



# PEGASO

Università Telematica

**“OBESITÀ, DIABETE E CANCRO”**

**PROF. PIETRO FORMISANO**

## Indice

<b>1</b>	<b>DEFINIZIONE, PREVALENZA E FISIOPATOLOGIA DELL'OBESITÀ-----</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>COMPLICANZE DELL'OBESITÀ E COMORBILITÀ -----</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE-----</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>MECCANISMI PATOGENETICI -----</b>	<b>12</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA -----</b>	<b>17</b>



*Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)*

# 1 Definizione, prevalenza e fisiopatologia dell'obesità

L'obesità è una patologia cronica la cui diffusione è in continuo aumento, sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo (Calle EE, Kaaks R. 2004). L'obesità è più frequente nelle donne che negli uomini, sembra colpire maggiormente le fasce d'età più avanzate, con picco tra 65-75 anni, tuttavia è in crescente aumento quella infantile e adolescenziale; ad esempio, in Italia si stima che vi sia un 4% di bambini obesi, mentre ben il 20% è sovrappeso. Questo dato sull'obesità infantile è preoccupante perché potrebbe essere responsabile, per la prima volta nella storia dell'umanità, di una riduzione dell'aspettativa di vita nelle nuove generazioni.

L'obesità è caratterizzata da un eccessivo accumulo di adipone a livello dei diversi tessuti corporei causato da ipertrofia (aumento di volume) o iperplasia (aumento del numero delle cellule che costituiscono il tessuto adiposo).

L'obesità può essere PRIMARIA o ESSENZIALE, dovuta cioè o ad un eccesso alimentare generalmente associato a ridotta attività fisica (e che rappresenta la maggior parte dei casi), o a fattori socio-culturali-etnici, o a farmaci che possono causare obesità (antipsicotici, antidepressivi, antiepilettici, ecc...), o a fattori psicologici; tuttavia però esiste anche un'obesità SECONDARIA (tra il 5 e il 10% delle forme), dovuta a ipotiridismo, malattie dell'ipofisi e surrene, e mutazioni a carico di geni che predeterminano la facilità di accumulo di grasso e inducono alterazioni del comportamento alimentare e del dispendio energetico.

Ovviamente, in alcuni casi il limite tra le due potenziali forme è sfumato e va a complicare ulteriormente la patogenesi dell'obesità, e quindi il relativo approccio terapeutico.

Definizione di obesità e tecniche per la misurazione. La definizione e la classificazione del peso ideale, del sovrappeso e dell'obesità è basata storicamente sulla misurazione del peso corporeo

*Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)*

piuttosto che sulla valutazione dell'adipe; tuttavia ciò non distingue la massa corporea magra (che comprende principalmente i muscoli, le ossa e i liquidi extracellulari) da quella grassa.

Per la definizione della quantità di tessuto adiposo si possono considerare sia tecniche "dirette" che "indirette".

Le tecniche dirette si basano sulle differenze tra tessuto magro e tessuto grasso.

Ad esempio, variazioni di densità (Densitometria), o di impedenza al passaggio di una corrente elettrica (Bio-impedenzometria) possono essere utilizzate per la valutazione della quantità di massa grassa. Alternativamente, esami come la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica nucleare possono evidenziare la presenza di diversi tipi di tessuto, compreso il tessuto adiposo.

Tuttavia, le tecniche più comunemente utilizzate sono quelle indirette.

La misurazione del peso in relazione all'altezza è oggi più utilizzata, poiché fornisce una stima semplice ma abbastanza accurata della massa grassa. Tale rapporto genera un indice che è definito "Body Mass Index" (BMI). Il BMI si ottiene dividendo il peso corporeo espresso in Kg per l'altezza espressa in metri quadri ( $BMI = \frac{Kg}{m^2}$ ). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce un individuo normopeso se il suo BMI  $\leq$  di 25, in sovrappeso se è compreso tra 25 e 30 ed obeso se è  $\geq$  di 30.

Al BMI, può essere affiancata la plicometria che, valutando la profondità di alcune pieghe cutanee, rende ragione delle differenze tra tessuto magro e grasso (ad.es. soggetto con grosse masse muscolari vs soggetto obeso).

Un ulteriore distinzione può essere fatta tra l'obesità centrale (o androide) e quella diffusa (o ginoide) mediante il rapporto vita-anca (Waist to Hip Ratio – WHR).

In realtà, l'aumento della circonferenza addominale denota accumulo di tessuto adiposo presumibilmente di natura viscerale e si associa ad aumentato rischio di patologie metaboliche e cardiovascolari.

Storia naturale e patogenesi dell'obesità. La storia naturale dell'obesità prevede fondamentalmente due tipi di decorso: uno comincia nell' infanzia e/o nell' adolescenza e tende a durare tutta la vita; il secondo compare nella mezza età e rappresenta un' esagerazione della normale deposizione dell' adiposità. Avendo il sesso femminile un fisiologico accumulo di tessuto adiposo maggiore rispetto al sesso maschile, ha anche un maggiore rischio di accumularne in eccesso; di qui una maggiore prevalenza di obesità nelle donne.

Alcuni studi dimostrano che i fattori genetici determinano una variabilità interindividuale del peso corporeo del 40-70% ma solo un ambiente che fornisce cibo in abbondanza e facilmente reperibile senza bisogno di sforzi fisici può rendere manifesto tale fenotipo. I geni che influenzano il bilancio energetico nell'uomo agiscono attraverso meccanismi sia centrali che periferici che regolano l'introito, il consumo e l'immagazzinamento delle calorie assunte.

Segnali endocrini e neuronali provenienti da tessuti periferici e dal sistema nervoso centrale vengono integrati a livello dell'ipotalamo che a sua volta modula il rilascio di peptidi e genera segnali efferenti che regolano introito e spesa energetica attraverso il sistema nervoso simpatico e parasimpatico.

Approcci differenti sono stati utilizzati al fine di studiare geni di suscettibilità all'obesità; in particolare, sono stati analizzati geni e proteine che regolano appetito e sazietà (colecistochinina, neuropeptide Y, melanocortina e leptina), sensibilità insulinica e metabolismo glicidico nel muscolo e in altri tessuti periferici (insulina e recettore dell'insulina), geni che regolano il metabolismo del tessuto adiposo (lipoproteina lipasi) e la spesa energetica (AMP-activated protein kinase).

*Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)*

Associazioni significative sono state riscontrate per comuni polimorfismi nei geni per i recettori beta-adrenergici, per il PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator- Activated Receptor gamma), per la leptina e il suo recettore, per le proteine UCP (Uncoupling Protein1-3) e per il TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha).

Varianti alleliche di questi geni possono favorire l'insorgenza dell'obesità; tuttavia, una singola mutazione raramente è responsabile di questa patologia (1-4% dei casi); nella maggior parte dei casi essa è dovuta all'interazione di più geni predisponenti con l'ambiente.

Riassumendo, i fattori genetici predispongono all'aumento di peso a livello individuale, ma solo i fattori ambientali possono spiegare un così forte aumento della prevalenza dell'obesità nella popolazione.

Un ruolo molto importante nello sviluppo dell' obesità è svolto dagli ormoni che regolano la fame e la sazietà. Ne possiamo identificare due tipologie di ormoni che regolano la fame nel breve e nel lungo termine. Tra quelli a breve termine si può considerare l'esempio della ghrelina. La ghrelina è un ormone prodotto dalle cellule del fondo gastrico in condizioni di digiuno. Tra le sue azioni principali è l'induzione di appetito nei nuclei ipotalamici. In condizioni di dilatazione dello stomaco in seguito all'assunzione del cibo, viene inibita la produzione di ghrelina, riducendo in tal modo lo stimolo appetivo.

Di altro tipo sono gli stimoli ormonali che partono dal tessuto adiposo. Infatti, l'accumulo progressivo di lipidi nelle cellule adipose determina un aumento della produzione di leptina e di altre molecole azione pro-infiammatoria (come ad esempio di citochine come interleuchina-6 e TNF-alfa). La leptina è un ormone con attività anorettante legandosi a neuroni specifici nei nuclei ipotalamici. Di contro, si riduce la produzione di adiponectina, un ormone con funzioni insulino-sensibilizzanti e di protezione cardiovascolare.

Quindi, l'equilibrio tra ormoni gastro-intestinali ed adiposi ha un riportante funzione di controllo sulla regolazione della fame e della sazietà.



*Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)*

## 2 Complicanze dell'obesità e comorbilità

Numerosi studi epidemiologici dimostrano una correlazione positiva tra l'eccesso di peso corporeo e la mortalità; individui con BMI superiore a 40 hanno un rischio relativo di morte 2,3 volte maggiore rispetto a coloro che hanno un BMI tra 23,5 e 24,9.

Negli Stati Uniti si stima che circa 100.000 decessi annui siano attribuibili a complicanze dell'obesità. La perdita media di anni vita si stima intorno ai due anni per persone in fasce d'età più avanzate e addirittura ai 10-20 anni in quelle più giovani. Gli effetti dell'obesità sono più marcati negli uomini, ci sono differenze fra le razze ma comunque l'obesità riduce l'aspettativa di vita in tutte le etnie. L'impatto dell'obesità sulla mortalità è minore in quei gruppi di persone dove ci sono cause concomitanti di morte come ad esempio, fumatori e anziani.

L'obesità è un fattore di rischio per varie patologie tra le quali il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione, le malattie cardiache, l'ipercolesterolemia e l'infarto. Anche alcune patologie non mortali ma invalidanti, come l'osteoartrite, l'apnea ostruttiva del sonno e patologie psichiatriche presentano una correlazione con l'eccesso ponderale

Obesità e diabete mellito. Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata da elevati

livelli ematici di glucosio a causa di difetti nella secrezione dell'insulina e/o nell'azione della stessa (Aronson 2008). Molti sono i processi patogenici alla base dello sviluppo del diabete. Secondo l'American Diabetes Association, le due più ampie categorie in cui sono classificabili la maggior parte dei casi di diabete sono: il diabete mellito di tipo 1 (T1D) e il diabete mellito di tipo 2 (T2D).

Il T2D è causato da un'inadeguata risposta all'azione dell'insulina. L'epidemia di T2D è strettamente associata a quella di obesità. Anche l'eziologia del T2D è multifattoriale. Infatti, esiste una componente genetica ma anche una forte componente ambientale. Molti sono i fattori di rischio

associati al T2D come familiarità, sovrappeso, alimentazione scorretta, sedentarietà, invecchiamento, ipertensione, ridotta tolleranza al glucosio ed alterazioni del metabolismo lipidico. I pazienti diabetici presentano inoltre un aumentato rischio di sviluppare altre gravi patologie. In particolare, l'iperglicemia cronica che caratterizza il diabete, può indurre danni a lungo termine e disfunzioni a livello di vari organi come occhi, reni, nervi, cuore e vasi sanguigni. Tra le possibili complicanze a lungo termine vi sono retinopatie, nefropatie e neuropatie, sia periferiche che del sistema nervoso autonomo. Anche anomalie nella crescita e suscettibilità a certe infezioni possono essere spesso accompagnate all'iperglicemia (IDF Diabetes ATLAS 2015). Infine, la deregolazione metabolica e l'iperglicemia cronica associata al diabete può, sia direttamente che indirettamente, contribuire all'insorgenza ed alla progressione del cancro (Renahan et al. 2012).

Negli ultimi vent'anni i cambiamenti ambientali e degli stili di vita dell'uomo hanno portato ad un progressivo incremento del tasso di diabete in tutto il mondo. L'epidemia del diabete, principalmente del T2D, è stata riscontrata sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo (Zimmet et al. 2001). L'International Diabetes Federation ha stimato che il numero di persone affette da diabete aumenterà da 415 milioni del 2015 a 642 milioni nel 2040.

Recentemente, inoltre, numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato la correlazione tra l'obesità e il rischio di vari tipi di cancro.

### 3 Evidenze epidemiologiche

Relazione tra obesità e cancro. Nel corso degli ultimi anni, sempre maggiore attenzione è stata rivolta alla relazione tra obesità, diabete e cancro (Johnson and Pollak 2010).

L'obesità aumenta il rischio generale di cancro, ed è fortemente associata con alcune neoplasie tra cui il cancro della prostata, della cervice uterina, della mammella, linfomi Non Hodgkin e tumori del tubo digerente. Una metanalisi evidenzia come, in Europa, 72.000 casi di cancro ogni anno siano attribuibili ad un eccesso ponderale. Uno studio dell'American Cancer Society, inoltre dimostra come l'incremento del peso corporeo sia correlato ad un aumento della mortalità per malattia neoplastica. Questo studio, durato sedici anni, ha coinvolto 900.000 persone e ha dimostrato sia un aumento del numero di neoplasie che una ridotta sopravvivenza negli individui obesi. In particolare studi epidemiologici hanno dimostrato che:

Il rischio relativo di ammalarsi di cancro del colon è circa due volte maggiore nei maschi obesi che in quelli normopeso, mentre è 1,5 volte maggiore nelle donne obese rispetto alla controparte magra

Università Telematica

Per il cancro dell'endometrio il rischio relativo è di circa 2 nelle donne obese.

Il rischio di cancro renale in persone con eccesso ponderale varia tra 1,5 e 2,5 rispetto alla controparte normopeso e sembra essere maggiore nelle donne.

Vari studi suggeriscono che l'elevato BMI sia associato ad un rischio di carcinoma pancreatico raddoppiato sia nelle donne che negli uomini (Moayyedi P. 2008).

Relazione tra diabete e cancro. Studi epidemiologici hanno evidenziato che il diabete, principalmente il T2D, è associato con il rischio di sviluppare tumori alla vescica, al fegato, al colon-retto, al pancreas, all'endometrio, ed al seno. Il diabete è anche correlato con un'aumentata

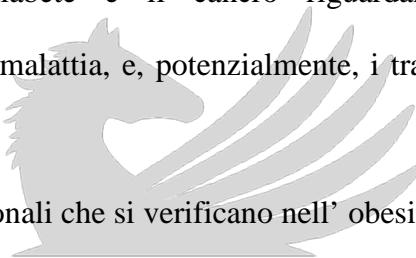
mortalità dovuta al cancro al fegato, al pancreas, all'ovaio, al colon-retto, al polmone ed al seno. Oltre all'incremento dell'incidenza e della mortalità, il T2D è associato con l'incremento di metastasi a distanza in pazienti affetti da carcinoma mammario e con recidive in soggetti malati di cancro al polmone, al colon-retto ed alla mammella. Infine, diabete e cancro sono frequentemente diagnosticati nello stesso individuo, a supporto dell'ipotesi che queste due patologie condividono fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici.



*Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)*

## 4 Meccanismi patogenetici

Nei soggetti diabetici, l'insorgenza del cancro può essere dovuta sia a meccanismi che ne promuovono l'inizio o la progressione - le cui alterazioni influenzano poi gli altri tessuti – sia a meccanismi sito-specifici che influenzano la carcinogenesi di un particolare organo (Vignieri et al. 2009). Le cellule tumorali originano da cellule non cancerose e presentano peculiari caratteristiche metaboliche, come aumentata proliferazione e sopravvivenza, invasività, migrazione ed accumulo di mutazioni geniche (Hunahan and Weinberg 2011). Potenziali spiegazioni biologiche alla base della correlazione tra obesità, diabete e il cancro riguardano caratteristiche ormonali, immunologiche o metaboliche della malattia, e, potenzialmente, i trattamenti farmacologici per la cura del diabete



Le principali alterazioni ormonali che si verificano nell' obesità e nel diabete tipo 2 possono essere legate all' insulino-resistenza, che determina iperinsulinemia ed il conseguente potenziamento della via di segnalazione del fattore di crescita insulino-simile (IGF1). Infatti, l'iperinsulinemia si sviluppa precocemente nel T2D come una fisiologica risposta all'aumento dei livelli plasmatici di glucosio. L'insulina è un fattore di crescita che può avere un effetto sulla tumorigenesi sia diretto, attraverso l'attivazione dei recettori per l'insulina nei tessuti, che indiretto attraverso l'incremento dell'attività dell'IGF1, che possiede una potenziale azione mitogena sulle cellule pre-neoplastiche e neoplastiche. L'IGF1 esprime la sua azione mediante l'interazione col suo recettore che è regolata da un gruppo di proteine leganti IGF1, le IGF1 Binding Proteins (IGF1BPs). Esse hanno molte funzioni, tra cui la stabilizzazione dell'IGF1 circolante prolungandone il tempo di permanenza in circolo. L'aumento cronico dei livelli insulinici porta ad una riduzione della sintesi e quindi dei livelli ematici di IGF1BPs; ciò determina un incremento

*Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)*

della biodisponibilità di IGF1 (Calle and Kaaks 2004). Inoltre, l'aumento delle concentrazioni di insulina e di IGF1 riduce la sintesi di globuline che legano gli ormoni sessuali, causando, nelle donne, un incremento dei livelli di estradiolo e testosterone. L'aumento degli ormoni sessuali, in particolare degli estrogeni, è fortemente associato al tumore al seno e all'endometrio nel periodo post-menopausa (Seshasai et al. 2011).

Il diabete è anche caratterizzato da un'alterata secrezione di adipochine (Khandekar et al. 2011) che contribuisce fortemente ad uno stato di infiammazione cronica (simile a quello che si presenta nell'ambiente tumorale) e quindi all'attivazione di monociti e macrofagi con conseguente aumento dei livelli di citochine e chemochine circolanti.

In molti casi, la crescita del tumore e/o l'insorgenza di metastasi avviene in un microambiente ricco di adipociti. Anch'essi secernono una grande varietà di adipochine e citochine pro-infiammatorie che, fornendo un gradiente chemiotattico per monociti e macrofagi, contribuiscono ad uno stato infiammatorio (Osborn and Olefsky 2012) e possono sostenere il fenotipo canceroso (Park J et al. 2014). Ad esempio, il fattore di necrosi tumorale alfa e l'interleuchina 6 sono coinvolti nella patogenesi del cancro alle ovaie, alla prostata, al colon ed al seno. Un altro aspetto della fisiopatologia dell'obesità e/o del diabete e del cancro è rappresentato dalle alterazioni metaboliche che caratterizzano il diabete, come l'aumento dei livelli di lipidi e zuccheri circolanti. L'incremento dei livelli di trigliceridi e l'iperglycemia sono correlati ad un alto rischio di cancro (Borena et al. 2011).

Inoltre, l'impatto dei farmaci utilizzati per il trattamento dell'obesità e soprattutto del diabete sul rischio di cancro è un settore di attiva ricerca. Studi epidemiologici hanno riportato infatti una correlazione tra farmaci come l'insulina e i suoi analoghi e l'aumento del rischio di cancro. Al contrario, metformina e tiazolidinedioni, riducendo l'insulino-resistenza e indirettamente i livelli circolanti di insulina, sono stati associati ad una ridotta incidenza della mortalità di soggetti

*Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)*

affetti da carcinoma mammario (Seshasai et al. 2011). Tuttavia, gli esatti meccanismi alla base della relazione tra diabete, trattamento del diabete e cancro non sono stati ancora chiariti (Onitilo et al. 2012). D'altra parte, il miglioramento delle condizioni metaboliche attuato con la somministrazione di insulina riduce i fattori di rischio e di conseguenza la possibilità di sviluppare cancro.

Dunque, iperinsulinemia, alti livelli o maggiore bio-disponibilità di IGF1, insulino-resistenza, infiammazione cronica, ed iperglicemia sono potenziali promotori dell'insorgenza e della progressione tumorale. L'impatto dell'iperinsulinemia, dell'IGF1 e dell'infiammazione cronica sul cancro sono stati ampiamente studiati (Novosyadlyy and LeRoith 2010), mentre il possibile effetto dell'iperglicemia ha ricevuto minore attenzione, sebbene essa rappresenti una delle alterazioni metaboliche più studiate del diabete (Ryu et al. 2014). Nel corso dell'ultimo secolo, pazienti oncologici hanno mostrato segni evidenti di intolleranza al glucosio e insensibilità all'insulina. D'altra parte, l'aumento della captazione del glucosio è una peculiare caratteristica metabolica delle cellule tumorali (Hanahan and Weinberg 2011). Quindi, la relazione tra iperglicemia e cancro risulta essere bidirezionale: il cancro può causare iperglicemia e l'iperglicemia sostiene il fenotipo tumorale (García-Jiménez et al. 2013). L'aumentato anabolismo delle cellule tumorali, le spinge verso influenti cambiamenti metabolici, tra cui l'incremento dei livelli di attività glicolitica per produrre energia, diversamente dalle cellule sane che utilizzano prevalentemente la via della respirazione mitocondriale. Tale fenomeno è noto come "Effetto Warburg" (O'Mahony et al. 2012) e supporta fortemente l'ipotesi che il glucosio potrebbe essere un rilevante mediatore tra diabete e cancro.

Tessuto adiposo e cancro. E' infine da considerare l' impatto del tessuto adiposo.

Il tessuto adiposo, è un tipo di tessuto connettivo che comprende cellule che immagazzinano lipidi, dette adipociti, circondate da collagene, vasi, fibroblasti e cellule immunitarie. Esso

rappresenta un'importante riserva energetica mantenuta sottoforma di trigliceridi (Ahima RS, Flier JS, 2000).

Esistono due tipi di tessuto adiposo: bianco e bruno. Il tessuto adiposo bruno è così chiamato per il colore visibile a fresco; è anche chiamato tessuto adiposo multilubulare perchè all'esame istologico appare composto da più lobuli contenenti tessuto adiposo. Nell'uomo adulto, non è normalmente in una quantità rilevabile, solo nel neonato, e nelle zone ascellari e intercostali superiori è riscontrabile una piccola traccia di questo tessuto. Il tessuto adiposo predominante nell'uomo è definito bianco ed è caratterizzato da adipociti con una singola inclusione lipidica localizzata centralmente nel citoplasma.

Oltre gli adipociti, però, il tessuto adiposo bianco contiene anche altri tipi cellulari come macrofagi e cellule stromali staminali. E' stato osservato infatti che il tessuto adiposo contiene un pool di cellule staminali adulte multipotenti, che sono responsabili del turn-over cellulare fisiologico. Queste cellule "stromali" hanno caratteristiche di pre-adipociti, possono essere isolate da tessuto adiposo adulto, propagate e indotte a differenziare in adipociti.

Il processo di differenziamento adipocitario o adipogenesi consiste nella maturazione dei preadipociti in adipociti.

Il tessuto adiposo bianco è dotato di una vascolarizzazione ben organizzata ed è abbondantemente innervato. I vasi sanguigni e i nervi lo collegano all'intero organismo per una regolazione metabolica integrata.

Gli adipociti hanno un'importante funzione secretoria che si manifesta non solo attraverso il rilascio degli acidi grassi durante il digiuno ma anche attraverso la secrezione di numerose proteine. Anche se il midollo osseo e il muscolo scheletrico hanno uno stretto legame con il tessuto adiposo per quanto riguarda l'origine e lo sviluppo, il tessuto adiposo possiede più proteine secrete tessuto

specifiche rispetto al midollo osseo e risulta essere molto più attivo nel secerne proteine rispetto al muscolo scheletrico (Tedesco L. et al., 2008).

Le proteine secrete dal tessuto adiposo sono attivamente coinvolte nell'omeostasi energetica e nella regolazione di funzioni neuroendocrine ed immuni (Ahima R, e Flier JS, 2000). Tali proteine, chiamate adipocitochine, costituiscono un gruppo di fattori di crescita polipeptidici e di citochine prodotti esclusivamente o sostanzialmente da preadipociti e adipociti maturi.

Gli adipociti rappresentano uno dei più abbondanti tipi cellulari che circondano le cellule tumorali e potrebbero influenzare molti aspetti della tumorigenesi, dall'invasione locale all'angiogenesi e all'insorgenza di metastasi in siti distanti ricchi di grasso (come il midollo osseo).

Ad oggi, sono stati identificati almeno 100 fattori diversi secreti dagli adipociti, tra i quali citochine, chemochine, ormoni proteici, come adiponectina e resistina, componenti del sistema renina- angiotestina e della via del Complemento, prostaglandine e ormoni steroidei.

La funzione dei fattori secreti dagli adipociti umani non è completamente nota. È stato dimostrato che alcuni di questi fattori come adiponectina, leptina, resistina e alcune citochine pro- infiammatorie tra cui TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) interleuchina-1, 6, 8, 10, 12 e 18 (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18), MIP-1 $\alpha$  (Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha), RANTES e MCP-1 (MonocyteChemotactic Protein) possono agire sia a livello locale che sistemico e potrebbero contribuire all'insorgenza e alla progressione del cancro (D'Esposito V et al., 2016). Recentemente, inoltre, è stato descritto che il tessuto adiposo esprime e secerne anche proteine della matrice extracellulare, fattori tissutali e diversi fattori di crescita come il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), il fattore di crescita per gli epatociti (HGF, Hepatocyte Growth Factor) e l'IGF1 (D'Esposito V et al., 2012).

## Bibliografia

- Ahima RS., Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends Endocrinol Metabolism*. 2000; 11(8): 327-32
- Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol* 2008; 45:1-16.
- Borena W, Stocks T, Jonsson H, Strohmaier S, Nagel G, Bjørge T, Manjer J, Hallmans G, Selmer R, Almquist M, Häggström C, Engeland A, Tretli S, Concin H, Strasak A, Stattin P, Ulmer H. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *Cancer Causes Control* 2011; 22(2):291-9.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:579-91.
- D'Esposito V, Passaretti F, Hammarstedt A, Liguoro D, Terracciano D, Molea G, Canta L, Miele C, Smith U, Beguinot F, Formisano P. Adipocyte-released insulin-like growth factor-1 is regulated by glucose and fatty acids and controls breast cancer cell growth in vitro. *Diabetologia*. 2012 Oct;55(10):2811-2822.
- D'Esposito V, Liguoro D, Ambrosio MR, Collina F, Cantile M, Spinelli R, Raciti GA, Miele C, Valentino R, Campiglia P, De Laurentiis M, Di Bonito M, Botti G, Franco R, Beguinot F, Formisano P. Adipose microenvironment promotes triple negative breast cancer cell invasiveness and dissemination by producing CCL5. *Oncotarget*. 2016 Apr 26;7(17):24495-509.

- Djioque S, Nwabo Kamdje AH, Vecchio L, Kipanyula MJ, Farahna M, Aldeebasi Y, Seke Etet PF. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(1):R1-R17.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646-74.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- Johnson JA, Pollak M. Insulin, glucose and the increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(10):2086-8.
- Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(12):886-95.
- Novosyadlyy R, LeRoith D. Hyperinsulinemia and type 2 diabetes: impact on cancer. *Cell Cycle* 2010; 9(8):1449-50.
- O'Mahony F, Razandi M, Pedram A, Harvey BJ, Levin ER. Estrogen modulates metabolic pathway adaptation to available glucose in breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 2012; 26(12):2058-70.
- Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes Control* 2012; 23(7):991-1008.
- Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012; 18(3):363-74.

- Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer- mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 455-65
- Renéhan AG, Yeh HC, Johnson JA, Wild SH, Gale EA, Møller H; Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia* 2012; 55(6):1619-32.
- Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014; 38(5):330-6.
- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364(9):829-41.
- Vigneri P, Frasea F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(4):1103-23.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414(6865):782-7.



Università Telematica