di una sindrome simile al diabete 2 in cui la guarigione delle ferite era ritardata e la somministrazione di leptina esogena – sistemica o topica – accelerava nei topi ob/ob la guarigione senza influire sull'angiogenesi.

Leptina

Com'è noto questo polipeptide dagli effetti pleiotropici, possiede una struttura simile a quella di una citochina IL-2, è prodotto principalmente nel tessuto adiposo (prevalentemente sottocutaneo) e ne regola l'omeostasi. Esso ha mostrato di entrare in gioco in varie funzioni dell'organismo, dal controllo dell'appetito e del dispendio energetico, all'ematopoiesi, all'angiogenesi, all'attività gastrointestinale, al trasporto placentare, ecc.

Rispetto al sistema immunitario la leptina ha mostrato varie funzioni regolatrici:

1. è implicata in alcune risposte proinfiammatorie, determinando l'aumento di linfocine quali IL-2 (che promuove la proliferazione e la differenziazione delle cellule T CD 8+) e IFN gamma (il cui ruolo è connesso con la stimolazione della risposta fagocitica macrofagica), e inibendo IL-4 (proveniente dalle cellule linfoidi)¹²;
2. ha un effetto specifico sulle risposte dei linfociti T regolando in modo differenziato la proliferazione di cellule T naive e di memoria. Essa aumenta la produzione di citochine Th1 e sopprime quella di Th2¹³;
3. induce un recupero dell'immunocompetenza depressa dal digiuno¹⁴ motivo per cui sembra costituire un link tra funzione immune e stato nutrizionale;
4. la sua carenza produce disordini nel tessuto linfoidale¹⁵.

Adiponectina

Anche la proteina adiponectina (Apn) è prodotta dal tessuto adiposo e presenta un'omologia strutturale con il fattore del complemento C1q e il collagene VIII e X. Catalizza il primo passaggio nell'attivazione della via alternativa del complemento.

I suoi livelli serici si associano secondo molti studi alla sensibilità insulinica, promuovendo l'ossidazione lipidica. A differenza della leptina essi sono significativamente ridotti nei soggetti obesi ma anche nei soggetti affetti da diabete 2 o da coronaropatie^{16,17}. L'espressione e la secrezione di Apn sono ridotte significativamente da TNF- α possono essere modulate oltre che dalle citochine infiammatorie anche dall'asse tiroideo e surrenale¹⁸.

Perdita di peso versus restrizione dietetica o procedure chirurgiche

Mentre un'iperleptinemia si riscontra frequentemente nei soggetti obesi, è stato visto che una dieta moderatamente restrittiva (-600 kcal per 10 settimane) riduceva marcatamente i livelli plasmatici di leptina ed in misura minore la secrezione di TNF- α , IL-6 e IL-8; nessun effetto si evidenziava sui livelli di adiponectina e PAI-1¹⁹.

Altri pazienti obesi ²⁰ sottoposti a restrizione dietetica (1200-1390 kcal per 12 settimane) mostravano diminuite risposte di proliferazione indotta da mitogeni e significative diminuzioni del burst ossidativo dei monociti e della conta di NK ma non di cellule B e T. Questi risultati non sono stati confermati da altri studi che invece mostravano un recupero della risposta linfocitaria dopo perdita di peso.

In uno studio durato 84 giorni Kelley e coll. ²¹ hanno sottoposto donne sovrappeso a restrizione dietetica: la perdita di 7-9 kg di peso corporeo determinava un abbassamento dei livelli di immunoglobuline e delle cellule NK.

La restrizione dietetica favorirebbe anche un *ritardo nell'insorgenza di alcune malattie autoimmuni* dipendenti dai linfociti T: si sono evidenziati effetti benefici a carico delle sottopopolazioni linfocitarie CD4 e CD8 e in vari compartimenti quali quello dei linfonodi splenomesenterici, nel sangue periferico, nel timo e nelle ghiandole salivari. Un effetto più controverso si avrebbe sulla funzione macrofagica per quanto riguarda un'augmentata suscettibilità alla peritonite in modelli murini ²².

Secondo uno studio austriaco del 2002 ²³, donne sottoposte a bendaggio gastrico esibivano livelli notevolmente ridotti di CPR ma non di IL-6 e TNF- α ad un anno dall'intervento.

Gli autori concludevano ipotizzando che l'azione della CPR non fosse mediata esclusivamente da IL-6 e TNF- α . L'effetto dell'aspirazione di circa 2,7 l di grasso sottocutaneo in donne obese sottoposte a liposuzione ha mostrato in uno studio italiano ²⁴ un miglioramento del grado di insulinoresistenza e dei livelli di adiponectina e dei markers infiammatori IL-6, IL-18, TNF- α , già identificati come predittori di morte cardiovascolare.

Tre studi hanno dimostrato che una riduzione di peso dal 10 al 22% in soggetti obesi conseguita con una dieta VLC o con la chirurgia bariatrica si associava ad aumentati livelli di adiponectina ²⁵⁻²⁷.

Ma in uno studio condotto su soggetti obesi selezionati con Sindrome Metabolica ²⁸ i livelli di adiponectina e di TNF- α (associati alla PCR) non subivano variazioni significative dopo la rapida perdita di peso indotta da una dieta VLC, mentre risultavano comunque migliorati i parametri glicemici ed insulinemici, la trigliceridemia e la pressione. Gli autori ipotizzavano che fosse necessaria una perdita di tessuto adiposo più massiccia prima che l'adipocita correggesse la propria disregolazione in modo evidente.

Conclusioni

Il collegamento con la funzione immune appare dunque imprescindibile per gli studi attuali sull'obesità che, seppure in modo discontinuo, sembrano muoversi lungo una stessa linea di osservazioni che presenta anche delle inte-

ressanti implicazioni terapeutiche. Basti pensare all'interesse suscitato da composti come il CLA quale attivatore del PPAR γ ²⁹, o dalle antocianine ³⁰ che si sono dimostrate in grado di regolare l'espressione di alcune adipocitochine, e che nutrono col loro potenziale terapeutico le speranze di ridurre la risposta infiammatoria sistemica dell'obesità migliorando tra l'altro la funzione endoteliale, la sensibilità insulinica e i risultati cardiovascolari.

Riassunto

L'ipotesi che l'obesità possa rappresentare una condizione di flogosi sistemica di lieve entità ha stimolato un nuovo interesse sulle molteplici sovrapposizioni dell'area della patologia con quella del sistema immunitario.

La produzione di proteine da parte del tessuto adiposo bianco correlata alla funzione immunitaria ha dimostrato che molte di queste adipokine sono implicate nell'etiopatogenesi di alcune delle maggiori malattie metaboliche come il diabete, l'ipertensione, le malattie cardiovascolari, che condividono con l'obesità un ruolo importante nella Sindrome Metabolica.

D'altra parte, l'alterazione del sistema immunitario può essere dovuta ad una disfunzione di fattori prodotti dal tessuto adiposo. La perdita di peso, sia con la dieta che con trattamenti chirurgici, si è dimostrata efficace per il ristabilimento dei livelli fisiologici di alcuni di questi agenti della flogosi, ma sono necessari ulteriori studi per chiarire fino a dove sia possibile ottenere una riduzione del rischio su questa strada.

Bibliografia

- 1) Recasens M, Ricart W, Fernandez-Real JM: *Obesity and inflammation*. Rev Med Univ Navarra, 2004; 48(2):49-54.
- 2) Trayhurn P, Wood IS: *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. (Review) Br J Nutr, 2004; 92(3):347-55.
- 3) Martí A, Marcos J, Martínez A: *Obesity and immune function relationships*. Obesity Reviews, 2001; 2(2).
- 4) Cousin B, Muñoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JK, Laharrague P, Casteilla K, Penicaud L: *A role for preadipocytes as macrophage-like cells*. FASEB J, 1999; 14:305-12.
- 5) Fajas J, et al: *PPAR gamma: an essential role in metabolic control*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2001; 11(1):64-69.
- 6) Moussa M, Tkaczuk J, Ragab J, Garcia J, Abbal M, Ohayon E, Ghisolfi J, Thouvenot JP: *Relationship between the fatty acid composition of rat lymphocytes and immune functions*. Br J Nutr, 2000; 83: 327-33.
- 7) Khan LK, Bowman BA: *Obesity: a major global public health problem*. Annu Rev Nutr, 1999; 19:13-17.
- 8) Seidell JC., Verschuren WM, Van Leer EM, Kromhout D.: *Overweight, underweight and mortality. A prospective study of 48287 men and women*. Arch Int Med, 1996; 156:958-63.

- 9) Stallone DD: *The influence of obesity and its treatment on the immune system*. Nutr Rev, 1994; 52:37-50.
- 10) Chandra RK, Kutty KM: *Immunocompetence in obesity*. Acta Paediatr Scand, 1980; 69:25-30.
- 11) Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Wased: *Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness*. Int J Obesity, 1993; 17:631-36.
- 12) Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM: *Leptin regulates proinflammatory immune responses*. FASEB J, 1998; 12:57-65.
- 13) Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI: *Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression*. Nature 1998; 394:897-901.
- 14) Flier JS: *Lowered leptin slims immune response*. Nature Med, 1998; 4:112-25.
- 15) Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, Barut B, Gbur JS, Zupancic TJ, Schweitzer AC, Cioffi JA, Lacaud G, Ouyang B, Keller G, Snodgrass HR: *Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development*. Blood, 1997; 89:1507-12.
- 16) Nedvidkova J, et al: *Adiponectin, an adipocyte-derived protein*. Physiol Res, 2005; 5454(1):33-40.
- 17) Fasshauer M, et al: *Negative regulation of adipose-expressed galectin 12 by isoproterenol, tumor necrosis factor α , insulin and dexamethasone*. Eur J Endocrinol, 2002; 147:553-59.
- 18) Soltys BJ, Kang D, Gupta RS: *Localization of P32 protein (gC1q-R) in mitochondria and at specific extramitochondrial locations in normal tissues*. Histochem Cell Biol, 2000; 114:245-55.
- 19) Arvidsson E, Viguerie N, Andersonn I, Verdich C, Langin D, Arner P: *Effects of different hypocaloric diets on protein secretion from adipose tissue of obese women*. Diabetes, 2004; 53:1966-971.
- 20) Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Henson DA, Butterworth DE, Fagoaga OR, Warren BJ, Rainwater MK: *Immune responses to obesity and moderate weight loss*. Int J Obes, 1996; 20:353-60.
- 21) Kelley DS, Daudu PA, Branch LB, Johnson HL, Taylor PC, Mackey B: *Energy restriction decreases number of circulating natural killer cells and serum levels of immunoglobulins in overweight women*. Eur J Clin Nutr, 1994; 48: 9-18.
- 22) Jolly CA: *Dietary restriction and immune function*. J Nutr, 2004; 134(8):1853-856.
- 23) Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Sandhofer A, Nehoda H, Aigner F, Patsch JR: *Markers of chronic inflammation and obesity: A prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention*. Int J Obes Relat Metab Disor, 2002; 26 (5):659-62.
- 24) Giugliano G, Nicoletti G, Grella E, Giugliano F, Esposito K, Scuderi N, D'Andrea F: *Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women*. Br Journ Plast Surg, 2004; 57.
- 25) Hotta K, Funahashi T, et al: *Plasma concentration of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000; 20:1595-599.
- 26) Yang WS, Lee WJ, et al: *Weight reductions increase plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, proctin*. Clin Endocrinol Metab, 2001; 201:3815-819.
- 27) Brun JM, Lihn AS, et al: *Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003; 285:E527-E533.
- 28) Xydakis A, et al: *Adiponectin, inflammation and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: The impact of rapid weight loss through caloric restriction*. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89(6):2697-703.
- 29) D'Orazio N, Ficoneri C, Riccioni G, Conti P, Theoharides TC, Bollea MR: *Conjugated linoleic acid: a functional food?* Int J Immunopathol Pharmacol, 2003; 16(3):215-20.
- 30) Tsuda T, Ueno Y, Aoki H, Koda T, Takashi N, Kawada T, Osawa T: *Anthocyanin enhances adipocytokine secretion and adipocyte-specific gene expression in isolated rat adipocytes*. Biochem Biophys Res Commun, 2004; 16(1):149-57.