



STRESS OSSIDATIVO
nuove acquisizioni in
Fisiopatologia, clinica e terapia

IV^a Edizione

17 SETTEMBRE 2016

OBESITÀ, RESTRIZIONE CALORICA E STATO REDOX

Angiola Vanzo, MD

Direttore UOC Servizio di Igiene degli Alimenti e Nutrizione

Responsabile Servizio Aziendale di Dietetica e Nutrizione Clinica

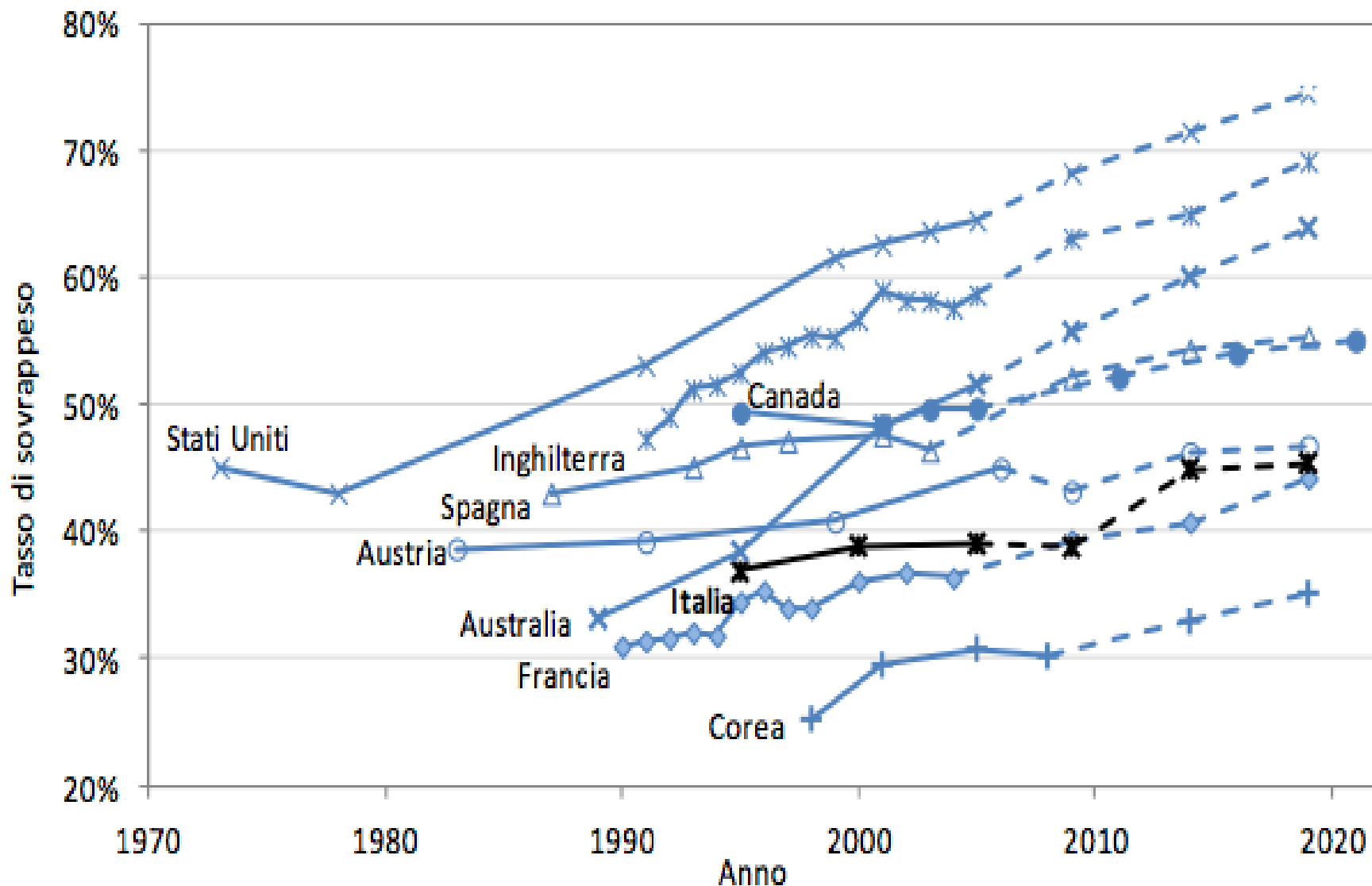
Azienda ULSS n.6 "Vicenza"

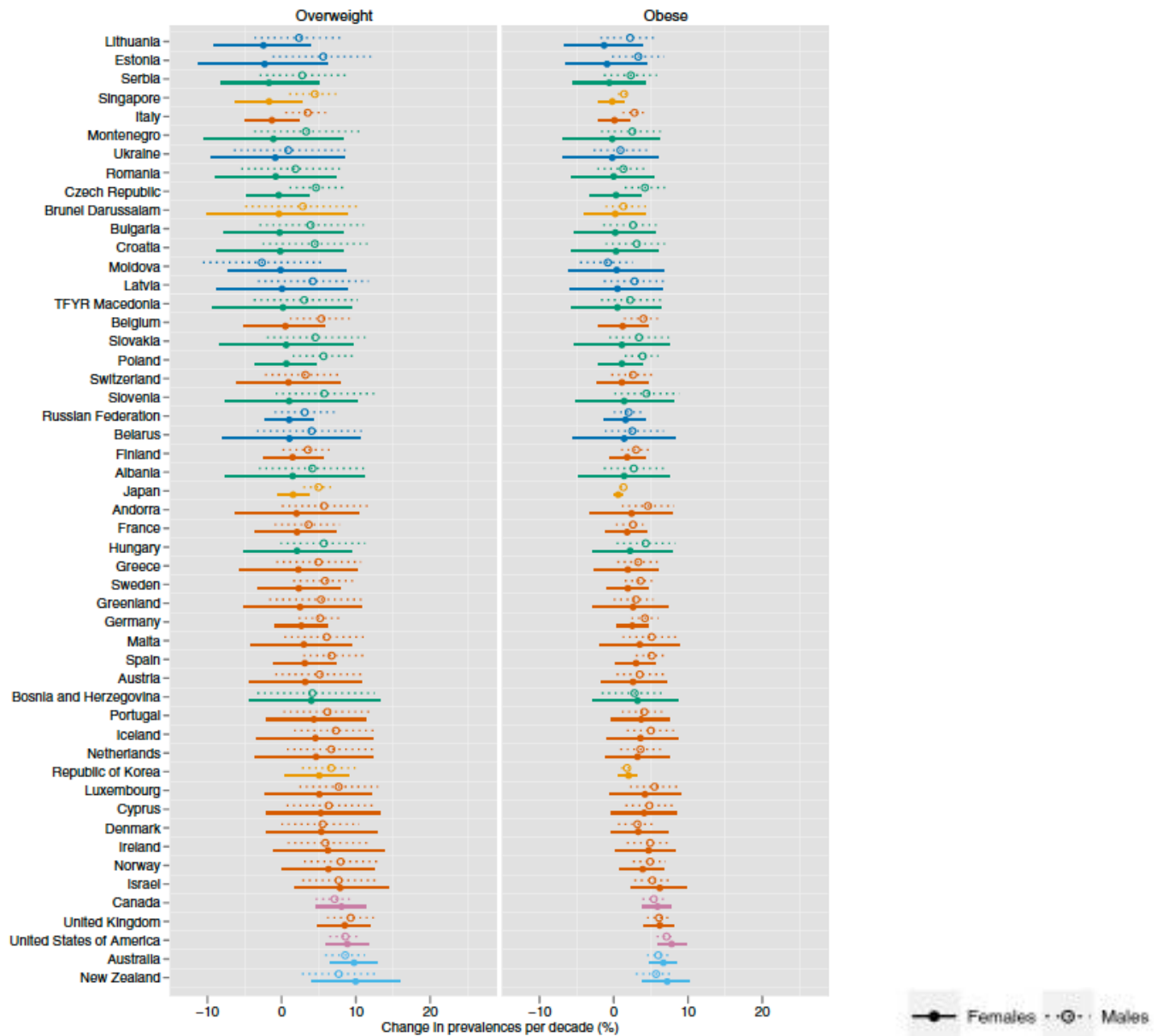
OCSE

Organizzazione per la
Cooperazione e lo Sviluppo
Economico

Tra il 1980 e il 2008, il BMI medio, a livello mondiale, è aumentato di circa mezzo punto per decade sia per gli uomini sia per le donne.

Prevalenza percentuale di eccesso ponderale (BMI >25) in alcuni paesi OCSE, con relativi trend e proiezioni (da, OCSE, 2010).



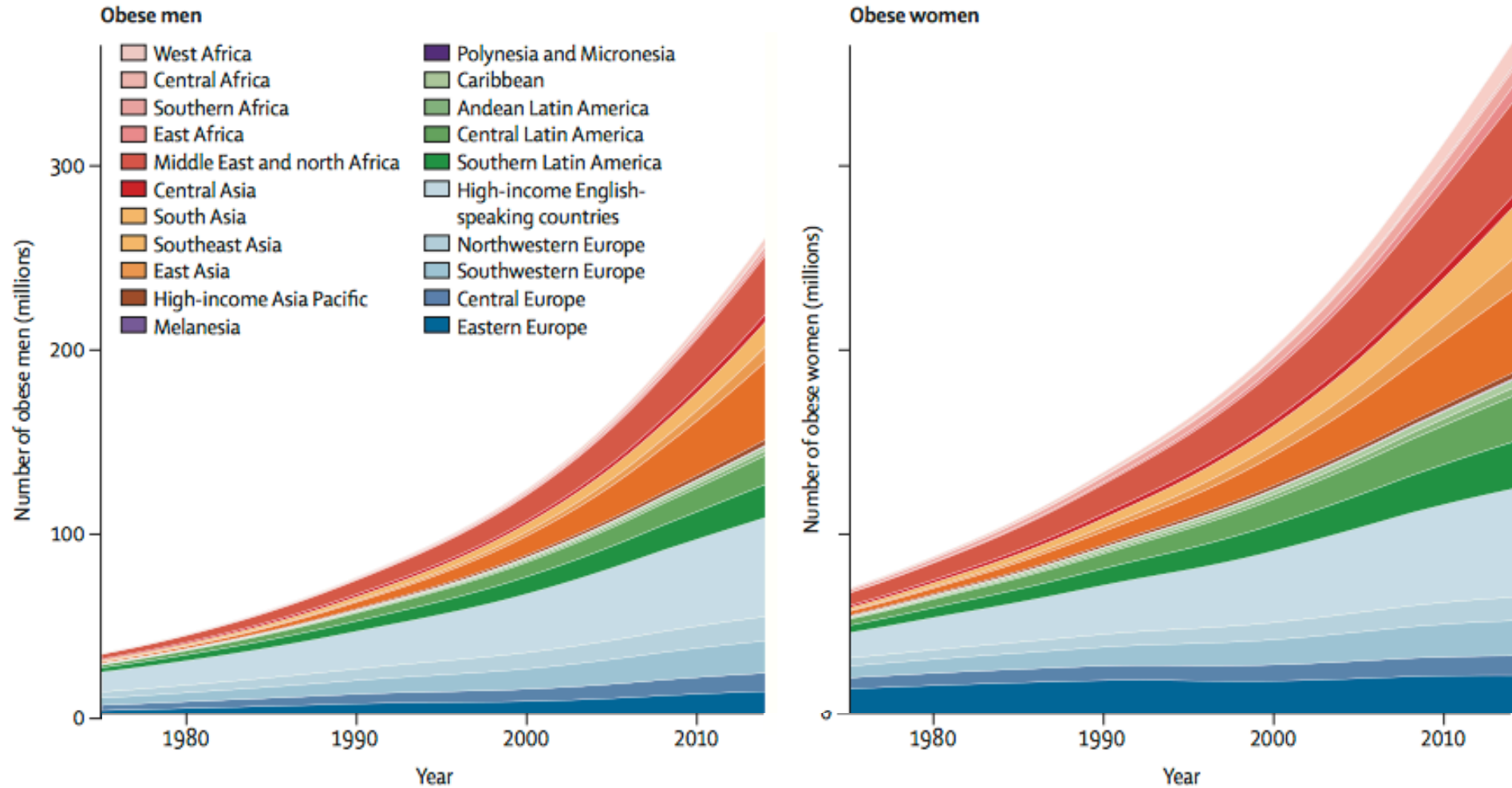


Change in the age-standardized prevalences of obesity and overweight in many regions of the world for male and female adults ≥ 20 years, percentage points per decade. The absolute change in prevalence is shown, rather than a relative change in the prevalence of obesity-overweight.

Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014

19,2 million participants

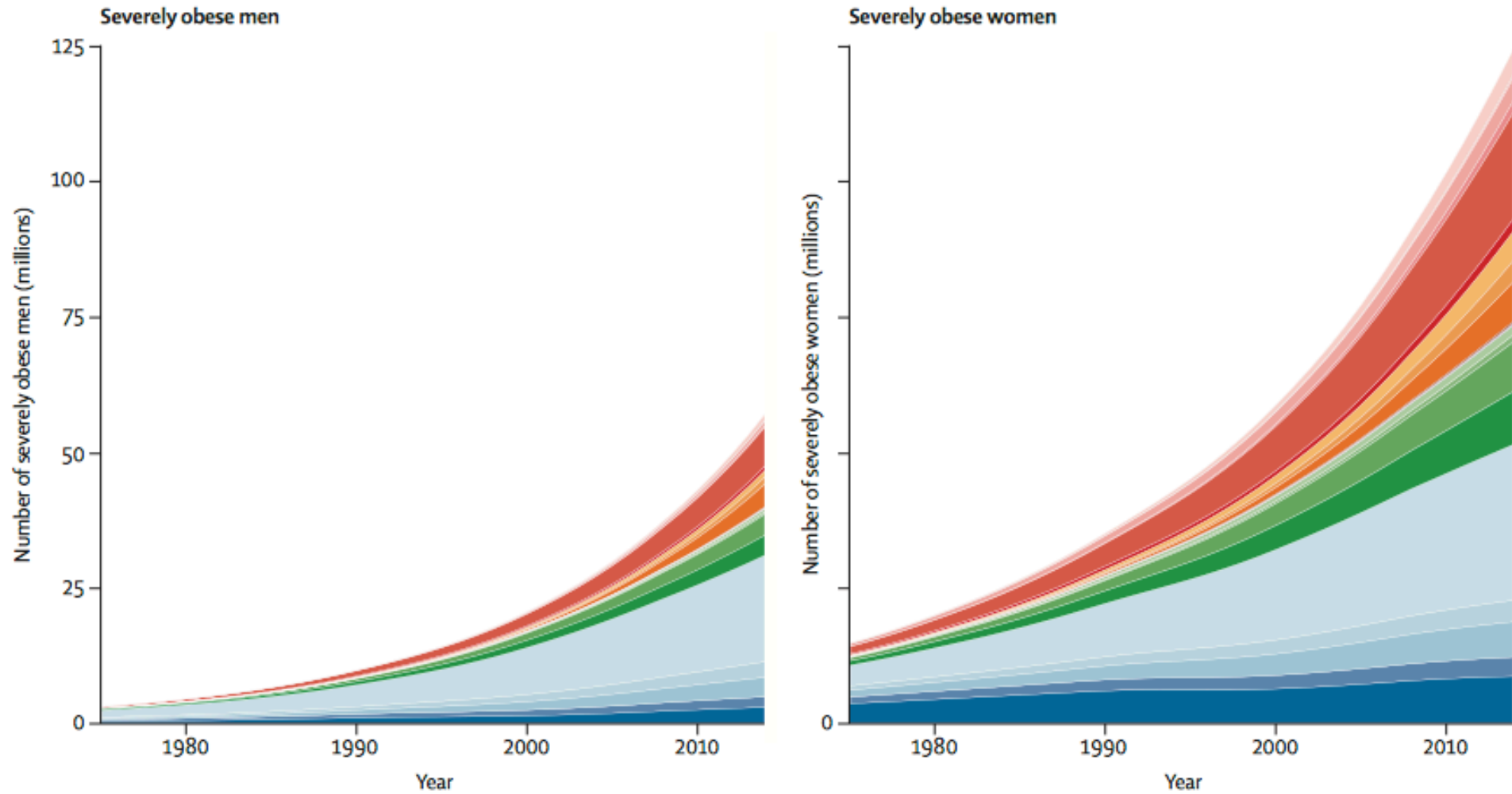
NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)



Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014

19,2 million participants

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)



American Medical Association (AMA) Statement

"Obesity is a disease with multiple pathophysiologic aspects requiring a range of interventions to advance obesity treatment and prevention"

L'obesità è diventata
la più grave epidemia
sanitaria del mondo.

Overseas Development Institute, 2013

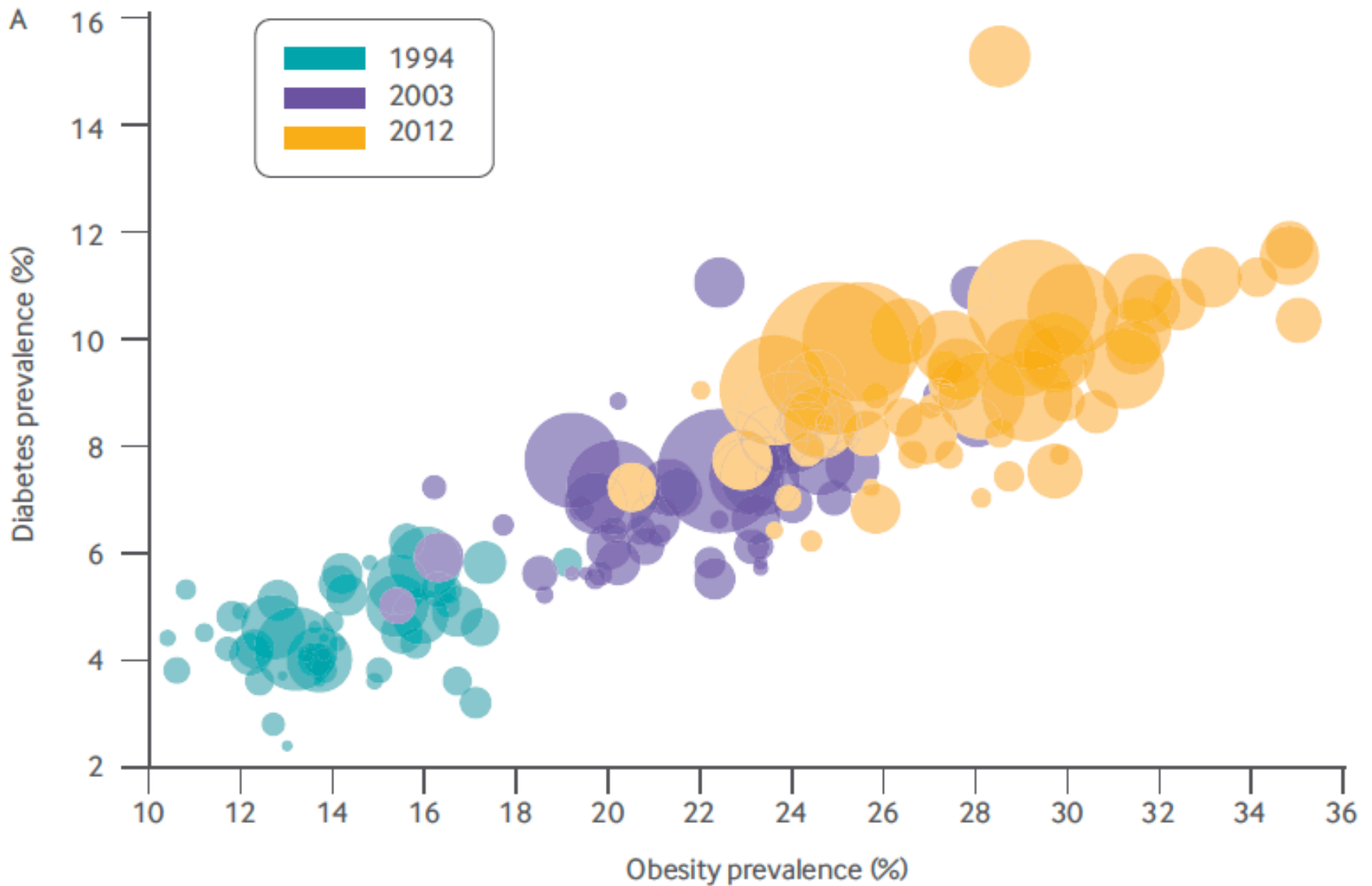


Fig 1 | Age adjusted prevalence of obesity and diabetes by US state in 1994, 2003, and 2012. The area of the circles represents the number of obese people (BMI \geq 30) in the specific states

OBESITA' E STATO REDOX

- Studi epidemiologici, clinici e sperimentali hanno dimostrato che l'obesità è associata ad alterazioni dello stato redox.
- Lo stress ossidativo potrebbe svolgere un ruolo causale nello sviluppo dell'obesità, stimolando la deposizione di tessuto adiposo.
- E' stato anche dimostrato che l'obesità può, di per sé, indurre stress ossidativo sistemico: l'aumento del tessuto adiposo, specie in sedi ectopiche, determina un aumento della produzione di ROS.

Obesity and Systemic Oxidative Stress

Clinical Correlates of Oxidative Stress in The Framingham Study

John F. Keaney, Jr, Martin G. Larson, Ramachandran S. Vasan, Peter W.F. Wilson, Izabella Lipinska, Diane Corey, Joseph M. Massaro, Patrice Sutherland, Joseph A. Vita, Emelia J. Benjamin

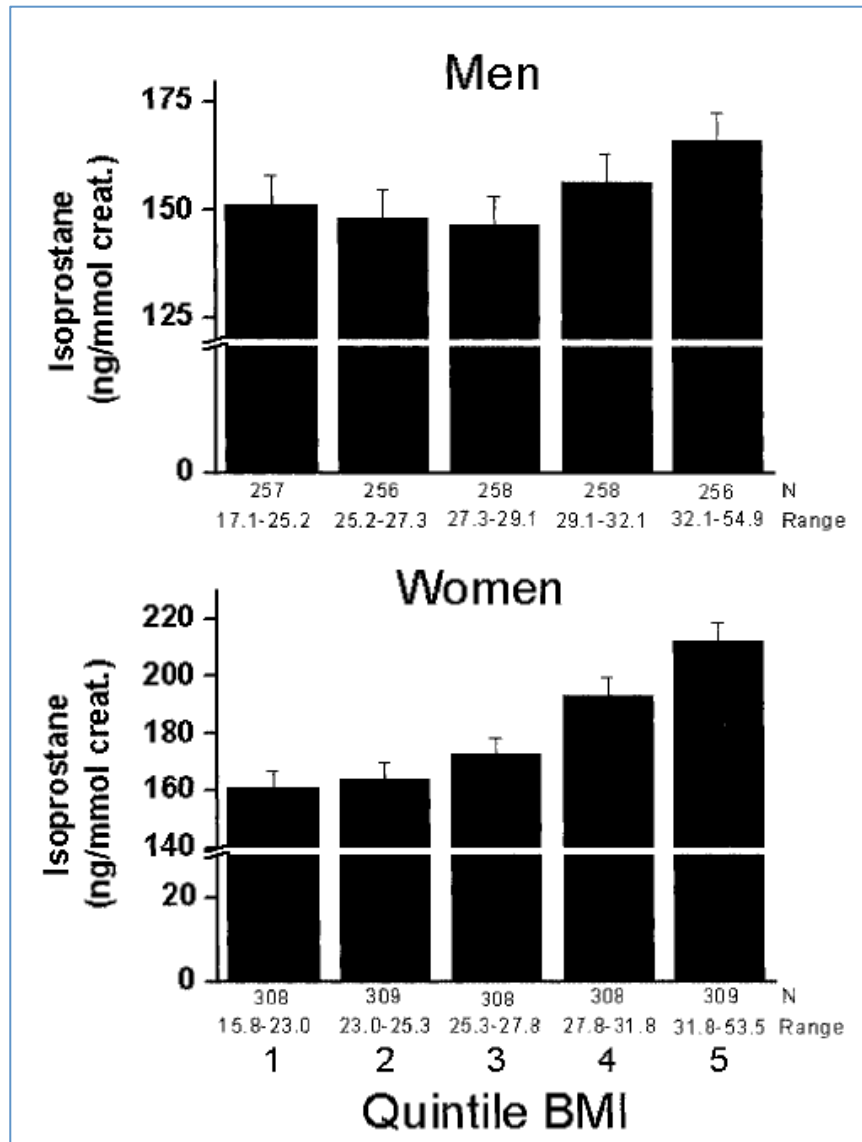
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:434-439

The results indicate that smoking, diabetes, and obesity are strong independent predictors of systemic oxidative stress when the latter is measured as creatinine-indexed urinary levels of 8-epi-PGF2.

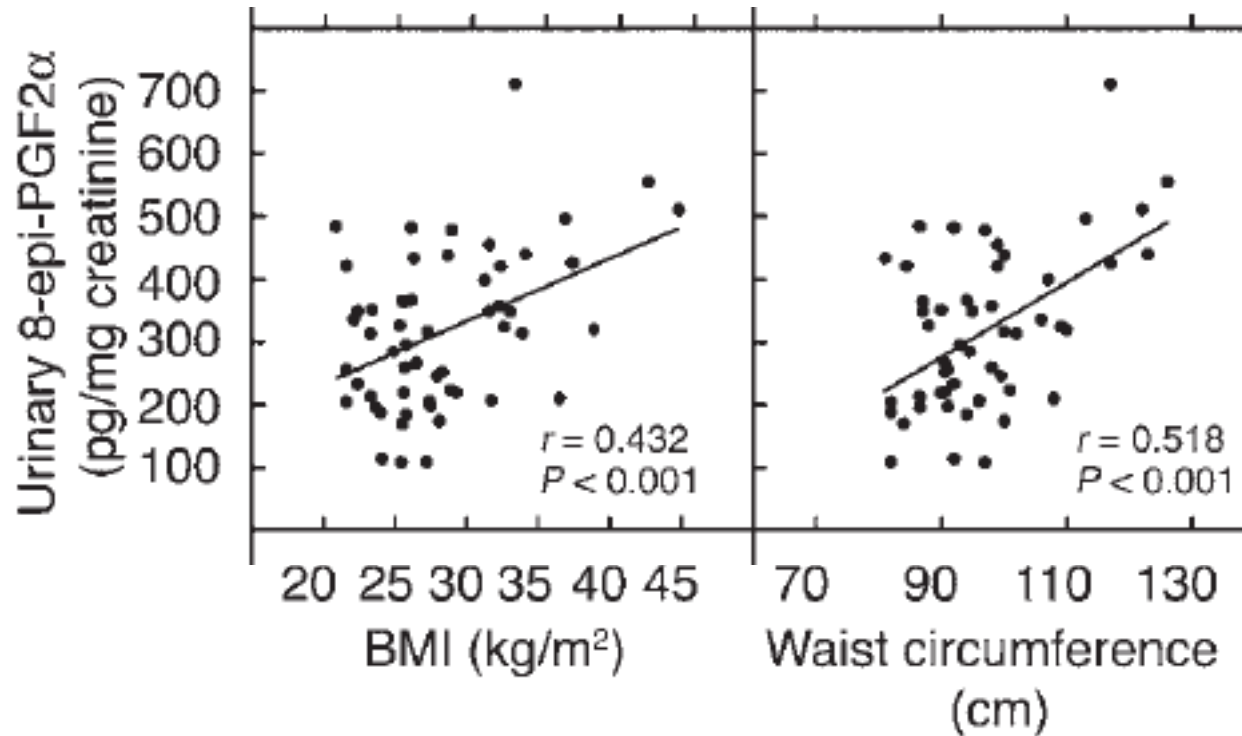
Findings of the current study was the positive association between indices of obesity, BMI and waist/hip ratio and urinary levels of 8-epi-PGF2.

These data suggest that obesity is associated with a state of excess oxidative stress and suggest yet another contributing mechanism for excess CVD with obesity.

Systemic oxidative stress related to BMI



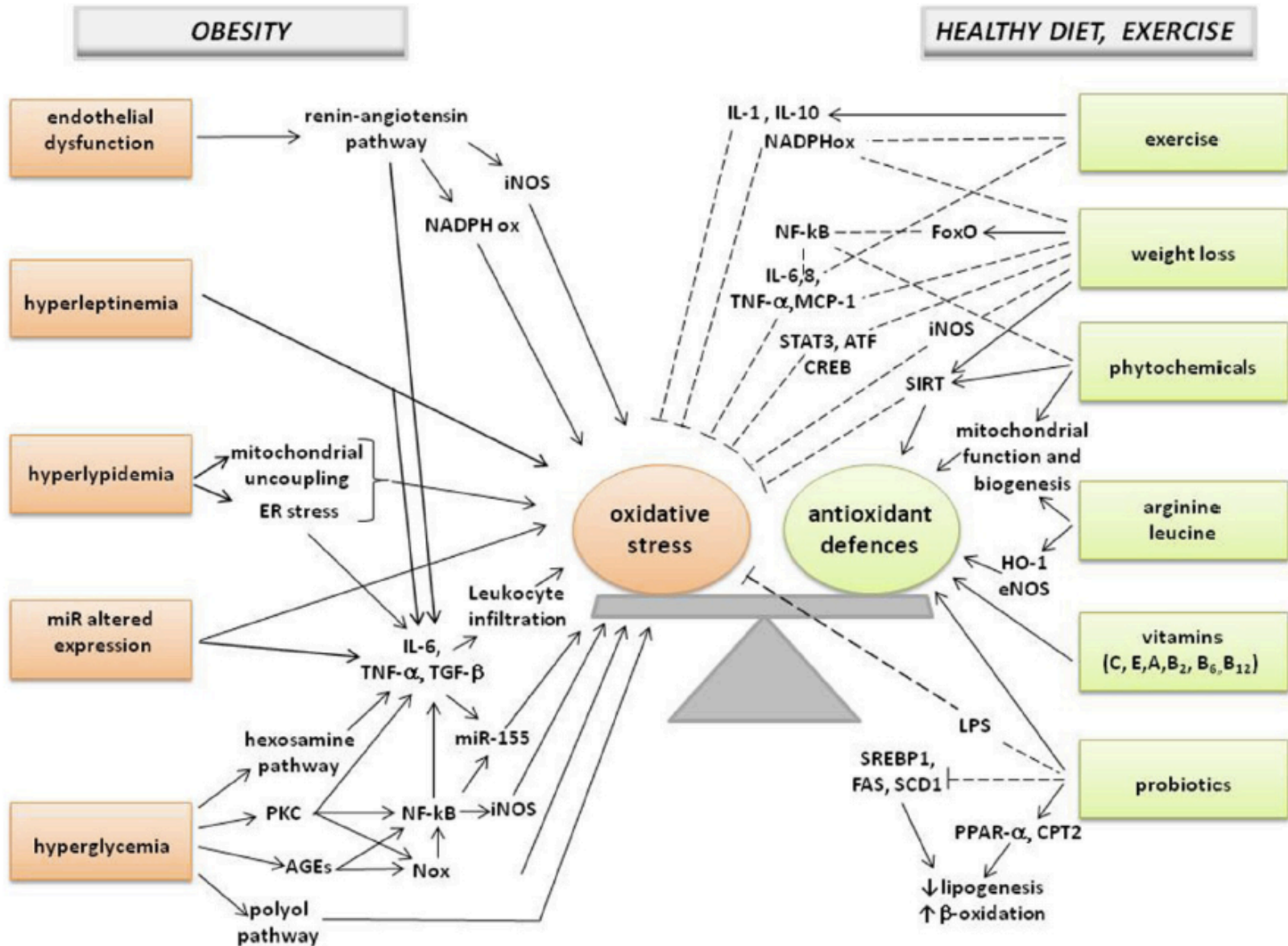
Increased oxidative stress in obesity



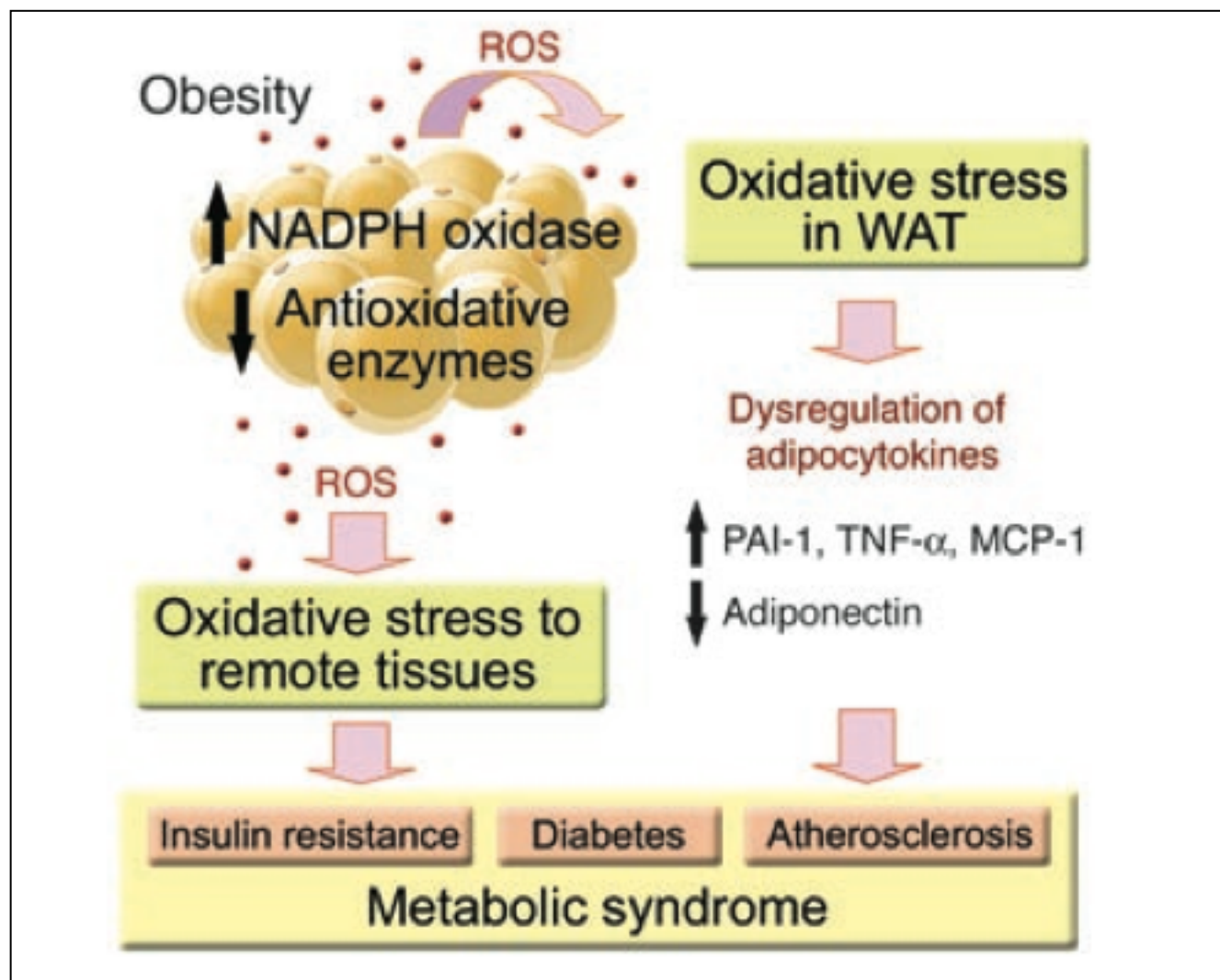
Correlation of urinary 8-epi-PGF2 α , with BMI and waist circumference.

Mechanisms modulating oxidant/antioxidant balance in obesity.

Dotted lines: inhibitory effect. Solid lines: stimulatory effect.



Nell'obesità, l'aumento della produzione dei ROS negli adipociti del tessuto adiposo espanso favorisce l'aumento della secrezione delle adipochine infiammatorie, contribuendo alle complicanze e alla sindrome metabolica.



MECCANISMI CORRELATI ALLO STRESS OSSIDATIVO NEI SOGGETTI OBESI

- alterazione dei livelli di lipidi e metabolismo glucidico
- infiammazione cronica
- disfunzione tissutale
- iperleptinemia
- anormale produzione post-prandiale di ROS

STRESS OSSIDATIVO E MALATTIE ASSOCIATE ALL'OBESITÀ

- Prove recenti hanno suggerito che **lo stress ossidativo potrebbe essere il legame meccanicistico tra obesità e co-morbilità**: tra queste, epatopatia steatosica non alcolica, sindrome metabolica, diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, apnea ostruttiva del sonno, e tumori.
- **L'oncogenesi è un fenomeno multifattoriale in cui lo squilibrio redox svolge un ruolo chiave**. Studi epidemiologici hanno trovato una correlazione positiva tra BMI e distribuzione del grasso con aumento del rischio e peggiore prognosi del cancro.

Stress ossidativo, controllo calorico e invecchiamento

- La connessione tra controllo calorico e teoria dei radicali liberi mitocondriali dell'invecchiamento, descrive una minore generazione mitocondriale di radicali liberi negli animali in controllo alimentare rispetto a quelli alimentati ad libitum.
- *Il controllo calorico diminuisce sia la generazione mitocondriale di radicali liberi sia il danno ossidativo al mtDNA.*
- La riduzione a lungo termine dell'apporto calorico *diminuisce anche i livelli di danno ossidativo alle macromolecole cellulari.*

Mitochondrial free radical generation and oxidative damage to mtDNA simultaneously measured in restricted rats

	% Decrease in restricted rats after long-term CR compared with <i>ad libitum</i> animals			
	Brain (37)	Heart (34)	Skeletal muscle (36)	Liver (35)
Mitochondrial free radical generation (nmol H ₂ O ₂ /min·mg protein)	24	45	28	46
mtDNA oxidative damage (8-oxodG/10 ⁵ dG)	23	30	30	47

Effect of long-term CR on mitochondrial free radical generation rate (Mt ROS generation)

Tissue	Species	CR effect on Mt ROS generation
Heart	Rat, mouse	↓
Brain	Rat, mouse	↓
Liver	Rat	↓
Skeletal muscle	Mouse, rat	↓
Kidney	Mouse	↓

Implementation time was at least 1 yr in all cases

EQUILIBRIO REDOX E PERDITA DI PESO

- La perdita di peso con riduzione della massa grassa ottenuta tramite dieta ipocalorica **diminuisce la produzione di ROS**, come indicato da specifici marcatori di stress ossidativo e proteine coinvolte nei processi ossidativi mitocondriali correlati.
- Tra gli effetti positivi della riduzione del peso in individui obesi, è documentata la **diminuzione del danno ossidativo e dell'infiammazione**.
- Con la riduzione dello stress ossidativo, **le funzioni metaboliche migliorano**, come evidenziato da un aumento dei livelli di adiponectina e di una migliore funzionalità epatica.
- L'effetto della Restrizione Calorica (RC) sullo stress ossidativo è stato finora descritto ma con modalità che **non hanno consentito evidenze significative**.

Studio dello stato redox in soggetti sovrappeso/obesi prima e dopo un periodo di restrizione calorica (RC) e perdita di peso

Una ricerca su pazienti con diagnosi di sovrappeso/obesità in cui si vuole studiare:

- gli effetti della RC e della perdita di peso sui marcatori di danno ossidativo a elevata specificità
- significative correlazioni tra indicatori convenzionali di alterazioni metaboliche e indici specifici di stress ossidativo

Responsabile scientifico: *dr Angiola Vanzo, Direttore UOC Servizio di Igiene degli Alimenti e Nutrizione (SIAN), Azienda ULSS n.6 "Vicenza"*

Co-sperimentatori: *dr Giampietro Nordera, dr Andrea Bolner, Centro Stress Ossidativo Villa Margherita, Vicenza; prof Ottavio Bosello, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; dr Renato Ruffini, Medicina di gruppo integrata di Sovizzo; dr Davide Giavarina, Laboratorio Analisi ULSS n.6 "Vicenza"*

Responsabile statistico: *prof Rocco Micciolo, Dipartimento di Psicologia e Scienze Cognitive Università di Trento*

Razionale

- L'effetto della Restrizione Calorica (RC) e della perdita di peso sullo stress ossidativo è stato finora descritto ma con marcatori “deboli”: lo studio in oggetto **vuole studiare tali effetti sui marcatori di danno ossidativo a maggiore specificità.**
- Lo studio sarà svolto su soggetti con sovrappeso/obesità e patologie correlate.
- Modalità di trattamento: **modificazione del comportamento e delle abitudini alimentari e dello stile di vita.**
- Principale end-point dello studio: **valutazione del miglioramento del quadro biochimico del bilancio ossido-riduttivo, con incremento della barriera antiossidante e decremento dei livelli circolanti di perossidi e dei markers di danno ossidativo su lipidi, proteine e DNA.**
- **Il miglioramento verrà valutato sulla base di variazioni statisticamente significative dei livelli ematici ed urinari dei marcatori di stress ossidativo dopo 30 e 60 giorni di RC.**
- **End-point secondari:** miglioramento delle patologie correlate, miglioramento dei marcatori biochimici di patologia ed eventuali correlazioni tra modifiche delle patologie correlate e stress ossidativo.

Trattamento

- **Prescrizione di trattamento dietetico per calo ponderale del 5-10% del peso iniziale:** prescrizione di una dieta ipocalorica bilanciata secondo le Linee guida per una sana alimentazione (INRAN 2003), in media di 500 kcal in meno rispetto all'alimentazione di base.
- **Prescrizione di attività fisica moderata** di almeno 30 minuti al giorno per almeno 5 giorni alla settimana (secondo indicazioni OMS).

Valutazione clinica ed esami marcatori di patologia

(glucosio, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL, fruttosamina, insulina, HOMA-IR, hsCRP)

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO SUL QUADRO REDOX

- Verrà effettuata con **esami ematochimici relativi allo stress ossidativo sulla base del miglioramento dei marcatori di stress** dimostrato con variazioni statisticamente significative rispetto al valore basale e tenuto conto della variabilità biologica intra-individuale.
- **Sono da considerare “effetti positivi” i seguenti andamenti:**

analita	indice di miglioramento
S-Perossidi totali circolanti (dROMs)	decremento
S-Biological antioxidant potential (BAP)	incremento
Sg-Glutatione totale (GSH+GSSG)	incremento
Sg-Glutatione ridotto (GSH)	incremento
Rapporto Glutatione ridotto/totale	incremento
P-4-idrossi-nonenale (4-HNE)	decremento
P-3-nitrotirosina (3-NT)	decremento
U-8-idrossi-deossiguanosina (8-OHdG)	decremento

Grazie e arrivederci per discutere i risultati dello studio dello stato redox

- **Responsabile scientifico:** *dr Angiola Vanzo, Direttore UOC Servizio di Igiene degli Alimenti e Nutrizione (SIAN), Azienda ULSS n.6 "Vicenza"*
- **Co-sperimentatori:** *dr Giampietro Nordera, dr Andrea Bolner, Centro Stress Ossidativo Villa Margherita, Vicenza; prof Ottavio Bosello, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; dr Renato Ruffini, Medicina di gruppo integrata di Sovizzo; dr Davide Giavarina, Laboratorio Analisi ULSS n.6 "Vicenza"*
- **Responsabile statistico:** *prof Rocco Micciolo, Dipartimento di Psicologia e Scienze Cognitive Università di Trento*