



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze biologiche (L-13)

ALTERAZIONI NELLE DINAMICHE DELLA CIRCOLAZIONE DI GRELINA, ADIPONECTINA E LEPTINA NELL'OBESITÀ UMANA.

ALTERATIONS IN THE DYNAMICS OF CIRCULATING GHRELIN, ADIPONECTIN AND LEPTIN IN HUMAN OBESITY.

Tesi di Laurea di:

Marika Varani

Docente Referente

Chiar.mo Prof.

Andrea Frontini

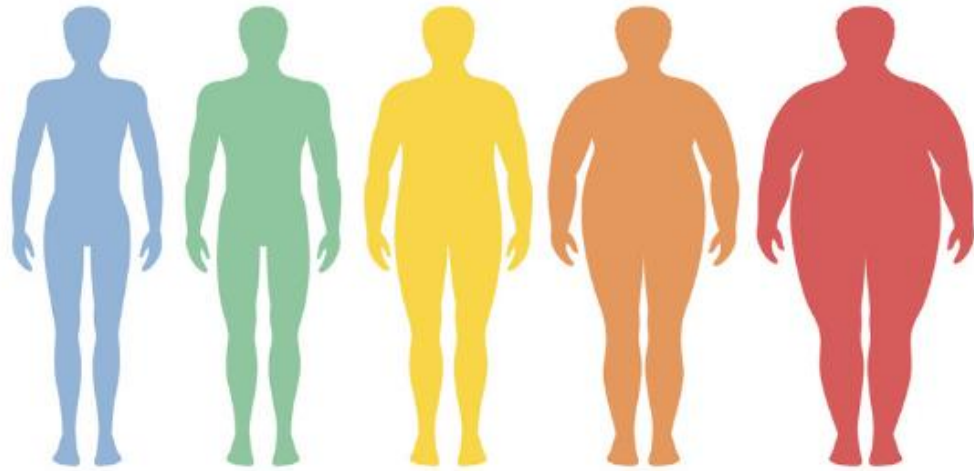
Sessione di laurea straordinaria supplementare

Anno Accademico 2021/2022

La grelina svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi energetica e della secrezione dell'ormone della crescita. L'adiponectina è secreta esclusivamente dal tessuto adiposo ed è presente nella circolazione a livelli elevati con importanti effetti sul metabolismo. In questo studio sono stati presi in esame 5 soggetti magri e 5 obesi [età: 24.2 ± 1.0 anni per i magri e 21.8 ± 1.6 anni per gli obesi (differenza non significativa); gli indici di massa corporea variavano fra: 35.0 ± 1.3 e 23.0 ± 0.3 kg/m² (P=0.01)], il sangue è stato campionato ogni 7 min per 24 h, e sono state misurate grelina, adiponectina e leptina in 2070 campioni per un totale di 6210 punti dati. Nelle 24 ore la grelina ha mostrato delle fluttuazioni ultradiane significative e uno schema di rilascio ordinato nei soggetti magri ed obesi con caratteristiche simili di pulsatilità. Le concentrazioni plasmatiche di adiponectina sono risultate significativamente più basse nel gruppo obeso, con picchi di rilascio più bassi rispetto ai magri. A differenza della leptina, che è secreta in modo ordinato, gli schemi di rilascio dell'adiponectina nelle 24 ore non sono risultati significativamente diversi rispetto ai modelli randomici, sia nel gruppo dei magri che degli obesi. I ricercatori hanno quindi evidenziato che gli adipociti possono secernere simultaneamente specifici ormoni, come la leptina, con schemi ordinati, mentre altri ormoni, quale l'adiponectina, vengono secreti con modalità che sembra essere randomica. L'analisi statistica dell'entropia incrociata ha rivelato un pattern sincrono nelle serie temporali tra gli ormoni grelina-leptina, grelina-adiponectina e leptina-adiponectina dei soggetti magri e obesi. Le concentrazioni plasmatiche di grelina hanno mostrato un aumento notturno che supera gli aumenti associati al periodo pre-pasto nei soggetti magri, e questo nuovo fenomeno risulta attenuato nell'obeso. I ricercatori suggeriscono che l'attenuazione dell'aumento notturno della grelina sia una caratteristica biologica dell'obesità umana.

OBESITÀ

- Malattia diffusa su scala mondiale che porta ad accumulo patologico di grasso corporeo
- XX secolo: introduzione di tabelle per il peso ideale, per il peso desiderabile e infine tabelle sulla base dell'altezza rispetto al peso
- $BMI = \text{peso (kg)} / (\text{altezza} \times \text{altezza}) (\text{m}^2)$



MALATTIE CORRELATE:



Asma



Depressione



Sclerosi multipla



Alta pressione del sangue



Infarto



Demenza senile



Diabete

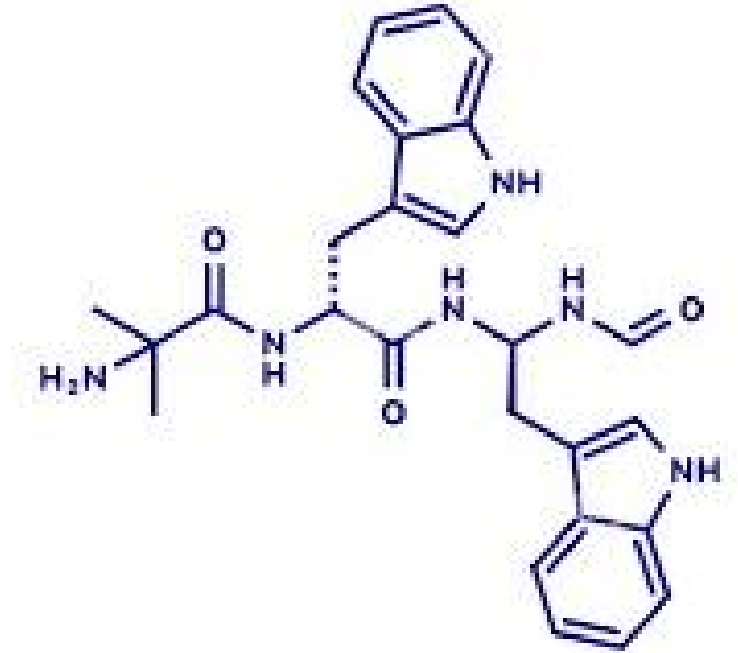


Cancro

[Ref.1]

GRELINA

- Peptide composto da 28aa
- Prodotto da stomaco (70%) e in piccola parte da pancreas, polmoni, rene, duodeno, digiuno
- Stimola l'appetito
- I recettori sono presenti in alte concentrazioni nell'ipotalamo, nell'ipofisi e sul nervo vago
- Livelli massimi nel digiuno e livelli minimi dopo un'ora rispetto all'assunzione di cibo



SINDROME DI PRADER-WILLI

- Iperfagia cronica
- Obesità infantile
- Mani e piedi piccoli
- Ipogonadismo
- Ritardo mentale



[Ref.2]

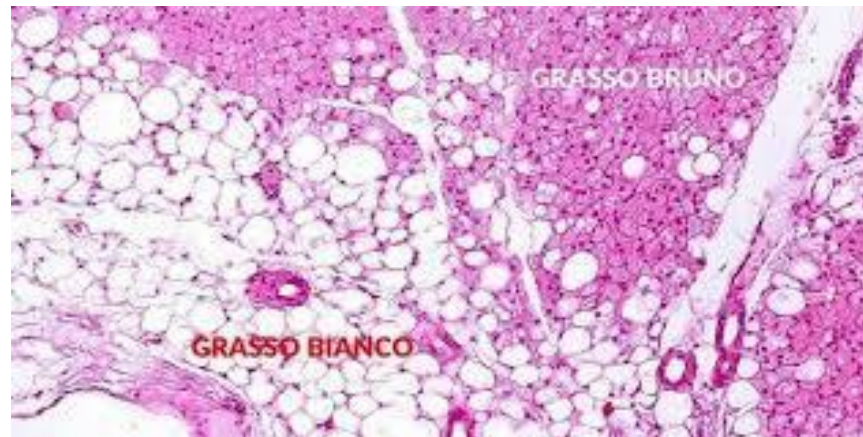
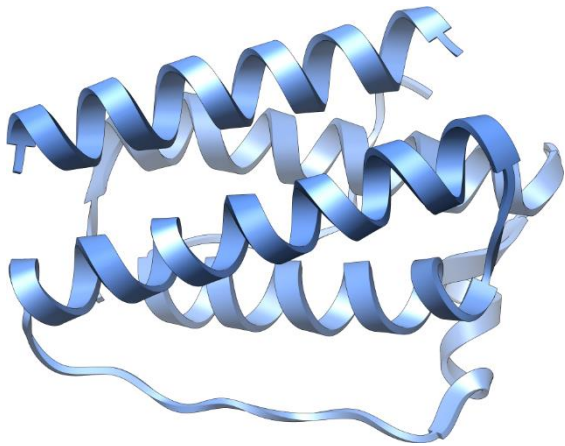
LEPTINA

- Proteina da 16kDa, codificata dal gene ob
- Ormone della sazietà, regola la temperatura
- Sintetizzata dagli adipociti, nel tessuto adiposo bianco
- I recettori si trovano a livello dell'ipotalamo, sintetizzati dal gene db

ESPERIMENTI DI COLEMAN

- Con parabiosi/circolazione crociata
- Stesso fenotipo ma due mutazioni diverse in topi obesi (ob/ob e db/db)

[Ref.2]

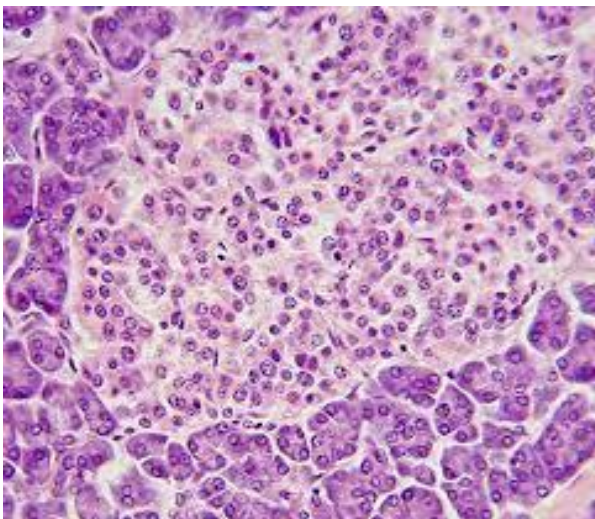


ADIPONECTINA E DIABETE

- Citochina, prodotta dagli adipociti
- È l'adipochina più presente in circolo con proprietà antinfiammatorie e di aumento della sensibilità insulinica
- Bassi livelli in obesità e diabete di tipo II
- Alti livelli in diabete di tipo I



Figura: Isola pancreatica con cellule beta, le quali producono insulina



[Ref.3]

	TIPO 1	TIPO 2
SINTOMATOLOGIA	Sempre presente	Generalmente assente
PESO	In genere normale	In eccesso
ETA'	Inferiore ai 30 anni	Superiore ai 40
INSULINA CIRCOLANTE	Ridotta o assente	Normale o aumentata
TERAPIA	Insulina necessaria sin da subito	Dieta, insulina, farmaci

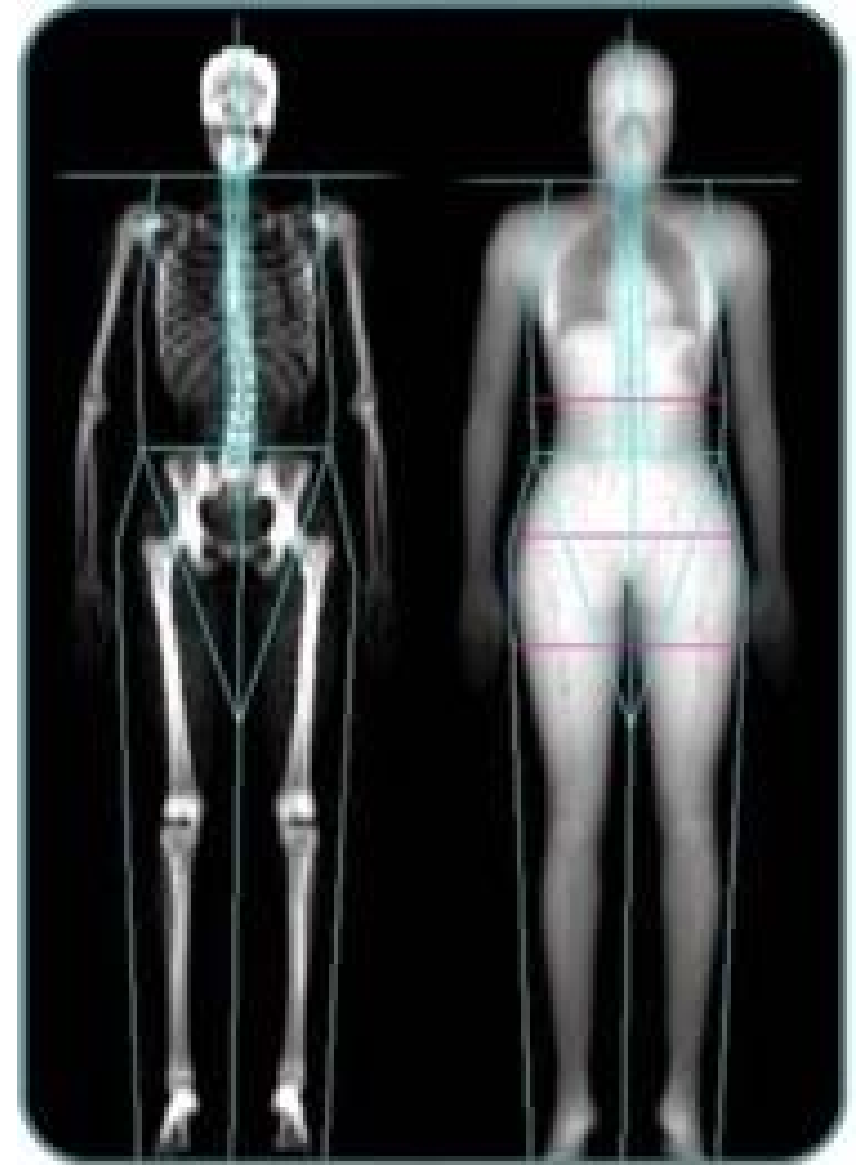
SCOPO DELLO STUDIO

Caratterizzare in dettaglio le dinamiche di rilascio della grelina e dell'adiponectina in pazienti affetti da obesità. La finalità è quella di comprendere meglio la regolazione di questi due ormoni e la loro possibile relazione con la leptina.

Infatti nell'obesità umana, la leptina ha un ruolo consolidato nella regolazione a lungo termine del peso corporeo e nell'omeostasi energetica.

MATERIALI E METODI

- 5 soggetti magri di sesso maschile e stessa etnia (BMI: $23,0 \pm 0,3$) e 5 soggetti obesi di sesso maschile e stessa etnia (BMI: $35,0 \pm 1,3$)
- Differenza di età non significativa
- Condizioni standard di T/luce/dieta
- Campionamento rapido dentro le 24h (ogni 7min) per un totale di 207 prelievi per soggetto.
- Ormoni analizzati: leptina grelina e adiponectina
- Composizione corporea calcolata tramite assorbimetria a raggi X
- L'analisi dell'impulso di ogni singolo ormone effettuata con l'algoritmo CLUSTER
- Analisi della variabilità diurna
- Analisi della correlazione incrociata
- Entropia approssimata (ApEn) E CROSS-ApEn
- Analisi di correlazione di Pearson



RISULTATI

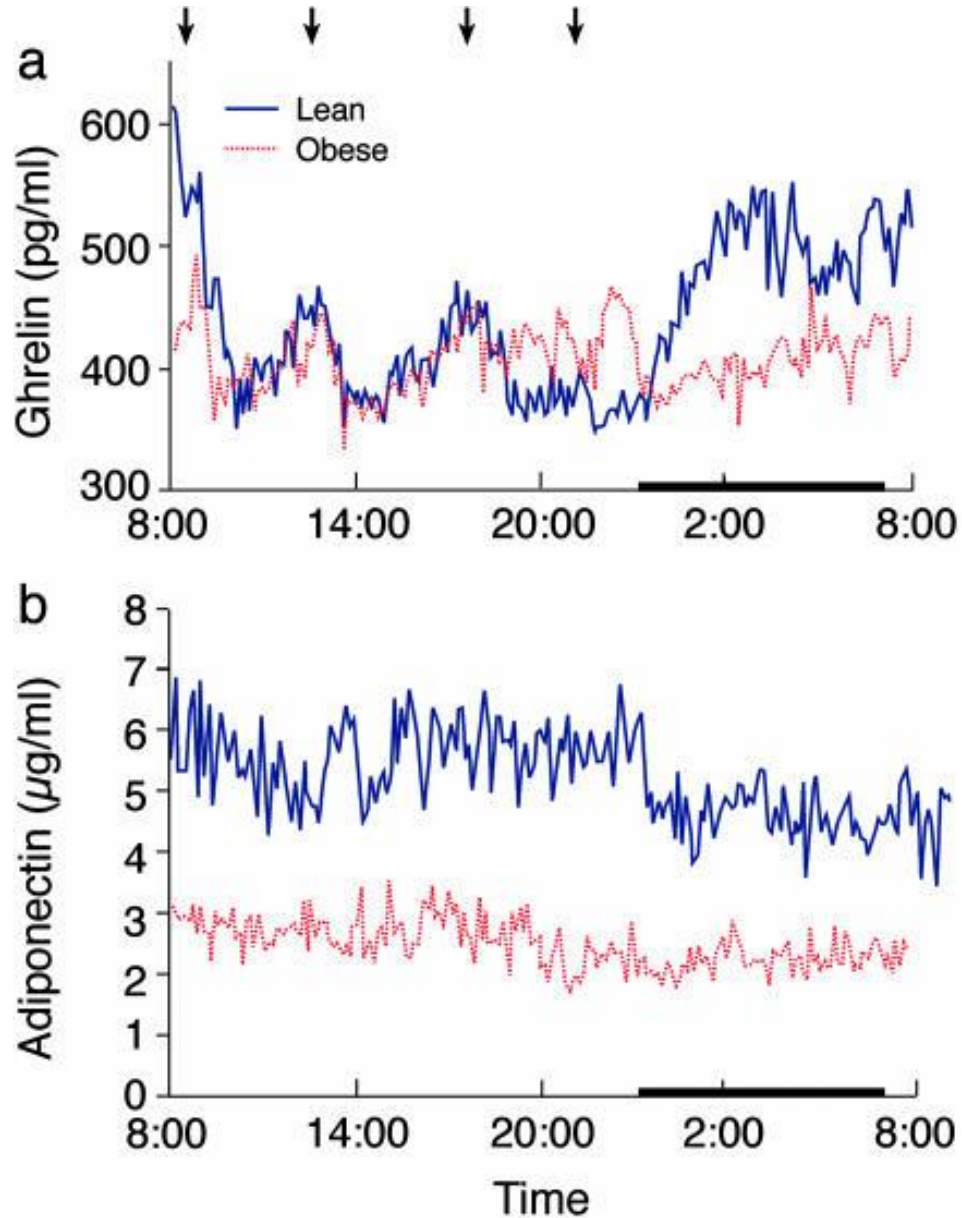


FIGURA 1a: I parametri dell'impulso di grelina circolante sono simili nei due gruppi. La dinamica di rilascio invece mostra un aumento notturno che supera quello legato al fisiologico aumento pre-pasto, ma questo avviene solo nei soggetti magri.

FIGURA 1b: i livelli di adiponectina sono nettamente superiori nei soggetti magri piuttosto che in quelli obesi. I parametri di rilascio descritti nella Tabella 1 (slide successiva) sono invece simili nei due gruppi.

RISULTATI

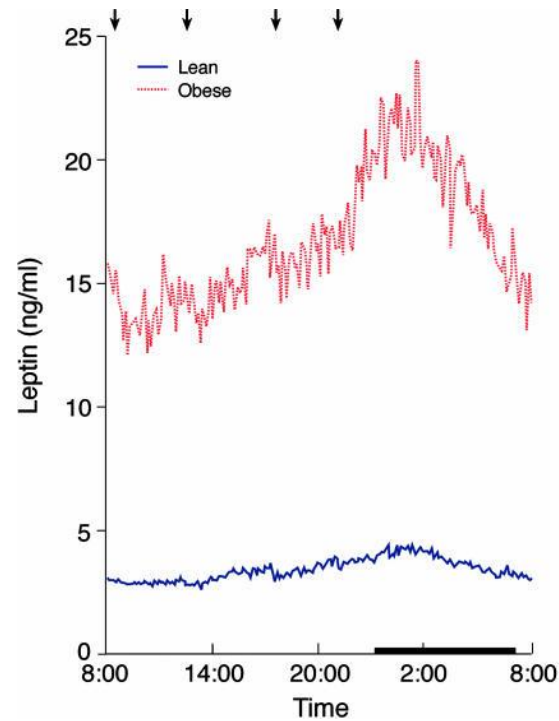


FIGURA 2: Le concentrazioni di leptina circolante sono notevolmente più alte nel gruppo obeso per tutto il periodo di 24 ore, e questo conferma un'insensibilità all'ormone

Tabella 1: Dinamica di grelina, adiponectina e leptina in uomini magri e obesi nelle 24 ore

	Ghrelin			Adiponectin			Leptin		
	Lean	Obese	<i>P</i>	Lean	Obese	<i>P</i>	Lean	Obese	<i>P</i>
Mean hormone conc.	437 ± 9	409 ± 39	NS	5.3 ± 0.3	2.5 ± 0.3	<0.01	3.4 ± 0.6	16.7 ± 3.2	<0.005
Pulse freq. per 24 h	21.8 ± 2.0	16.0 ± 1.3	0.05	28.8 ± 2.0	30.4 ± 2.3	NS	25.4 ± 1.7	26.4 ± 1.5	NS
Interpeak interv., min	65.4 ± 6.9	91.8 ± 11.2	NS	48.3 ± 3.6	46.3 ± 1.4	NS	56.0 ± 5.3	52.7 ± 3.4	NS
Pulse duration, min	49.7 ± 5.8	68.0 ± 10.9	NS	36.3 ± 3.1	34.5 ± 1.4	NS	40.8 ± 4.9	38.3 ± 2.7	NS
Pulse height, conc.	496 ± 10	461 ± 41	NS	6.7 ± 0.4	3.3 ± 0.3	<0.001	3.8 ± 0.6	19.4 ± 3.5	<0.05
Pulse height, % incr.	125 ± 3	123 ± 3	NS	149 ± 6	152 ± 5	NS	118 ± 1	124 ± 2	<0.05
Valley conc., ng/ml	412 ± 11	384 ± 35	NS	4.8 ± 0.3	2.3 ± 0.2	<0.001	3.3 ± 0.5	15.9 ± 3.0	<0.05
Relative increment, %	8.7 ± 1.4	7.0 ± 0.7	NS	20.6 ± 2.8	21.3 ± 1.0	NS	7.5 ± 0.6	10.9 ± 1.2	<0.05
ApEn	0.754 ± 0.076	0.752 ± 0.043	NS	0.937 ± 0.024	0.927 ± 0.039	NS	0.759 ± 0.041	0.807 ± 0.061	NS

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

- I livelli di grelina e di adiponectina circolanti nelle 24h seguono schemi pulsatili in gruppi intensamente campionati di giovani uomini magri e obesi. La scoperta principale di questo studio è che le concentrazioni di grelina non sono aumentate di notte negli uomini obesi come invece accade negli individui sani.
- I risultati mostrano che, nell'obesità, c'è il mantenimento dell'architettura diurna della leptina (anche se a concentrazioni più elevate); tuttavia, per la grelina, tali dinamiche risultano alterate. Di conseguenza, negli individui magri, c'è un concomitante aumento di leptina e grelina durante la notte; tuttavia, nei soggetti obesi, il marcato aumento notturno della leptina non era accompagnato da un commisurato aumento della grelina.
- Un basso livello di grelina è associato indipendentemente al diabete di tipo 2, all'insulino-resistenza e all'aumento della pressione sanguigna. Pertanto, questo ormone potrebbe svolgere un ruolo nell'eziologia di questi fattori.
- È importante portare avanti gli studi che coinvolgono questi 3 ormoni in particolare verificare l'ipotesi secondo cui la soppressione dell'aumento notturno della grelina plasmatica sia un elemento della patogenesi dell'obesità e del diabete di tipo 2.
- L'obesità è il risultato della disregolazione di un'elaborata rete centrale di circuiti neuropeptidergici e monoaminergici che forniscono un'interfaccia tra il background genetico e l'ambiente.



REFERENZE

1. Komaroff M. For Researchers on Obesity: Historical Review of Extra Body Weight Definitions. *J Obes.* 2016;2016:2460285. doi: 10.1155/2016/2460285. Epub 2016 May 30. PMID: 27313875; PMCID: PMC4904092.
2. Nogueiras R, Tschöp MH, Zigman JM. Central nervous system regulation of energy metabolism: ghrelin versus leptin. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Apr;1126:14-9. doi: 10.1196/annals.1433.054. PMID: 18448790; PMCID: PMC2814160.
3. American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1 January 2010; 33 (Supplement_1): S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>

GRAZIE PER L'ATTENZIONE