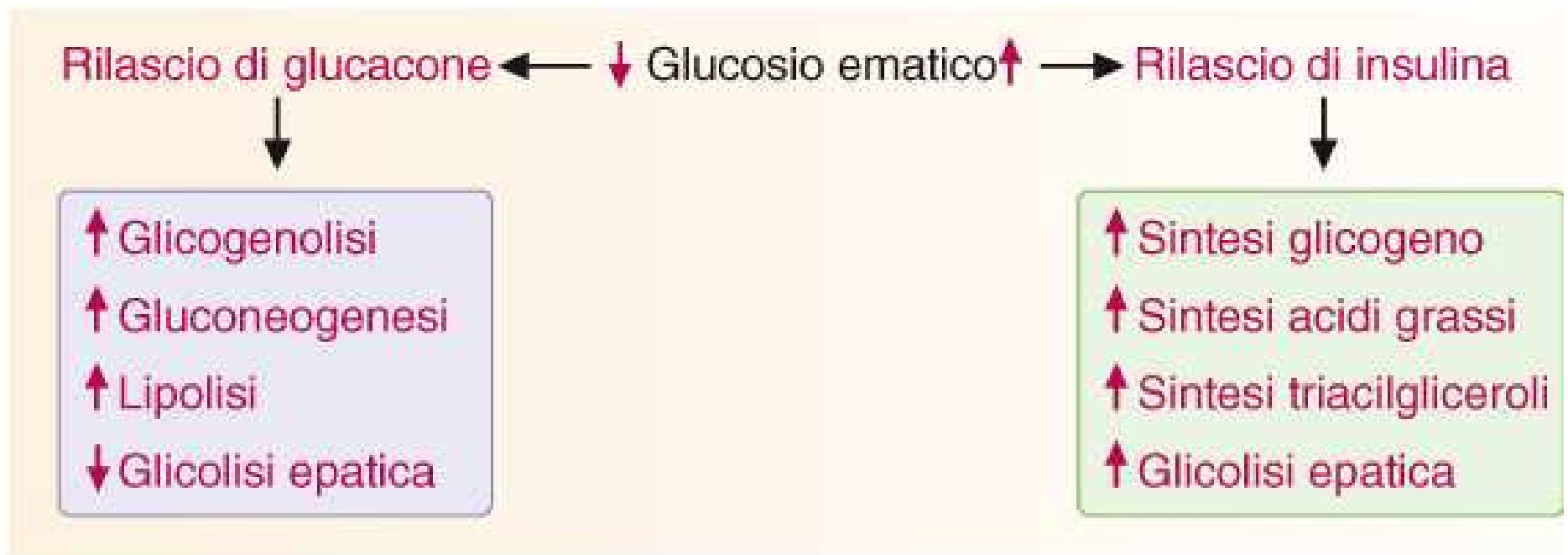
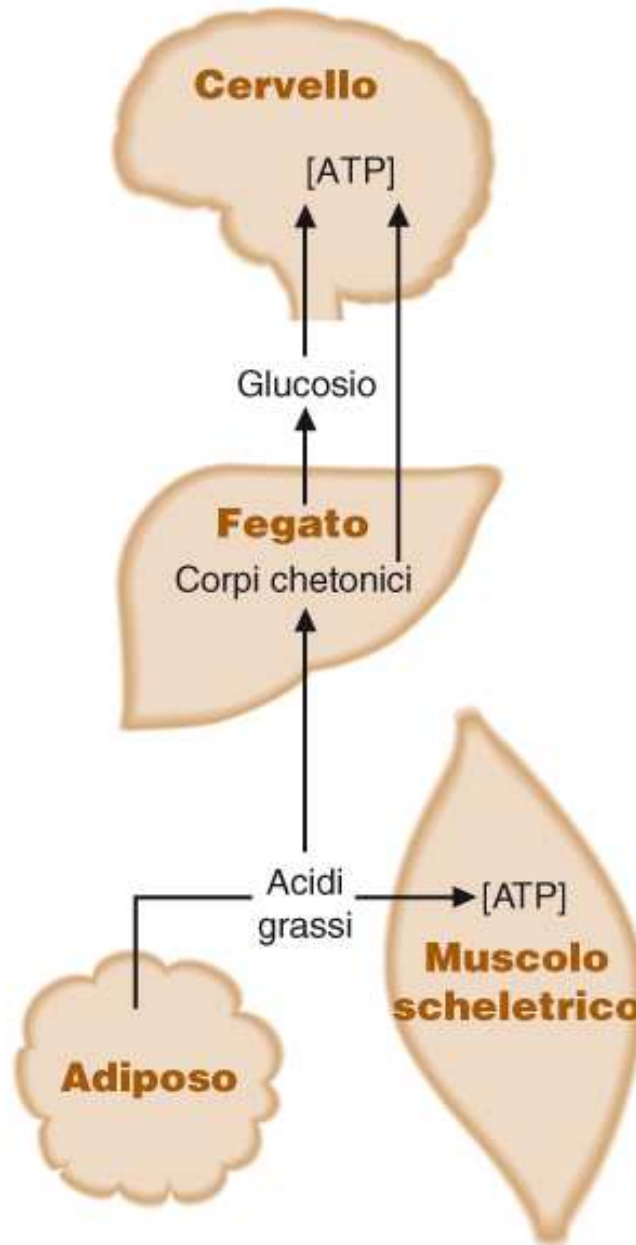


- L'organismo utilizza costantemente ATP, esiste un continuo rifornimento di combustibili che permette la formazione di ATP.
- Insulina e glucagone regolano l'immagazzinamento e la mobilizzazione dei substrati energetici. Assicurando la corretta distribuzione di carboidrati amminoacidi e lipidi ai vari distretti tissutali.
- Le cellule dipendono quasi esclusivamente dal glucosio per la produzione di ATP e per intermedi per altre vie metaboliche, quindi l'omeostasi glicidica riveste importanza centrale nella strategia del metabolismo.
- Insulina e glucagone assicurano il mantenimento della glicemia vicino a 80-100 mg/dl (90 mg/dl corrispondono a 5mM).
- In genere con la dieta si introducono tutti i tipi di substrati in eccesso rispetto al fabbisogno, e vengono quindi stoccati per riserva, e liberati al bisogno, ma se qualcuno diventa deficitario l'organismo provvede con meccanismi idonei; ad es. se il glucosio è carente ( o nella dieta o per il digiuno), sono utilizzati gli ac. Grassi dal muscolo, risparmiando glucosio.



Liberman Marks **Biochimica medica** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice  
**AMBROSIANA**

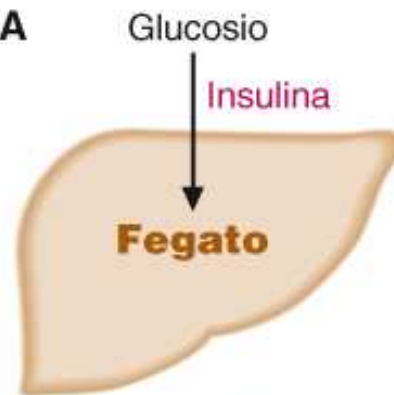
La catena di rifornimento ai vari tessuti. Il glucagone attiva le vie mostrate.



Insulina e Ormoni controregolatori: **A**

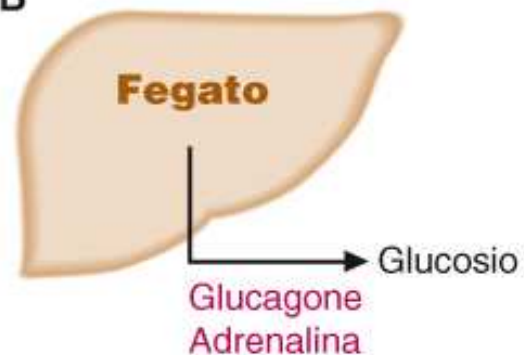
A. L'insulina favorisce la conversione del glucosio in: glicogeno o triacilgliceroli.

B. Glucagone e Adrenalina promuovono il rilascio del glucosio dal fegato, attivando glicogenolisi e gluconeogenesi. Il cortisolo stimola glicogenolisi e gluconeogenesi.



Sintesi triacilgliceroli  
Sintesi glicogeno  
Glicolisi attiva

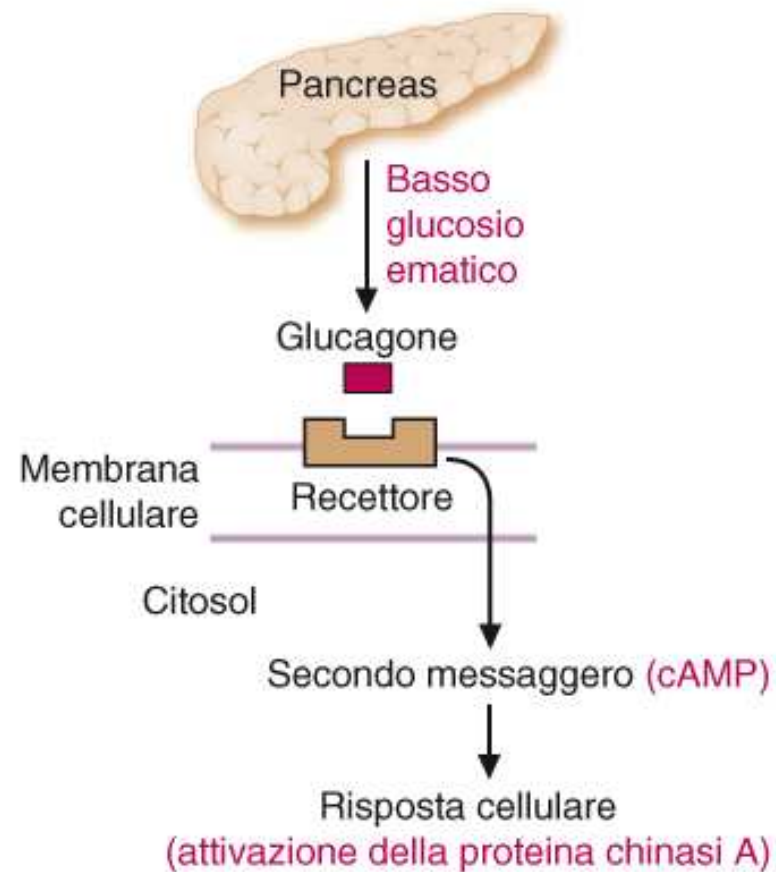
**B**



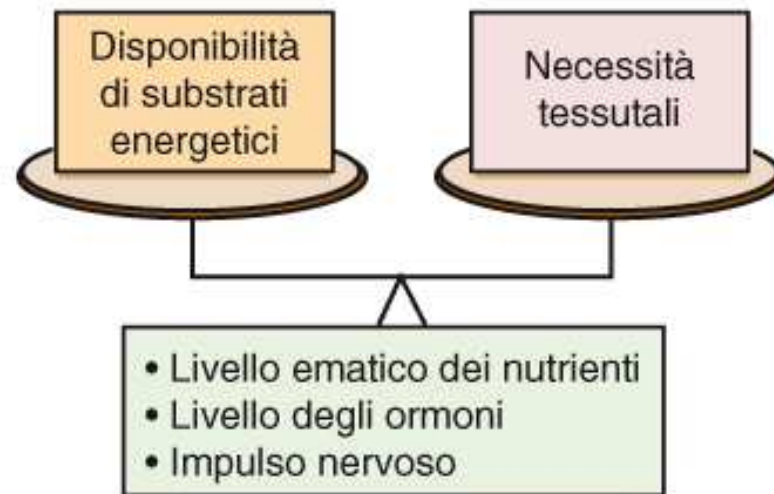
Degradazione del glicogeno  
Gluconeogenesi

Risposta cellulare al glucagone.

Il glucagone è prodotto in risposta alla diminuzione dei livelli di glucosio ematico

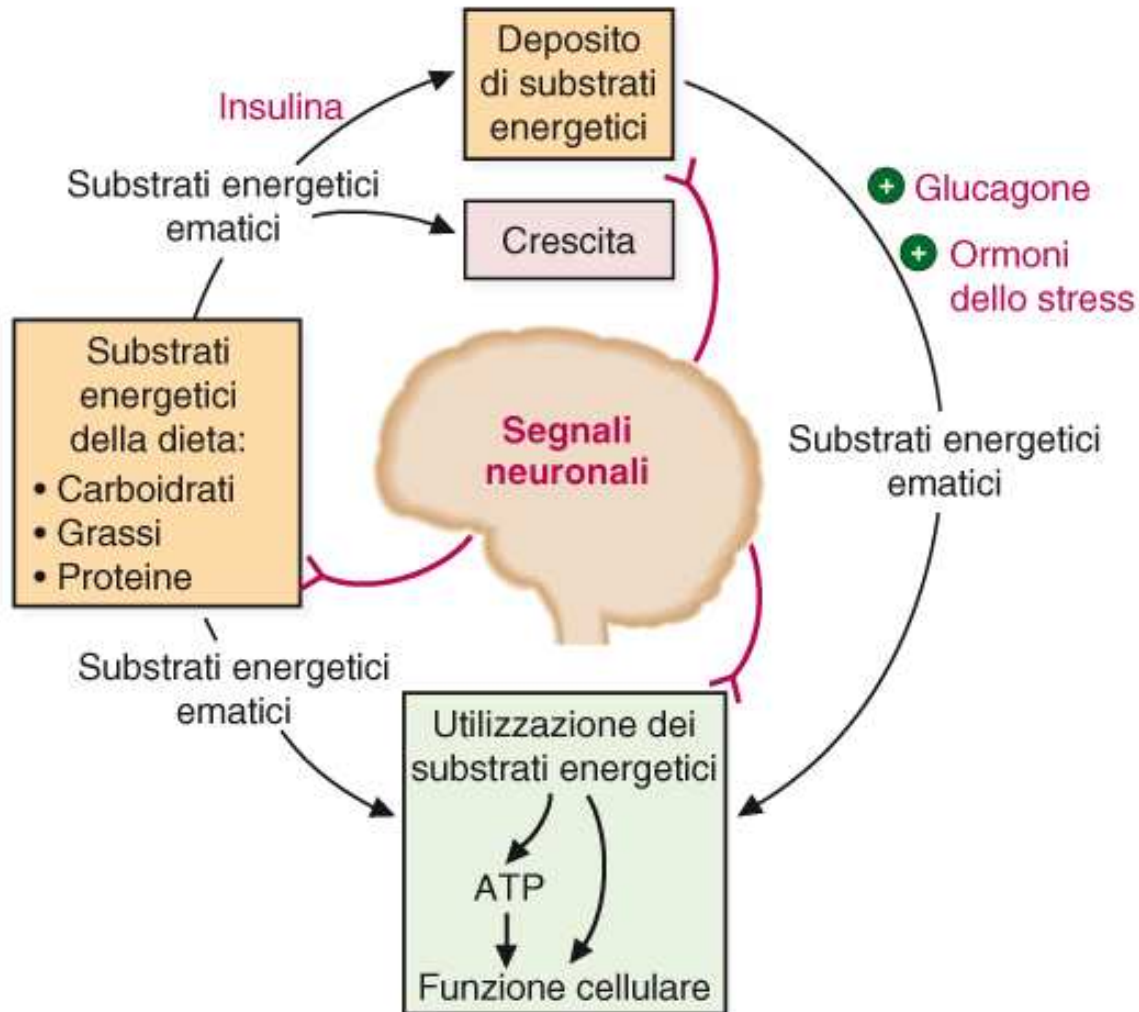


Omeostasi metabolica: L'equilibrio tra la disponibilità dei substrati energetici e la necessità dei tessuti è ottenuta grazie a tre condizioni.



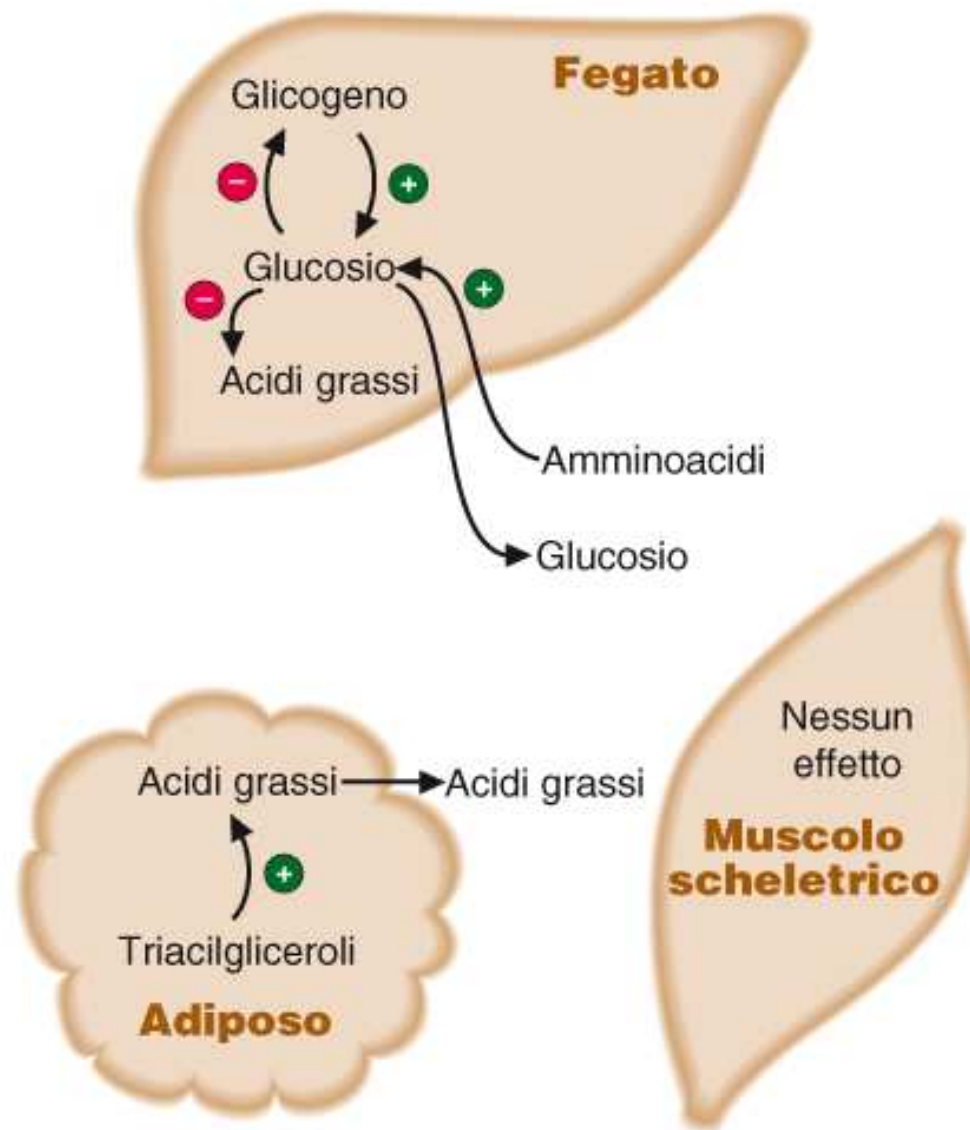
M. Lieberman **Marks Biochimica medica** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

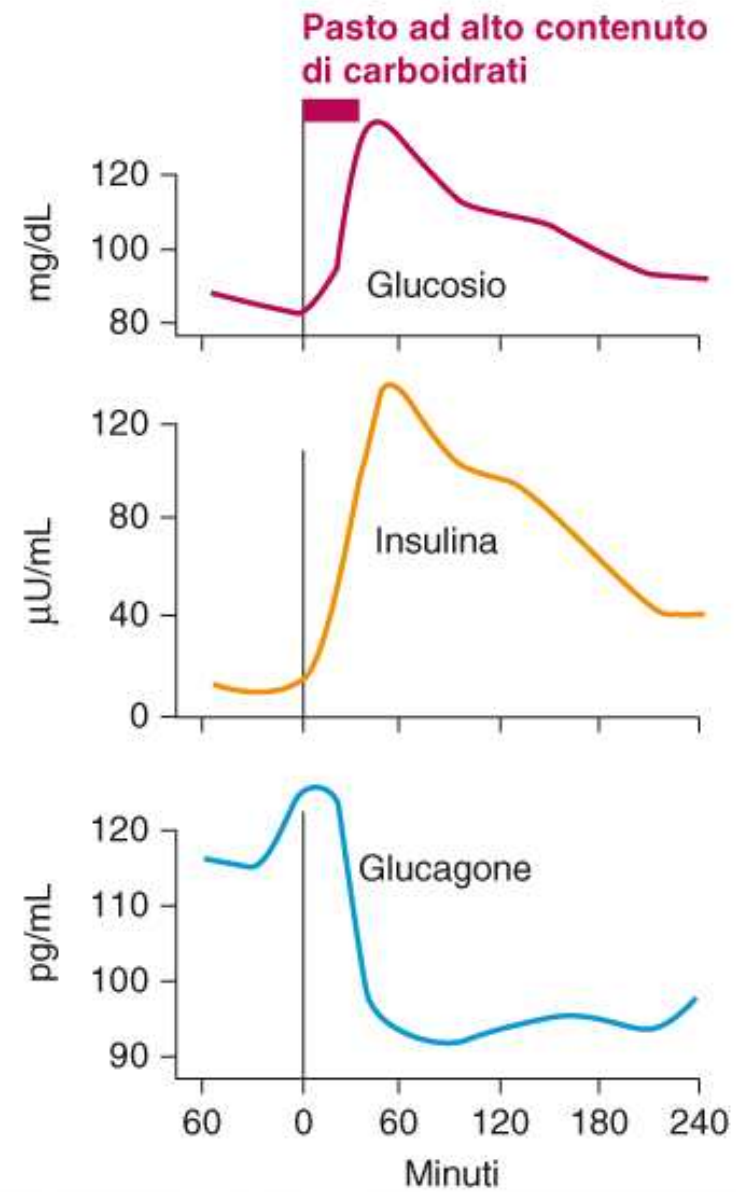
I segnali della regolazione per l'omeostasi metabolica: Insulina e glucagone, adrenalina e cortisolo, ormoni dello stress.





Siti d'azione del glucagone: + stimolata, - inibita

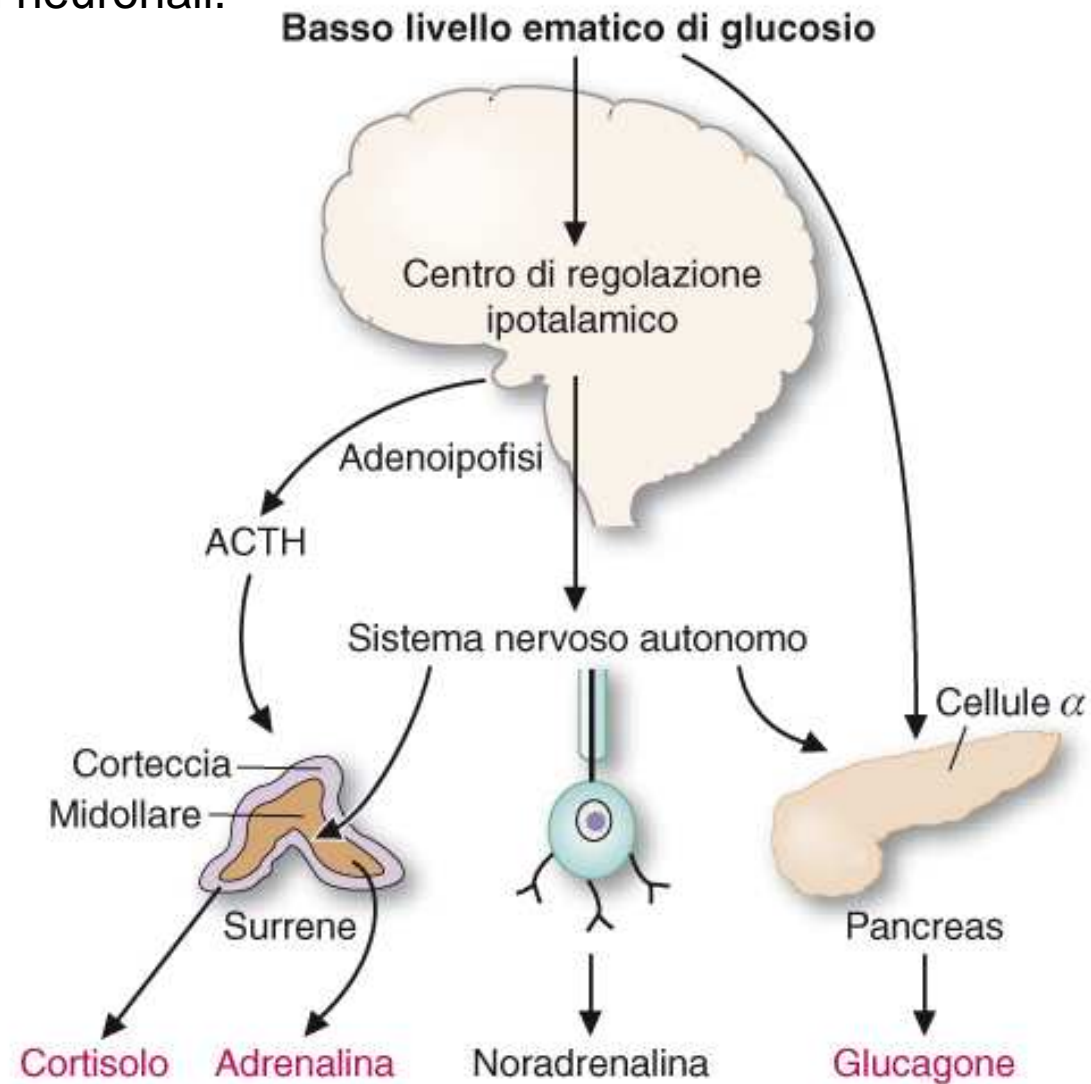




**Tabella 26.1 Azioni fisiologiche dell'insulina e degli ormoni controregolatori dell'insulina**

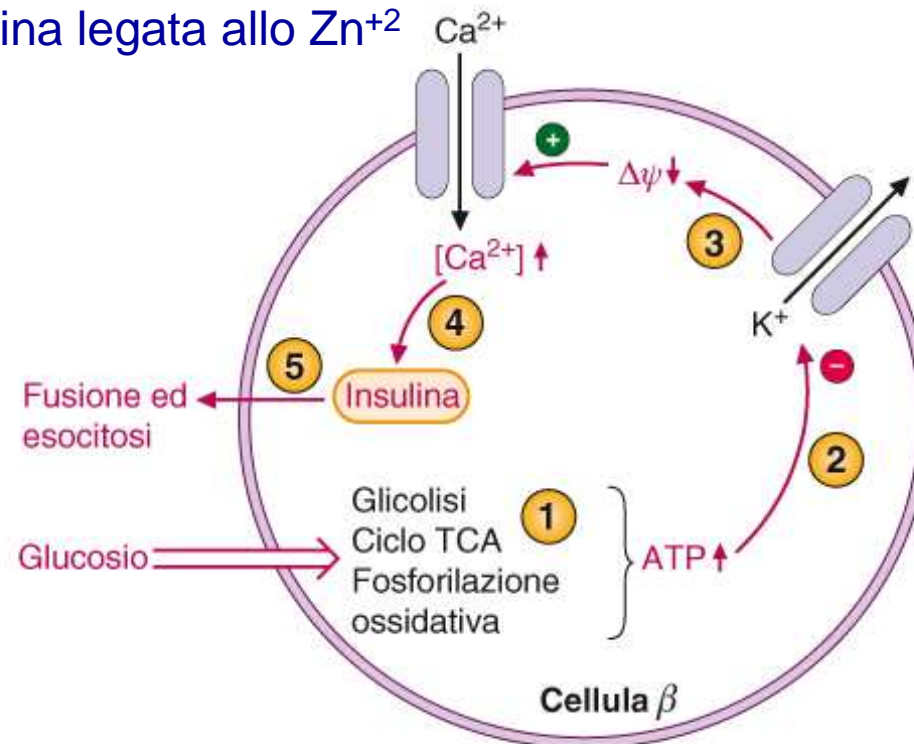
Ormone	Funzione	Maggiori vie metaboliche influenzate
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promuove il deposito dei substrati energetici dopo un pasto</li> <li>• Promuove la crescita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimola il deposito del glucosio come glicogeno (muscolo e fegato)</li> <li>• Stimola la sintesi e il deposito degli acidi grassi dopo un pasto ad alto contenuto di carboidrati</li> <li>• Stimola la captazione degli amminoacidi e la sintesi proteica</li> </ul>
Glucagone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilizza i substrati energetici</li> <li>• Mantiene i livelli di glucosio nel sangue durante il digiuno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attiva la gluconeogenesi e la glicogenolisi (fegato) durante il digiuno</li> <li>• Attiva il rilascio degli acidi grassi dal tessuto adiposo</li> </ul>
Adrenalina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilizza i substrati energetici durante uno stress acuto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimola la produzione di glucosio dal glicogeno (muscolo e fegato)</li> <li>• Stimola il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo</li> </ul>
Cortisolo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provvede alle richieste di cambiamento a lungo termine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimola la mobilitazione degli amminoacidi dalle proteine muscolari</li> <li>• Stimola la gluconeogenesi</li> <li>• Stimola il rilascio degli acidi grassi dal tessuto adiposo</li> </ul>

Lo stress da ipoglicemia media il rilascio degli ormoni controregolatori dell'insulina attraverso impulsi neuronali.





Il glucosio entra nelle cellule  $\beta$  attraverso Glut2, il glucosio è intrappolato dalla fosforilazione e metabolizzato mediante glicolisi e ciclo di Krebs, con fosforilazione ossidativa si produce ATP che chiude i canali del potassio (inibizione della pompa ATPasi/ $K^+$  dipendente) la membrana si depolarizza, si attiva un canale del  $Ca^{+2}$  voltaggio dipendente e quindi entra  $Ca^{+2}$ . L'aumento intracellulare di Ca stimola la fusione delle vescicole contenenti insulina con la membrana cellulare, generando l'esocitosi dell'insulina legata allo  $Zn^{+2}$



Il rilascio dell'Insulina in risposta al glucosio (80mg/dl circa ) avviene in pochi min , non è una risposta tutto o nulla, ma procede per gradi da 80 fino a 300 mg/dl in maniera proporzionale alla quantità di glucosio. Dopo la secrezione nuove molecole di insulina vengono sintetizzate per essere secrete fino a che la glicemia non ritorni a valori basali. L'insulina viene prontamente rimossa dalla circolazione e metabolizzata dal fegato (meno da rene e muscolo). Altri fattori modulano il rilascio di Insulina: l'innervazione degli isolotti del pancreas dal sistema nervoso autonomo, compreso un ramo del vago, che coordinano il rilascio di insulina (fase iniziale digestione dei nutrienti), ma non sono indispensabili, alcuni amminoacidi, anche se il pasto proteico stimola meno di quello con carboidrati. Il peptide gastrico inibitorio (GIP) e il peptide simile al glucagone GLP-1 e gli ormoni dell'apparato gastrointestinale.

L'adrenalina secreta in risposta al digiuno, allo stress, all'esercizio fisico inibisce la secrezione di insulina. Infatti l'adrenalina segnala un maggior utilizzo di energia e quindi è richiesta meno insulina che favorirebbe il deposito.

**Tabella 26.2 Regolatori del rilascio<sup>a</sup> dell'insulina**

Regolatori	Effetto
<b>Regolatori maggiori</b>	
Glucosio	+
<b>Regolatori minori</b>	
Amminoacidi	+
Segnale neurale	+
Ormoni dell'apparato gastrointestinale <sup>b</sup>	+
Adrenalina (adrenergico)	+

<sup>a</sup> +, effetto stimolatore.

<sup>b</sup> Gli ormoni dell'apparato gastrointestinale che regolano il metabolismo dei substrati energetici sono trattati nel Capitolo 43.

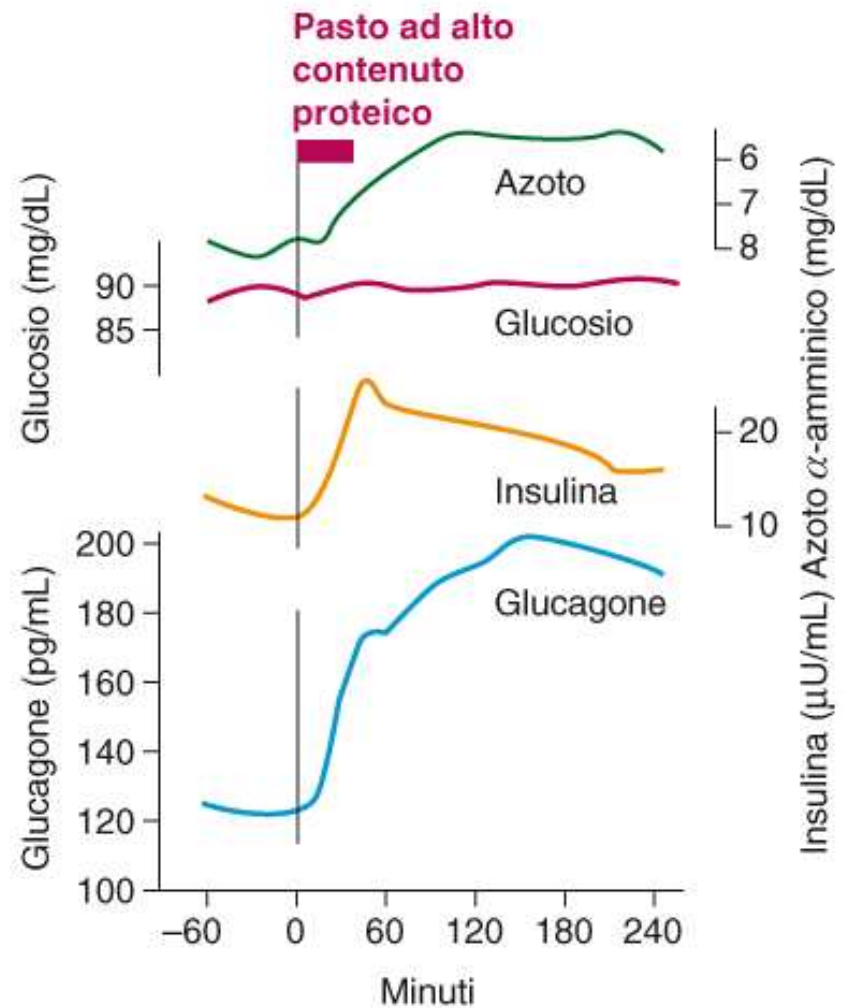
# Sintesi e secrezione del glucagone

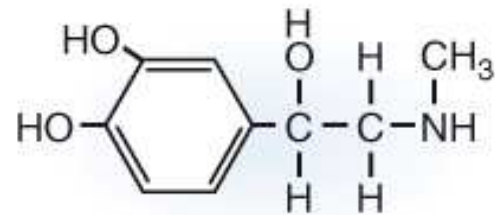
- Viene sintetizzato come preproglucagone 160 aa, nel RER dove è ridotto a “pro” nel lume reticolare, diversi tagli lo portano a glucagone maturo di 29 aa e frammenti più grandi che includono i 29aa del glucagone detti glucagon-like1 e 2.
- E' metabolizzato da fegato e rene in 3 min.
- La secrezione è regolata da glucosio e insulina ematici, il loro aumento ne inibisce la secrezione. Il circolo ematico va dalle cellule B a quelle A dove la presenza di insulina sopprime la produzione del glucagone, al contrario adrenalina e cortisolo stimolano la secrezione di glucagone.
- Alti livelli di glucagone del digiuno non sono contrastati da un pasto ricco di proteine (alcuni aa stimolano la secrezione di glucagone), questo favorisce la gluconeogenesi per sopperire alla carenza di glucosio della dieta. Le concentrazioni di Insulina e Glucagone dopo un pasto dipendono quindi dalla composizione del pasto: carboidrati stimolano l'insulina, alcuni aa il glucagone). Questo comportamento permette un adattamento perfetto alle necessità metaboliche della cellula: fare glucosio a spese degli aa se questo è carente nella dieta, e limitare quindi la sintesi proteica o la formazione di grassi.
- Il glucagone nel sangue a digiuno è di 75pg/ml. Solo il 30% di questa quantità è sotto forma di glucagone maturo il resto è in grandi frammenti presenti anche a livello dell'intestino.

**Tabella 26.3 Regolatori del rilascio<sup>a</sup> del glucagone**

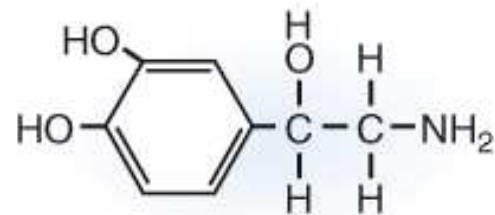
<b>Regolatori</b>	<b>Effetto</b>
<b>Regolatori maggiori</b>	
Glucosio	–
Insulina	–
Aminoacidi	+
<b>Regolatori minori</b>	
Cortisolo	+
Segnale neurale (stress)	+
Adrenalina	+

<sup>a</sup>+, stimola; –, inibisce.



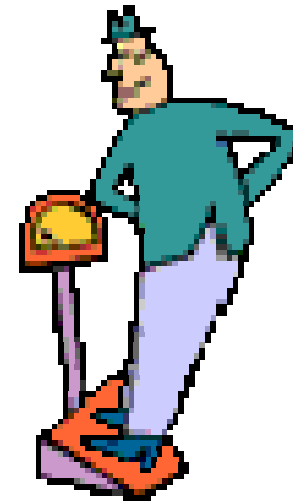
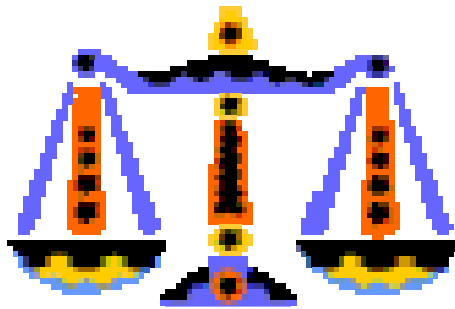


**Adrenalina**



**Noradrenalina**

# Aspetti biochimici e metabolici dell'ingrassamento: la bilancia energetica



# Definizione di bilancia energetica

- **Per bilancia energetica si intende la differenza fra energia introdotta con gli alimenti ed energia consumata**
- **Quando energia introdotta ed energia consumata sono equivalenti, allora non si ha aumento di peso corporeo**
- **Questi assunti elementari discendono direttamente dai principi della termodinamica, in particolare dal primo che sancisce l'equivalenza fra materia ed energia e si può tradurre in termini semplificati nell'asserzione che nulla si crea e nulla si distrugge (ma tutto si trasforma)**

# Cosa influenza l'assunzione di cibo e la spesa energetica

- 1 – l'assunzione di cibo è regolata a livello ipotalamico in modo da rispondere a segnali di **fame** e di **sazietà** con una rete di diversi mediatori chimici e nervosi
- 2 - la spesa energetica si divide in varie voci:
  - - metabolismo basale
  - - attività fisica
  - - termogenesi (finalizzata al mantenimento della temperatura corporea)
  - - attività dinamica specifica degli alimenti
  - - termogenesi non collegata all'esercizio fisico
- 3 – la spesa energetica può subire variazioni dovute a:
  - - cambiamenti di rendimento della catena respiratoria
  - - cambiamenti di rendimento del lavoro fisico

# **Fattori volontari nella bilancia energetica**

- **Gli unici fattori completamente volontari e quindi modificabili nella bilancia energetica sono:**
- **- l'assunzione di cibo**
- **- l'attività fisica**

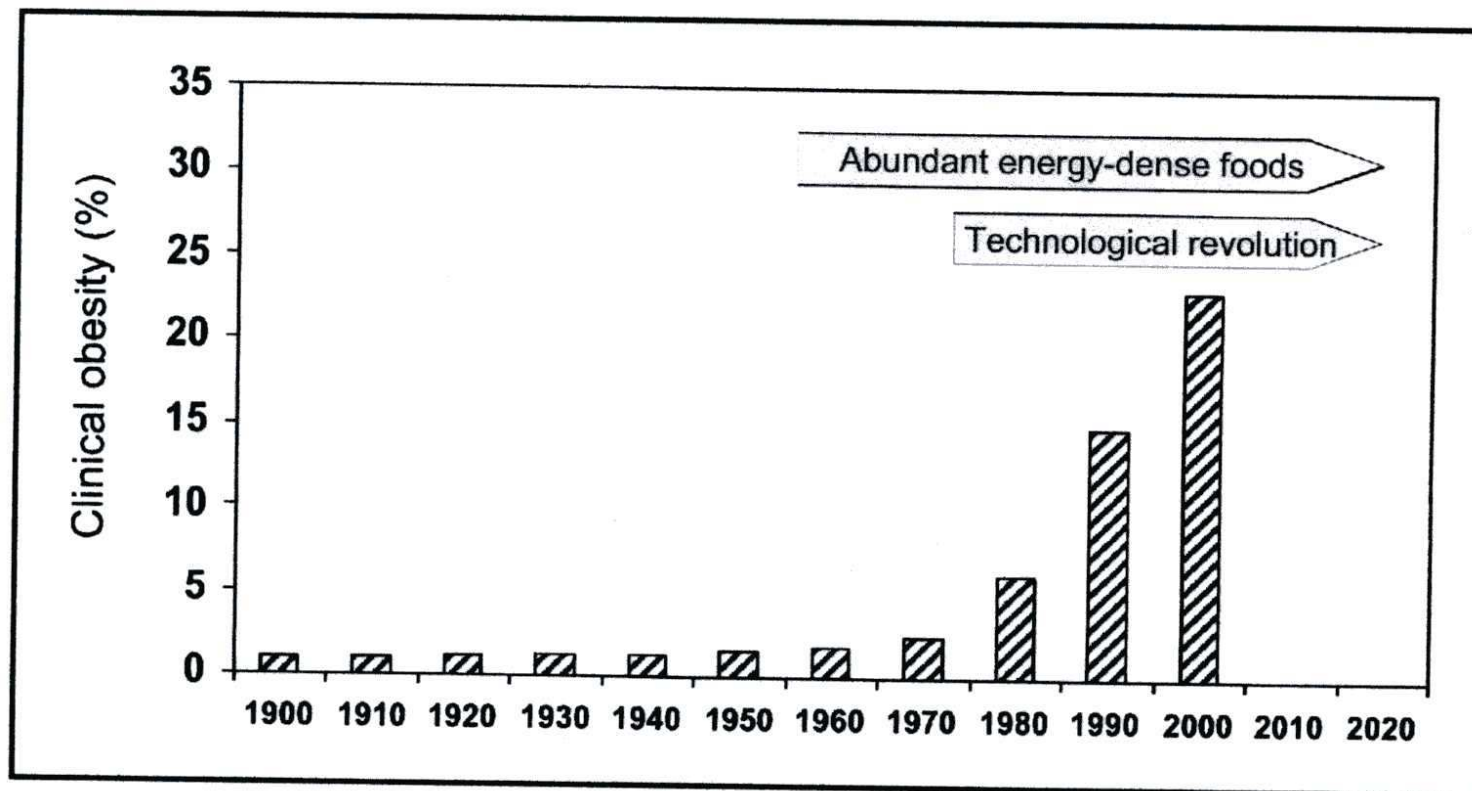
# Fame e sazietà

- Fame e sazietà sono due sensazioni che sono il risultato dell' integrazione a livello corticale di diversi segnali di varia provenienza e che hanno il compito di regolare l'assunzione di cibo
- Il punto critico è che la pressione evolutiva ha reso più efficiente il meccanismo che fa capo alla sensazione di fame piuttosto che quello che presiede alla sensazione di sazietà
- Il rischio di non avere sufficienti calorie per sopravvivere è stato considerato più pericoloso del rischio di incorrere in handicap o patologie collegate al sovrappeso.

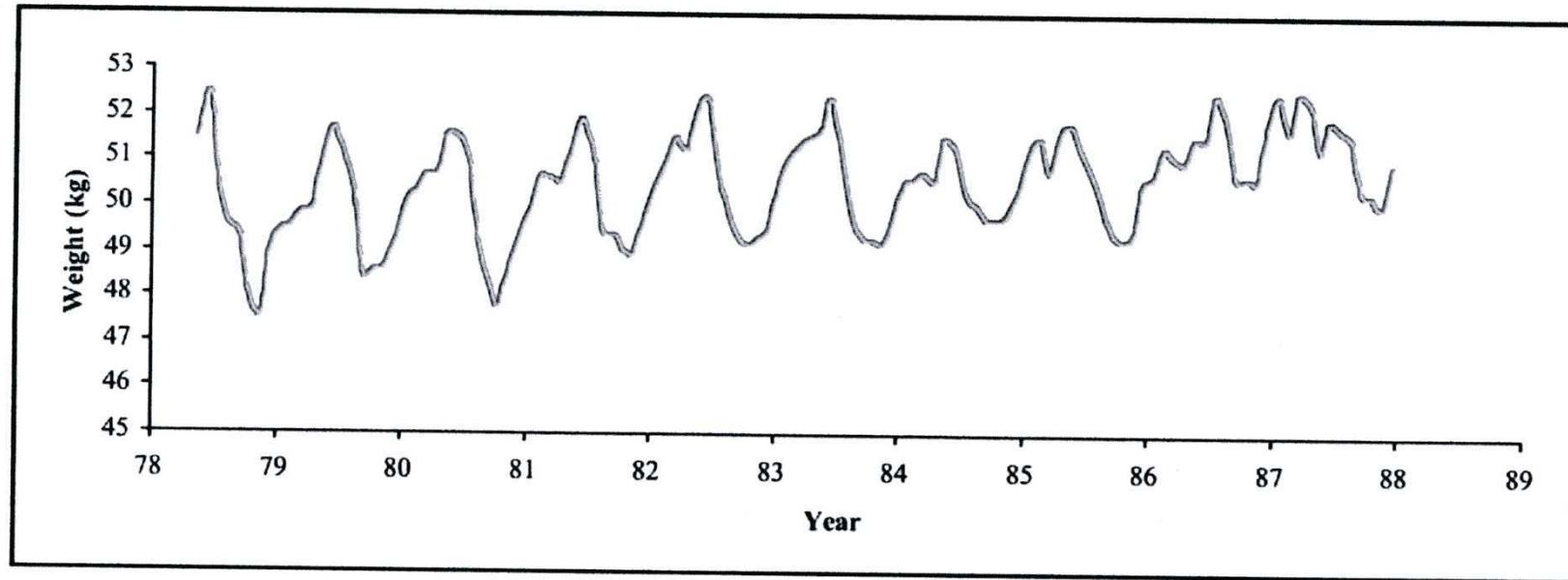
# Bilancia energetica in animali in libertà

- E' stato osservato che nella maggior parte delle specie di mammiferi (come pure nell'uomo, se vive allo stato selvaggio), si tende ad avere una relazione diretta fra la quantità di cibo consumato (e quindi calorie introdotte) e la quantità di lavoro necessaria a procurarselo (e quindi calorie consumate)
- Nell'uomo civilizzato questo semplice rapporto è stato perso, mentre era ancora vero all'epoca dell'uomo cacciatore e dell'uomo agricoltore.
- In alcune civiltà rurali tuttora esistenti questo rapporto è ancora osservabile e una conseguenza è quella di variazioni notevoli di peso stagionali

# Aumento dell'obesità nel secolo scorso



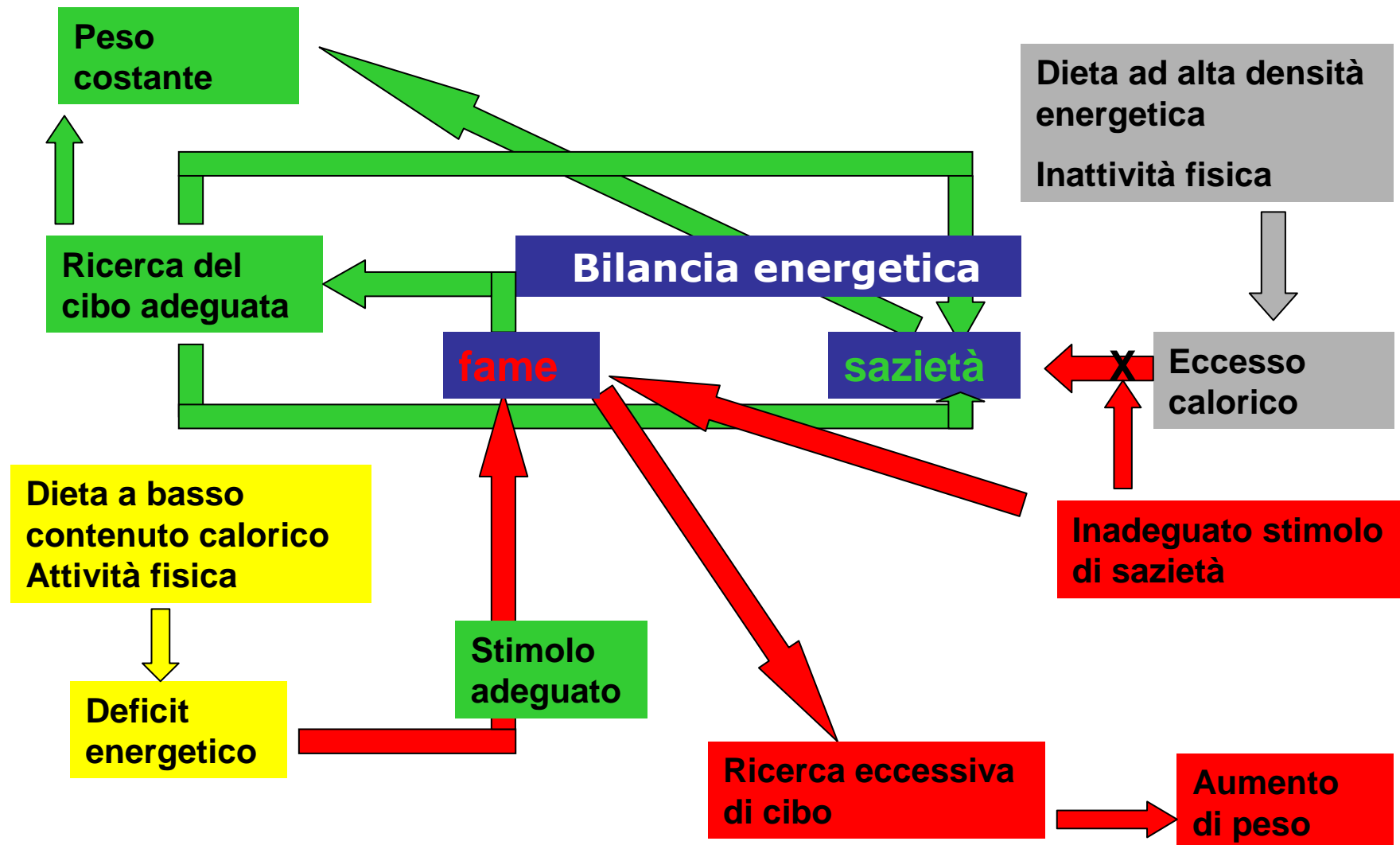
# Oscillazioni di peso annuali in una comunità rurale



- Cicli annuali di perdita e recupero di peso in donne di una comunità rurale del Gambia.
- Le oscillazioni di peso dipendono dall'entità dei raccolti annuali

Da: A. Prentice and S. Jebb – Nutrition Reviews vol 2 n7 S98-S104

# Bilancia energetica – fame e sazietà



# Alcune definizioni

- **Fame**
  - **bisogno di qualsiasi cibo; non necessariamente piacevole.**
- **Appetito**
  - **desiderio\* di un particolare cibo; piacevole.**
- **Pienezza**
  - **fine del bisogno di cibo**
- **Sazietà**
  - **mancanza di fame. Sensazione prolungata, determina l'intervallo fra un pasto e l'altro.**

*\* Mediato da fattori non energetici*

# **Controllo dell'assunzione di cibo**

- **Il controllo dell'assunzione del cibo consiste in una complessa rete di segnali che raccolgono informazioni dalla periferia (tessuto adiposo, intestino, stomaco), vengono elaborati a livello ipotalamico e quindi integrati a livello corticale per tradursi in comportamenti di ricerca di cibo oppure di non assunzione di cibo.**

# Schema del controllo dell'assunzione di cibo

**Segnali periferici**



**Ipotalamo**

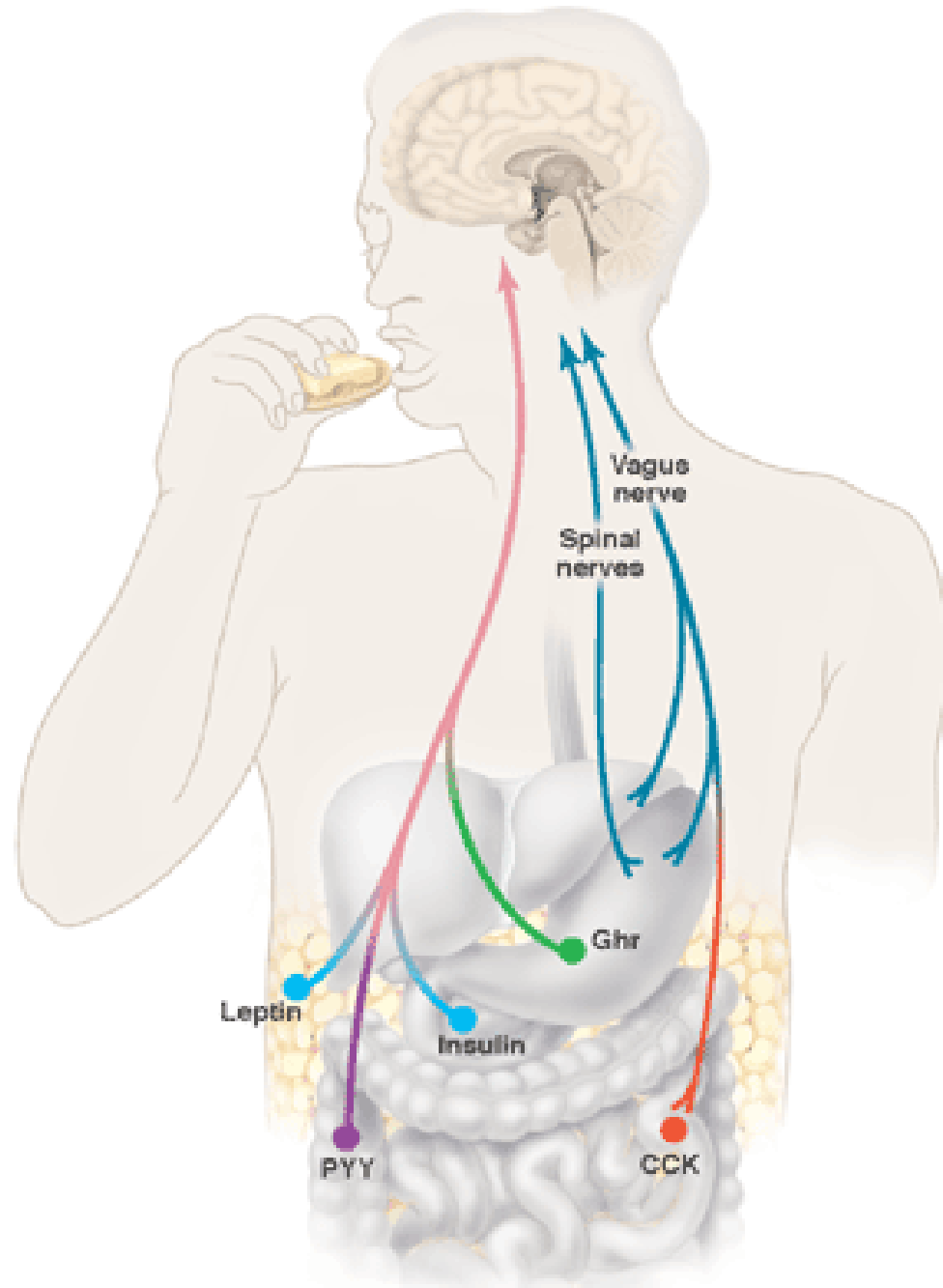


**Corteccia cerebrale**



**Comportamento di  
ricerca di cibo o  
astensione dal cibo**

## Segnali periferici che afferiscono al SNC e regolano l'assunzione di cibo



# **Fattori umorali coinvolti nel controllo dell'alimentazione**

- **Ormoni**
- **Neuropeptidi**
- **Citochine**
- **Nutrienti ematici**
- **Neurotrasmettitori**

# Fattori umorali coinvolti nel controllo dell'alimentazione

- **Ormoni**

- Glucocorticoidi
- Aldosterone
- Estrogeni
- Insulina
- Colecistochinina
- PYY
- Grelina

- **Citochine**

- Leptina
- Resistina
- Adiponectina
- IL-6
- TNF-alfa

- **Neuropeptidi**

- Neuropeptide Y
- Grelina
- Galanina
- Opioidi
- Endocannabinoidi
- GHRH
- CRH
- MCH
- Orexina
- CART
- AGRP
- POMC
- OXM

# **Nutrienti e neurotrasmettitori che intervengono nella regolazione dell'alimentazione**

- **Nutrienti**

- **Glucosio**
- **Acidi grassi**
- **Aminoacidi**
- **Lattato**
- **Corpi chetonici**

- **Neurotrasmettitori**

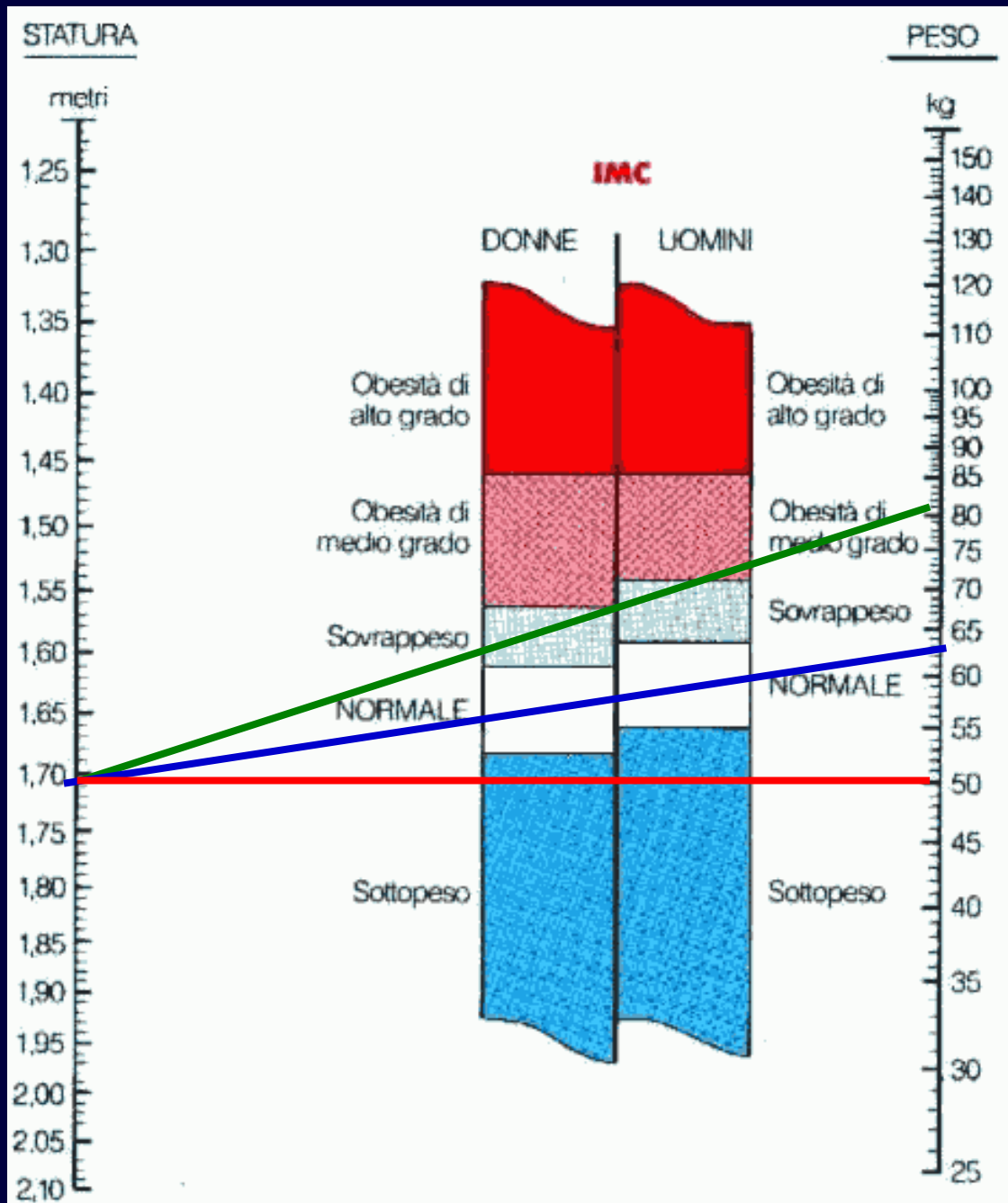
- **Dopamina**
- **Noradrenalina**
- **Serotonina**
- **GABA**
- **NO**

## Richiesta energetica quotidiana

Carboidrati	200-300 g
proteine	70-100 g
grassi	60-90 g
Calorie totali (KCal)	1600-2400

## Riserve energetiche

Riserva	tessuto	gr	KCal
glicogeno	muscolo	120	480
glicogeno	fegato	70	280
glucosio	fluidi	20	80
grassi	tessuto adiposo	15000	135000
proteine	muscolo	6000	24000



Indice di  
 massa  
 corporea  
 (IMC) o  
 body mass  
 index (BMI)

La distribuzione del tessuto adiposo è diversa nei due sessi



# L'OBESITÀ

Il peso corporeo è funzione di un equilibrio tra energia spesa e nutrienti assunti e immagazzinati.

Molti fattori enzimatici (LPL) od ormonali (insulina, ormoni steroidei e tiroidei) influenzano il destino dei nutrienti assunti.

Importanti sono le componenti genetiche, che possono peggiorare una situazione di sovrappeso fino all'obesità.

L'obesità non è solo un problema estetico, ma un importante fattore di rischio (diabete, malattie cardiovascolari, tumori, osteoartriti ecc)

Secondo alcuni autori, il soggetto obeso mangia più di quello che consuma perché manca un controllo neuronale dell'intake calorico

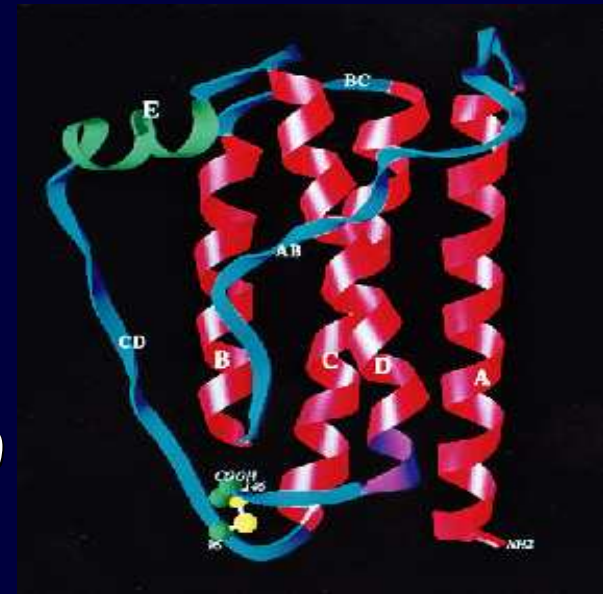
# LA LEPTINA E L'OBESITA'



ob/ob    ob-/ob-

Nel 1994 viene clonato un gene (*ob-gene*) posto sul cromosoma 7q31, che codifica per una proteina costituita da 167 aa chiamata **LEPTINA** (dal greco leptos=sottile)

Struttura della leptina  
E100 umana



# LA LEPTINA E L'OBESITA'

E' prodotta principalmente dal tessuto adiposo bianco e rilevabile nel plasma. Il suo trasporto attraverso la barriera ematoencefalica avviene con un sistema di trasporto saturabile.

La somministrazione (centrale) di leptina nel ratto causa diminuzione di peso, aumento del consumo energetico, riduzione dell'appetito ed aumento della temperatura corporea

I suoi recettori sono espressi a livello ipotalamico, ma anche in tessuti periferici

# L'obesità nell'uomo

£ Nell'uomo i livelli di leptina (L) aumentano con la % di grasso corporeo quindi.....

£ l'obesità non è il risultato di una produzione deficitaria di L ma.....

di una resistenza alla L dovuta a.....

£ diminuzione [recettore] cerebrale per la L

e/o

£ alterato meccanismo di trasporto attraverso la barriera ematoencefalica

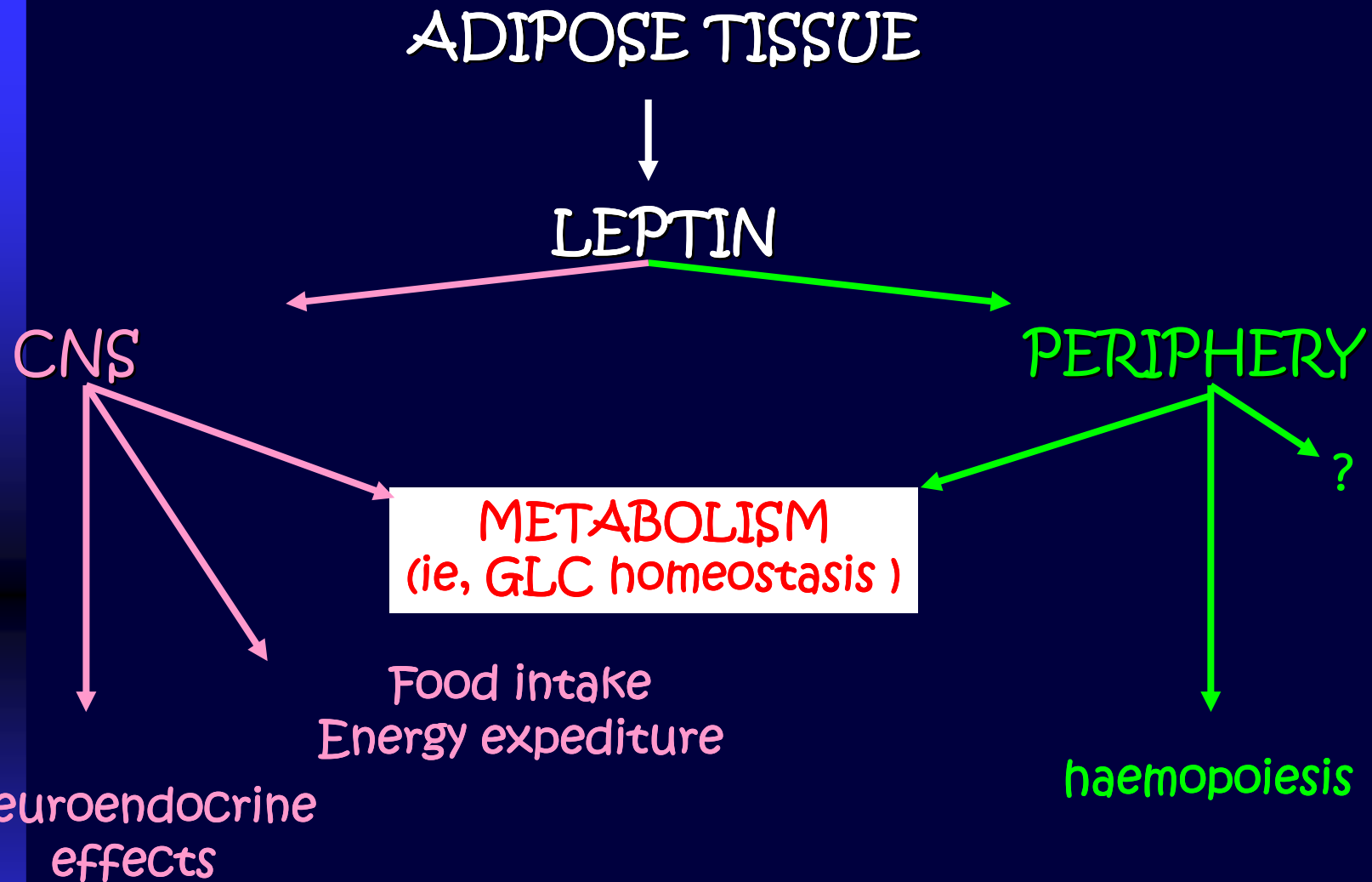


# L'obesità nell'uomo

Nell'uomo una diminuita risposta alla L aumenta la produzione di NEUROPEPTIDE Y, rilasciato dall'ipotalamo

questo neuropeptide stimola l'appetito....promuove l'escrezione di insulina....Con conseguente accumulo di grasso.

Studi nell'animale hanno dimostrato che il neuropeptide Y non è il solo mediatore dell'azione della leptina. Molti i candidati sotto analisi (es. glucagone-like peptide1)



Schematic model of signalling pathways in which leptin is implicated in neuroendocrine effects; metabolic effects include those on GLC homeostasis, mediated either via CNS or periphery

From: Lancet, 1998

## LA LEPTINA: regolazione della sintesi

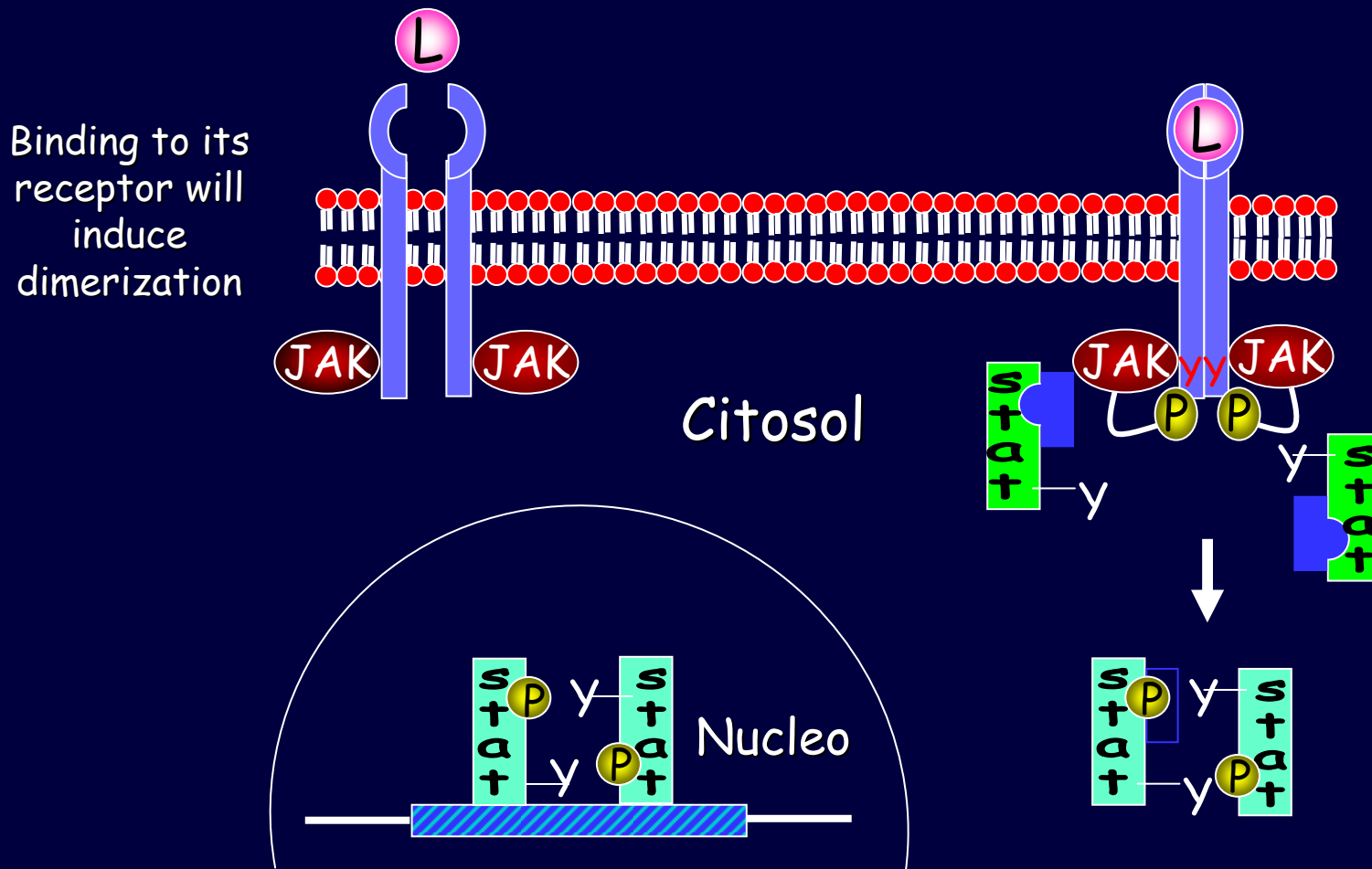
L'espressione della proteina è regolata in modo opposto da 2 fattori di trascrizione che controllano la differenziazione degli adipociti:  
*PPAR $\gamma$*  e *C/EBP $\alpha$*  (CCAAT-enhancer binding protein)

*PPAR $\gamma$*  diminuisce l'espressione agendo direttamente sul promotore.

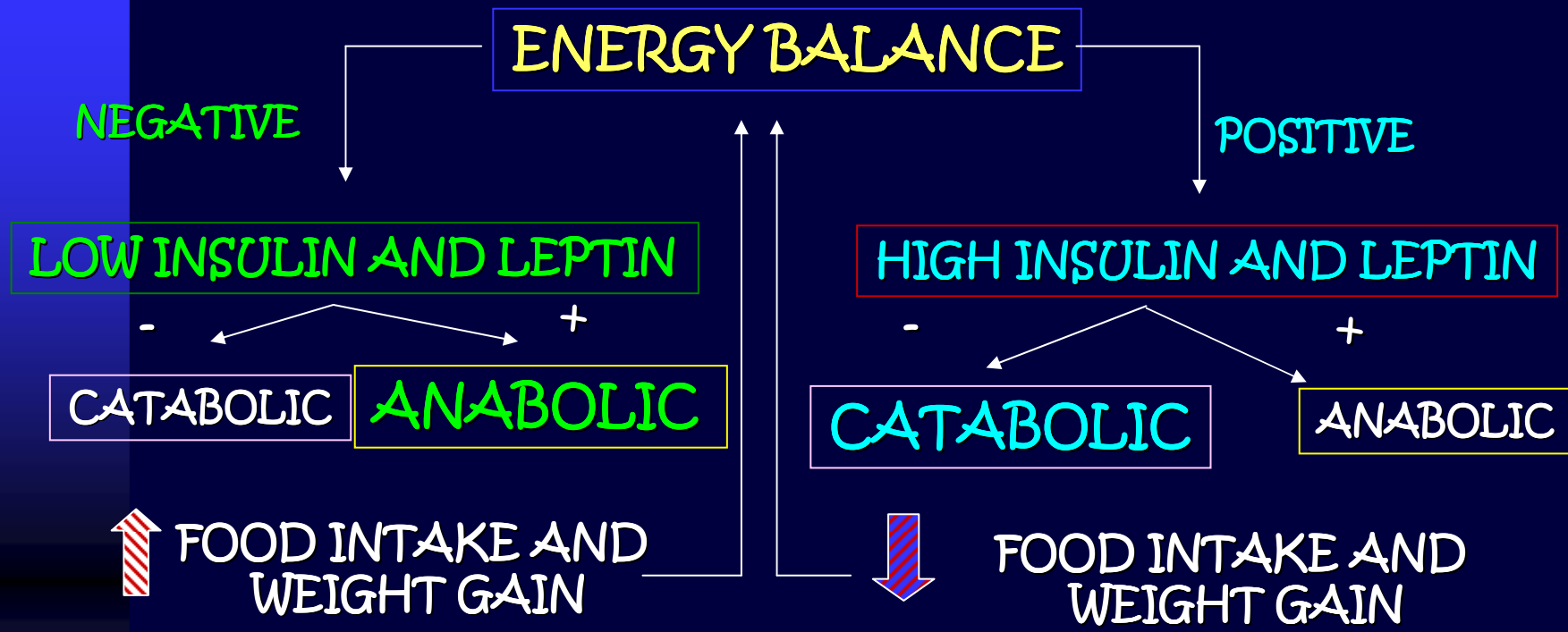
*C/EBP $\alpha$*  induce l'espressione del gene su un binding site posto sul promotore.

Fattori ambientali quali ipernutrizione ( $\downarrow$ ) o digiuno prolungato ( $\uparrow$ ),

# LA LEPTINA: il meccanismo



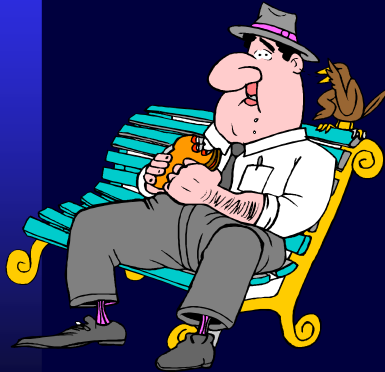
The janus kinase associated with the receptor induce P of tyrosine (Y) residues on cytosolic domain, creating phosphotyrosine docking site for the STAT protein (**Signal transducers and activator of transcription**). These P-STAT proteins dissociate from the receptor, form dimers. After transport into the nucleus, they bind to STAT responsive elements on the DNA and stimulate transcription of responsive target genes. (Lancet, 1998)



The general circuitry underlying the regulation of body weight. Energy homeostasis achieved when anabolic and catabolic influences are in balance over long intervals. **The hormones leptin and insulin are secreted in direct proportion to the size of the adipose mass.** During state of negative energy balance, the adipose mass contracts, less leptin and insulin are secreted and reach the brain. As a result, anabolic pathways are disinhibited while the catabolic are suppressed, a condition that favours increased food intake and energy storage. The opposite happened in positive energy balance. These key negative feedback circuits help ensure stability of the size of the adipose mass over time.

From: *Sciences*, 1998

# La ghrelina



E' un peptide secreto dallo stomaco in grado di stimolare l'ormone della crescita. Svolge diverse funzioni (es. antiproliferativa) ed ha effetti sul sistema cardiovascolare

Nei test effettuati nel 2002 su un gruppo di volontari da Wren (imperial college di Londra), la ghrelina si è dimostrata in grado di aumentare l'intake di cibo di quasi un terzo rispetto ai controlli

Agisce inviando segnali all'ipotalamo, la regione cerebrale dove sono situati i centri di controllo della fame e della sete



# La ghrelina: Dr. Jeckle and Mr. Hide



La perdita di peso dovuta ad un trattamento dietetico (specie non controllato) causa un aumento dei livelli di ghrelina; come probabile conseguenza di ciò si osserva un aumento dell'appetito e la tendenza al deposito di grasso.

Questo ormone della fame potrebbe però avere un ruolo decisivo nelle cure per il controllo dell'appetenza, da utilizzare sia contro l'obesità che contro le astenie gravi quali quelle legate a patologie severe come i tumori e le anoressie.

# Segnali oressigeni

- **NPY (Neuropeptide Y)**
- **MCH (Melanin Concentrating Hormone)**
- **Endocannabinoidi**
- **Oppioidi endogeni**
  - $\beta$ -Endorfine
  - Dinorfine
  - Encefaline
- **Grelina**

# **NPY (Neuropeptide Y)**

- **E' sintetizzato prevalentemente nel nucleo arcuato dell'ipotalamo**
- **E' il più importante attivatore di intake di cibo; risponde sia al digiuno che alla restrizione calorica**
- **Stimola la produzione di altri segnali oressigeni, quali le  $\beta$ -endorfine**
- **E' co-espresso con AgRP (Agouti related protein: la sua overespressione è causa di obesità – antagonista della melanocortina)**
- **La somministrazione intracranica di NPY determina uno stato di obesità**

# **MCH (*Melanin Concentrating Hormone*) *Endocannabinoidi***

## • **MCH**

- E' sintetizzato nell'ipotalamo laterale
- Proietta afferenze a molte aree ipotalamiche
- Attiva il consumo di cibo, rispondendo al digiuno, indipendentemente dal NPY
- La sua azione è potenziata dal NPY e dagli Endocannabinoidi

## • **Endocannabinoidi**

- Sono prodotti in molte aree del SNC, dove i suoi recettori (specie CB-1) sono ubiquitari
- I CB-1 sono attivati da numerosi neuropeptidi, specie NPY e  $\beta$ -Endorfine
- Facilitano il consumo di cibo, rispondendo al digiuno, indipendentemente dal NPY
- La loro azione è potenziata dal NPY e dalle  $\beta$ -Endorfine ed inibita dalla leptina

Gli endocannabinoidi sembrano avere un ruolo nei processi che amplificano la motivazione al consumo di cibi palatabili, aumentando gradualmente nell'intervallo tra i pasti, sino a raggiungere un livello critico quando scatta la necessità di cibo.

# **Oppioidi endogeni** **( $\beta$ -Endorfine)**

**Sono prodotti in molte regioni cerebrali, ma soprattutto nel PVN**

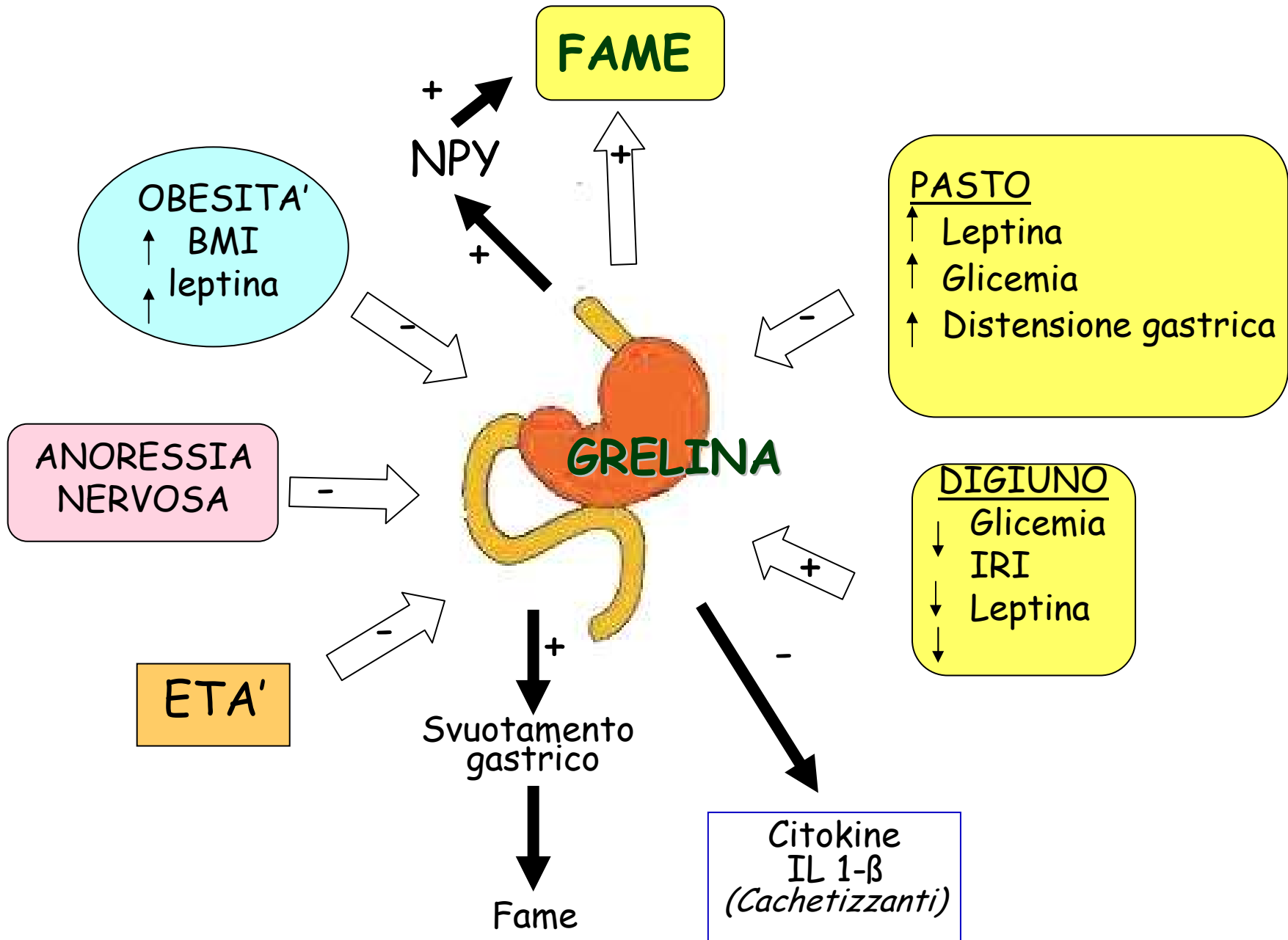
**Proiettano afferenze a molte aree ipotalamiche e alla corteccia**

**Facilitano il consumo di cibo, rispondendo al digiuno, su stimolo del NPY e dell'AgRP**

**La loro azione potenzia quella degli Endocannabinoidi  
Sono state però recentemente trovate delle endorfine che hanno una probabile azione opposta (cioè anoressizzante)**

# Grelina

- La grelina è una proteina prodotta dallo stomaco
- E' un potente segnalatore di fame
- I suoi effetti sono in parte mediati dal'NPY
- Tende anche a far diminuire il dispendio calorico (riducendo l'attività fisica)



# **SEGNALI ANORESSIGENI**

**Leptina**

**Insulina**

**Peptide YY (PYY)**

**CCK (Colecistochinina)**

**CART (cocaine -amphetamine-regulated-transcript)**

**Pro-opiomelacortina (POMC)**

**$\alpha$ -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone)**

**Corticotropin Releasing Hormone (CRH)**

**Urocortina**

---

## Fattori genetici

### Leptina

- Gene *ob* → leptina (167 aa.)
- Gene *ob* mutato (topi *ob/ob*) → leptina difettosa → topi obesi e iperfagici
- mRNA per leptina espresso negli adipociti
- Iniezione di leptina nei topi *ob/ob* → < peso
- Negli uomini obesi vi è deficit di ossidazione lipidica ( $\beta$ -ossidazione)

### Ipotesi leptina

Leptina = molecola-segnale che, prodotta negli adipociti in rapporto alla quantità di tessuto adiposo, viene rilasciata in circolo (ormone) e:

1. Inibisce il senso della fame a livello dell'ipotalamo
2. Aumenta il dispendio energetico ( $\beta$ -ossidazione) a livello periferico

**Ma:**

Nella **maggior** parte degli uomini obesi la leptina è normale, e anzi la quantità di leptina presente in circolo è  $>$  che negli individui normopeso.

**Inoltre:**

Nelle donne vi è  $>$  leptina in circolo che negli uomini

### **Nuova ipotesi leptina:**

Nell'uomo obeso il problema può essere a livello del recettore per la leptina, o a valle dello stesso: **leptino-resistenza**

Quindi:

1. L'aumento della leptina in circolo nei pazienti obesi tende a compensare per il fenomeno di resistenza
2. L'aumento della leptina deve seguire l'aumento del tessuto adiposo, per cui lo stesso senso di sazietà sarà raggiunto con una  $>$  quantità di grasso corporeo ( $>$  IMC)

Recenti ricerche dimostrano il coinvolgimento degli endocannabinoidi, la cui espressione sarebbe down-regulated dalla leptina, così determinando inibizione della fame

---

# Leptina

- Già più di 40 anni fa un biochimico di fama, Kennedy, aveva formulato l'ipotesi del lipostato, cioè di un sistema di regolazione dell'accumulo di grasso nel tessuto adiposo
- Da qui è iniziata la ricerca di un gene e della relativa proteina che svolgesse questa funzione
- Jeffrey Friedman dell'Università Rockefeller di New York nel 1991 ha identificato per primo tale proteina e l'ha denominata leptina (dalla radice greca *leptos* che significa magro).
- Il gene è stato denominato *ob* e ratti privi di *ob* diventano obesi.
- Nell'uomo però le relazioni fra obesità e gene *ob* sono più complesse e il fenomeno più probabile che si instaura è uno stato di RESISTENZA alla leptina, così come avviene per l'insulina nel diabete di tipo II.

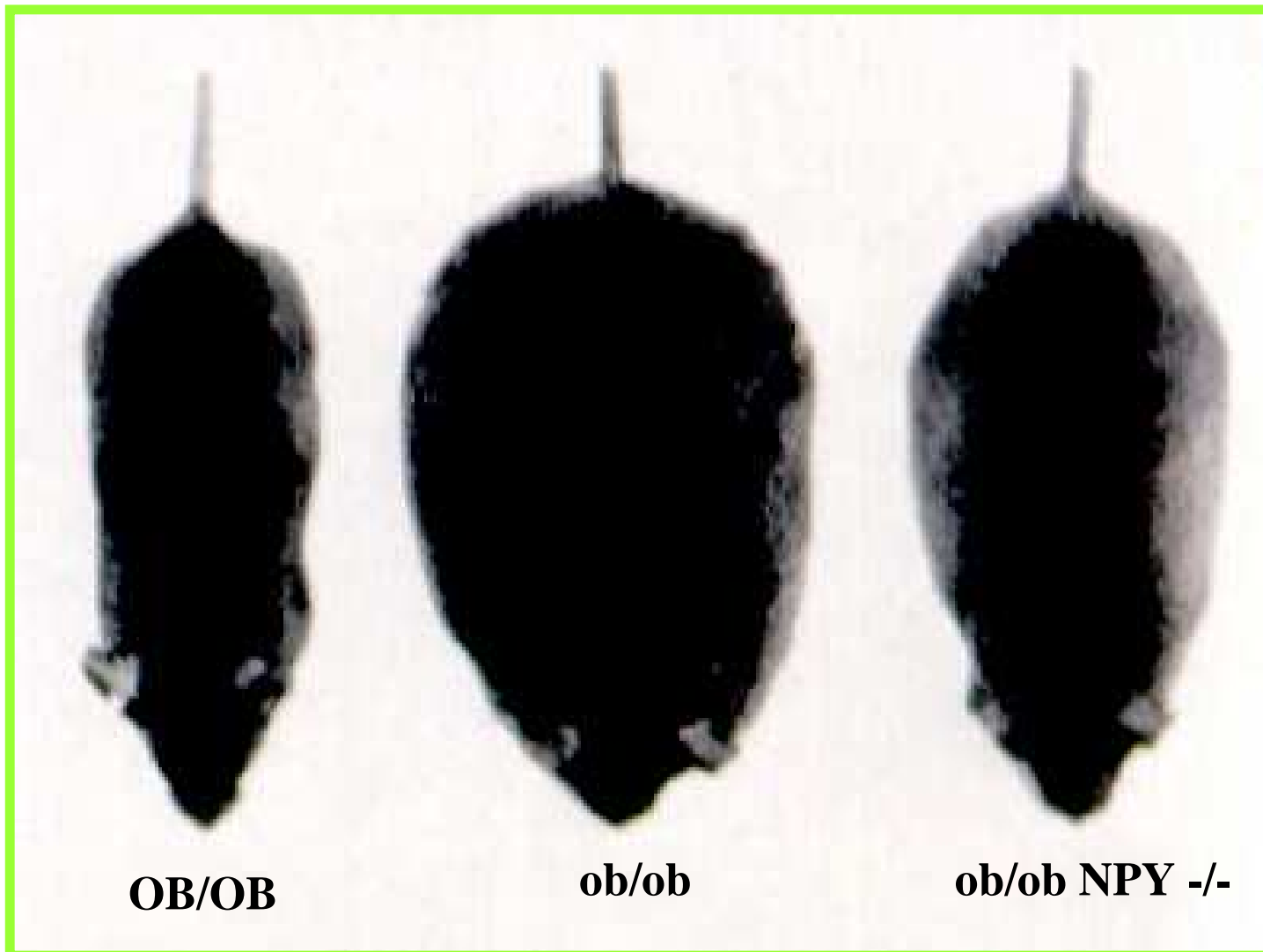
# Leptina

- E' considerata una citochina
- Espressa a livello del tessuto adiposo e di altri tessuti
- I livelli circolanti di leptina sono associati all'entità della massa adiposa,
- aumentano dopo il pasto e si riducono nel digiuno prolungato

# Leptina e NPY

- I neuroni neuropeptidergici del nucleo arcuato ipotalamico producono il peptide NPY che controlla il bilancio energetico, in parte stimolando l'assunzione di cibo e in parte inibendo la termogenesi.
- La leptina diminuisce la sintesi, la produzione ed il rilascio del NPY negli animali normali.
- La diminuzione di NPY fa diminuire l'assunzione di cibo.

*Caratteristiche fenotipiche di ratti normali (OB/OB),  
obesi (ob/ob), ed obesi NPY -/-*



# Fattori che regolano la secrezione di leptina

## • Stimolanti

- Massa adiposa
- Dimensione adipociti
- Iperalimentazione
- Insulina
- Acidi grassi
- Glucocorticoidi
- $\text{TNF}\alpha$ -IL1

## • Inibenti

- Digiuno
- Freddo
- Esercizio fisico intenso  
(ma in relazione alla diminuzione della massa grassa)
- Androgeni
- Ipertono simpatico
- Catecolamine
- Ormone della crescita

# **Leptina e set point del peso corporeo**

- **La leptina correla con la quantità di grasso corporeo e informa l'encefalo di quanto grasso l'organismo abbia accumulato. Questo standard interno o set point o "lipostato" o "leptinostato" è localizzato a livello ipotalamico.**
- **Non è ancora noto esattamente come il set point confronti l'effettiva quantità di grasso corporeo con lo standard interno e quindi prenda le misure per riportare il peso corporeo al suo valore iniziale.**
- **E' chiaro comunque che non è solo un circuito chiuso. Il set point può essere alterato da fattori genetici e ambientali. L'ambiente include variabili come la dieta, l'attività fisica o la sua mancanza, lo stress della vita quotidiana, tutti fattori che tendono ad alterare il peso corporeo e a spostare il set point verso l'alto o verso il basso.**
- **L'obesità è un esempio di set point deviato verso l'alto, mentre alcuni disturbi del comportamento alimentare, come l'anoressia nervosa, sono esempi di set point spostato verso il basso**

# Resistenza alla leptina

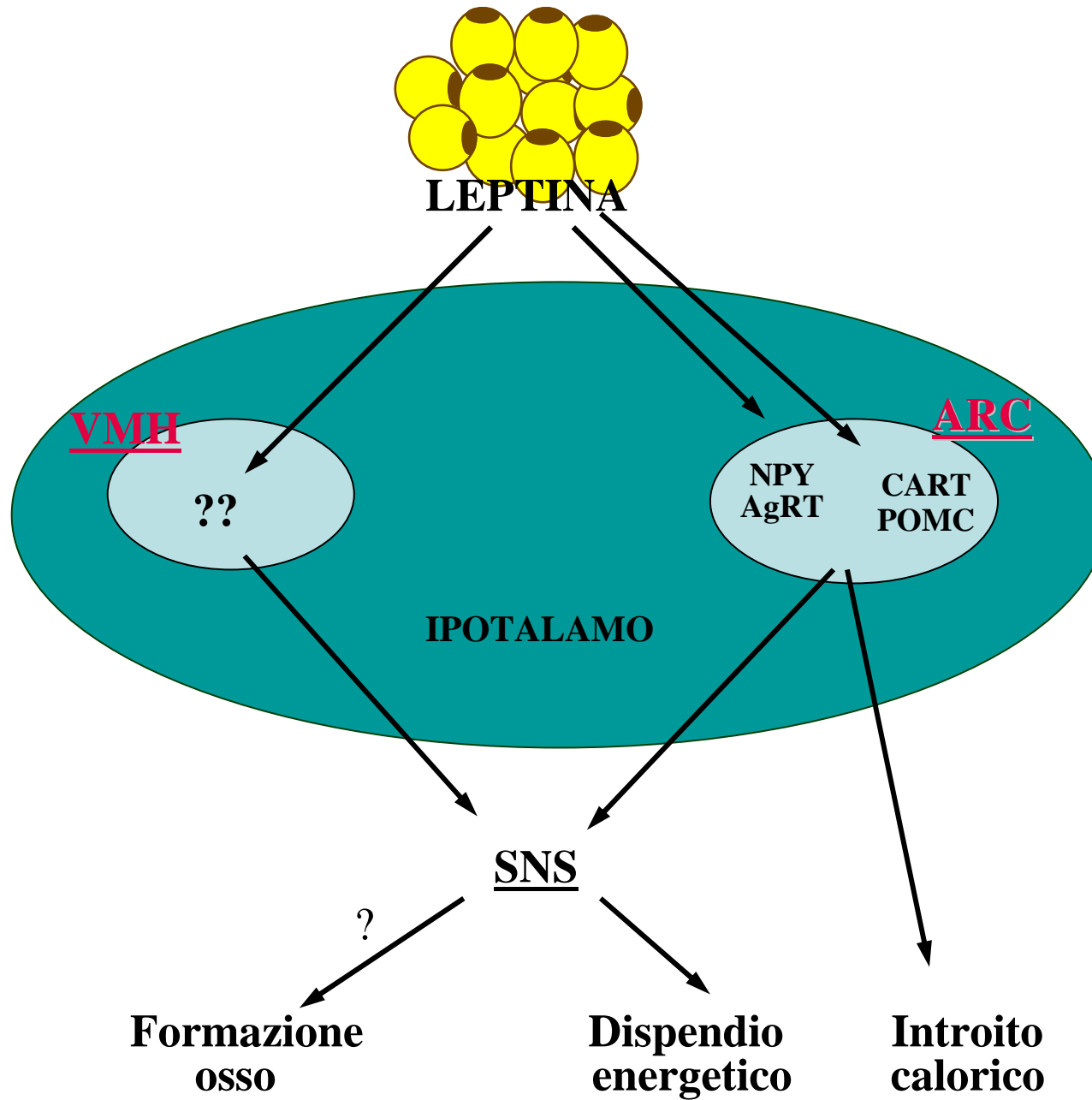
- Nei soggetti obesi la leptina non è diminuita ma perde efficacia
- Sono i recettori ipotalamici per la leptina che perdono la sensibilità e quindi sviluppano una resistenza alla leptina come segnale
- I livelli di leptina d'altra parte diminuiscono con la perdita di massa grassa e questa variazione ha dimostrato di essere un segnale più efficace dell'aumento.
- Quindi mentre livelli elevati di leptina che dovrebbero indurre un comportamento di astinenza dal cibo possono essere vanificati da uno stato di "leptino-resistenza", livelli diminuiti di leptina segnalano efficacemente che occorre mettere in atto un comportamento di ricerca del cibo.

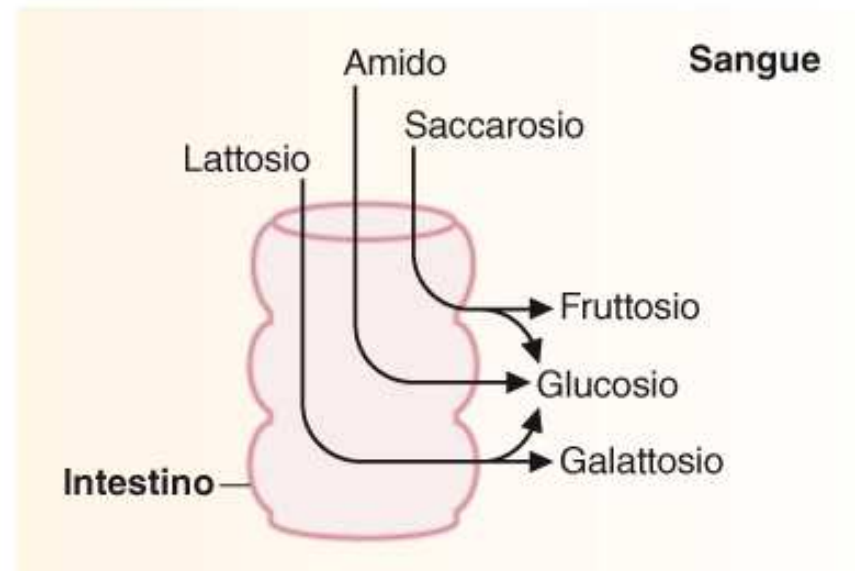
# Altre azioni della leptina

- Il sistema di controllo della bilancia energetica e quindi del peso corporeo è quindi più sensibile alla perdita di peso che al suo aumento.
- Inoltre il digiuno o la carente disponibilità di cibo si accompagnano a diverse modificazioni dello stato neuroendocrino, che comprendono, fra l'altro:
  - riduzione dei livelli dell'ormone tiroideo
  - l'attivazione dell'asse ipofisi- surrene (stato di stress)
- Queste modificazioni sono prevenute o attenuate dopo l'assunzione di cibo, quando i livelli di leptina sono ristabiliti. La dose di leptina richiesta per tali azioni neuroendocrine è minore rispetto a quella che induce perdita di peso.

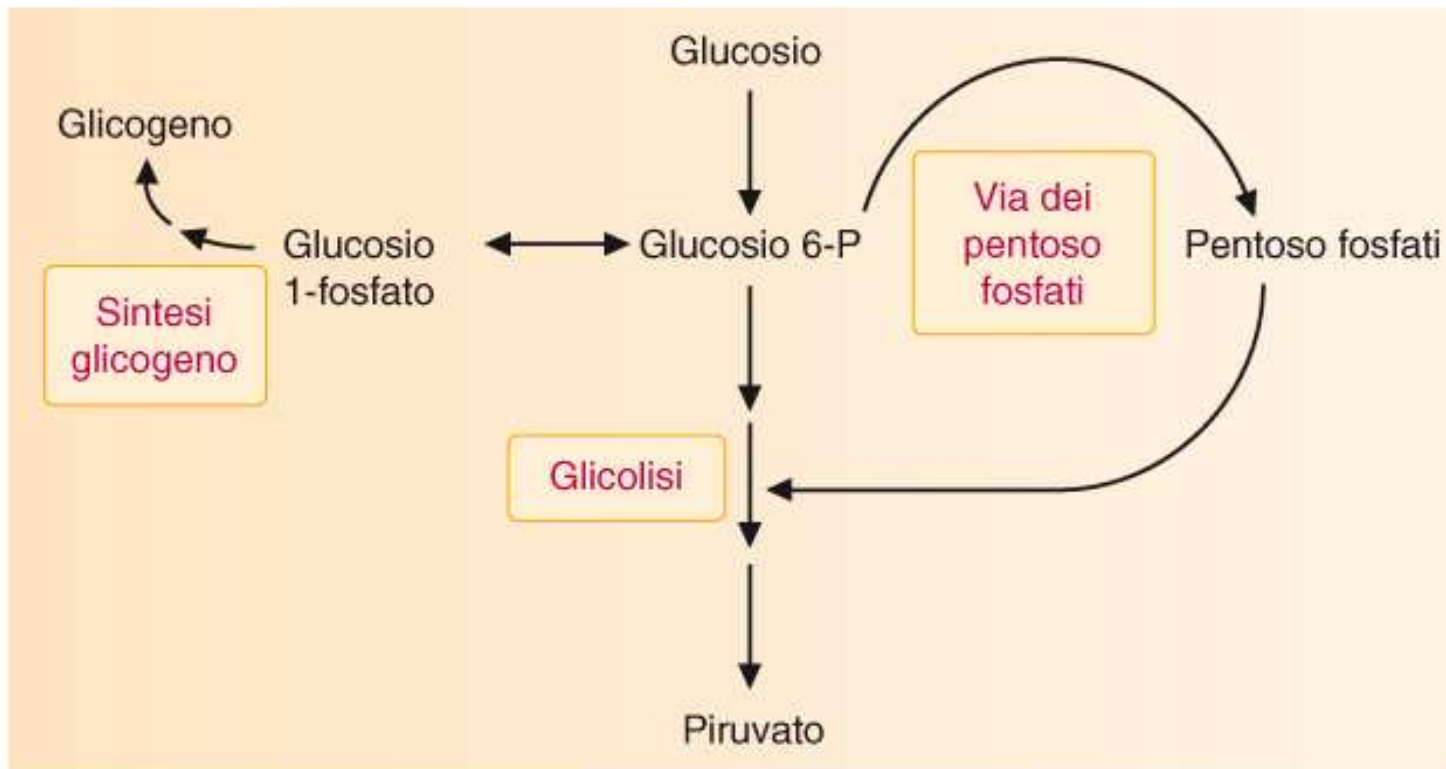
# **Altre azioni della leptina**

- **Riduce l'introito di cibo**
- **Aumenta il dispendio energetico**
- **Regola l'attività tiroidea**
- **Facilita l'ematopoiesi**
- **Regola il sistema riproduttivo e immunologico**
- **Regola la formazione dell'osso**

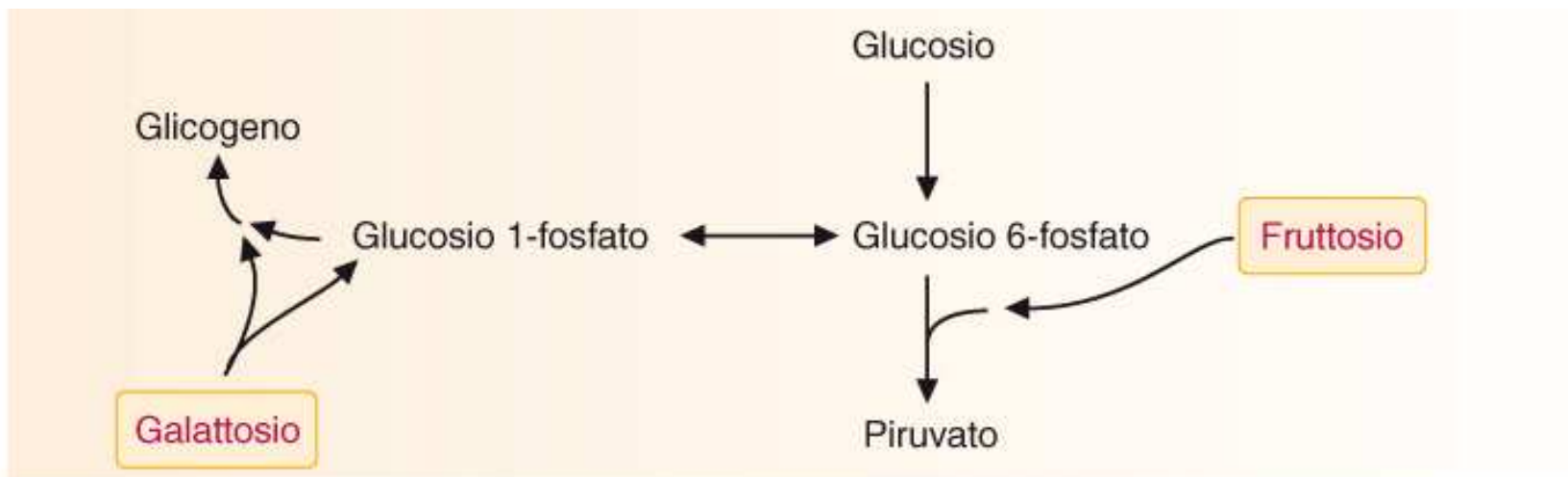




M. Lieberman **Marks Biochimica medica** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana



M. Lieberman **Marks Biochimica medica** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana



M. Lieberman **Marks Biochimica medica** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

