

LE POSSIBILI CAUSE AMBIENTALI DELL'OBESITÀ

È COMUNE PENSARE CHE L'OBESITÀ SIA DOVUTA A SOVRALIMENTAZIONE E SCARSO ESERCIZIO FISICO. TUTTAVIA MOLTE COMPONENTI CONTRIBUISCONO ALLO SVILUPPO DELLA MALATTIA E ALLA SUA PATOGENESI. CRESCE L'ATTENZIONE SU ALCUNE SOSTANZE CHIMICHE AMBIENTALI (OBESOGENI) CHE SEMBRANO COINVOLTE NELLO SVILUPPO DI QUESTA CONDIZIONE.

L'obesità è una condizione cronica e recidivante caratterizzata da un eccesso di grasso corporeo. La sua prevalenza è aumentata a livello globale a partire dagli anni '70 diventando una vera e propria pandemia globale. Nel mondo il numero di persone obese e in sovrappeso è oggi superiore a quello delle persone sottopeso.

L'obesità incide profondamente sullo stato di salute poiché si può accompagnare a diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica e altre condizioni morbose che peggiorano la qualità di vita e ne riducono la durata. Inoltre, sovrappeso e obesità sono tra i principali fattori di rischio oncologico.

Per contrastare sovrappeso e obesità nell'infanzia e nell'adolescenza e ridurre la prevalenza in età adulta, è molto importante agire fin dal periodo preconcettuale e in gravidanza. I gruppi socialmente vulnerabili sono i più colpiti dall'obesità in quanto hanno meno accesso all'educazione e a corrette informazioni su stili di vita e salute e vivono, di solito, in zone che non facilitano uno stile di vita attivo. Molto spesso, inoltre, i cibi più economici hanno minore qualità nutrizionale ed elevata densità energetica, rendendo difficile l'adozione di un'alimentazione sana ed equilibrata. Nel nostro Paese sono attivi diversi sistemi di sorveglianza che ci restituiscono un quadro del problema. Complessivamente in Italia si possono stimare in circa 4 milioni le persone adulte obese. Ma come farebbe l'ambiente a contribuire all'epidemia di obesità?

Gli obesogeni

Nel 2006, Blumberg e Grün hanno proposto l'esistenza di sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino e che possono contribuire allo sviluppo dell'obesità e pertanto furono chiamate obesogeni. Gli obesogeni sono sostanze

PRESENTAZIONE DELLA RELATRICE

L'obesità costituisce una vera e propria pandemia che colpisce fasce sempre più giovani di popolazione. La recente pandemia di Covid-19 ha identificato l'obesità come uno dei fattori più critici per lo sviluppo della malattia severa, tanto da definire la relazione fra Covid e obesità come una pandemia nella pandemia. L'effetto dell'inquinamento atmosferico sulle malattie metaboliche, inclusi il diabete e l'obesità, sta diventando sempre più importante, anche se ancora resta un ambito negletto della ricerca. La difficoltà di identificare correlazioni positive univoche tra esposizione ambientale e obesità è principalmente dovuta alla multifattorialità di questa malattia.

Una recente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato questa difficoltà, mostrando un'associazione positiva fra inquinamento e obesità solo nel 44% dei casi. Gli studi sperimentali, invece, mostrano evidenze più consistenti indicando anche i possibili meccanismi di azione. I componenti dell'inquinamento atmosferico sono diversi e hanno meccanismi d'azione diversi sull'obesità.

L'iperproduzione di specie reattive dell'ossigeno (Ros) citosolici induce danni ossidativi in tutti i modelli cellulari esposti in modo acuto o ripetuto al PM. Studi in vivo hanno suggerito che l'esposizione al PM può interferire con il metabolismo dei lipidi inducendo una risposta infiammatoria nel tessuto adiposo, che porta alla crescita eccessiva del tessuto stesso, causando l'obesità. Questi esempi, uniti a molte altre evidenze sperimentali riportate recentemente in letteratura, incluse quelle relative agli eventi molecolari e alla modulazione genica da parte del PM e delle sue componenti, suggeriscono la necessità di studi epidemiologici e tossicologici mirati e robusti.

Le evidenze scientifiche devono ancora tradursi in linee guida per identificare le sostanze che possono indurre a una sindrome metabolica e delineare così efficaci strategie di prevenzione primaria.

Annamaria Colacci

Arpa e Università degli studi di Bologna



chimiche che provocano un aumento della massa del tessuto adiposo bianco dopo l'esposizione in vivo. I potenziali obesogeni, invece, sono sostanze chimiche che inducono la differenziazione degli adipociti in vitro ma non hanno ancora dimostrato di aumentare l'accumulo di tessuto adiposo bianco in vivo. Le sostanze chimiche obesogene possono agire direttamente sulla fisiologia del tessuto adiposo modulando l'azione delle cellule staminali, la loro differenziazione in adipociti, nonché il numero, le dimensioni e il contenuto di trigliceridi degli adipociti.

Molte sostanze chimiche, note per essere obesogene nei modelli animali, sono state associate anche a un aumento della prevalenza dell'obesità, dell'indice di massa corporea (Imc) e del peso corporeo nell'uomo. Si tratta di sostanze molto diffuse nel nostro ambiente e sono state identificate nella polvere, nell'acqua, negli alimenti trasformati, negli imballaggi alimentari, nei contenitori per la conservazione degli alimenti, nei cosmetici e nei prodotti per la cura della persona, nei mobili e nell'elettronica, nell'atmosfera, nei solventi, nei disinfettanti, pesticidi, creme solari, plastica e plastificanti, dolcificanti non nutritivi, alcuni antidepressivi, farmaci antidiabetici e comuni prodotti per la casa.

Disturbi metabolici

Gli obesogeni possono incidere negativamente sul metabolismo (ad esempio, con il diabete di tipo 2, la malattia del fegato grasso non alcolica, l'insulinoresistenza), o contribuire direttamente all'aumento della massa grassa. Queste sostanze possono modificare il tasso metabolico, la composizione del microbiota e il controllo ormonale del comportamento alimentare. Alcuni obesogeni influiscono anche sulla funzione tiroidea, mediatore

chiave del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, dell'ossidazione dei grassi, dell'assunzione di cibo e del tasso metabolico a riposo. La maggior parte degli obesogeni sono un sottoinsieme di una classe più ampia di sostanze chimiche alteranti il metabolismo. Alcuni obesogeni inoltre non sono classificabili come *endocrine disrupting chemicals* (Edc), in quanto influenzano l'obesità attraverso una modalità d'azione diversa da quella endocrina.

Tempistica d'azione

Il paradigma *Developmental origins of health and disease* (Dohad) si concentrava inizialmente sulla nutrizione alterata durante la gravidanza e sui suoi effetti sulle malattie, inclusa l'obesità. Divenne presto evidente che esistono finestre di vulnerabilità per l'esposizione agli Edc, inclusi gli obesogeni. Questa maggiore sensibilità agli obesogeni, durante lo sviluppo, deriva da molteplici fattori interagenti compresi il rimodellamento epigenetico, un immaturo sistema immunitario, la mancanza di riparazione del Dna, lo scarso metabolismo epatico e barriere emato-encefaliche ed emato-organo parzialmente sviluppate. Questi fattori consentono alle sostanze chimiche di avere emivita più lunga e di raggiungere i tessuti normalmente irraggiungibili. Lo sviluppo è controllato dagli ormoni e da fattori di crescita che determinano quali geni vengono attivati e disattivati in modo sincronizzato portando allo sviluppo di tessuti normali. Gli interferenti endocrini, compresi gli obesogeni, alterano l'azione ormonale nei momenti critici, portando a cambiamenti nei modelli epigenetici e nell'espressione genica, con conseguente maggiore suscettibilità alle malattie metaboliche e all'obesità più avanti nella vita.

Il preconcepimento, la gravidanza e la prima infanzia sono i periodi più sensibili in cui gli obesogeni influenzano lo sviluppo dei tessuti portando all'obesità più avanti nella vita. Tuttavia, anche l'esposizione agli obesogeni in età adulta può causare cambiamenti che portano a una maggiore suscettibilità all'obesità. Ci sono però scarse prove che dimostrano che gli effetti dell'esposizione agli obesogeni in età adulta persistano per tutta la vita; al contrario, le esposizioni nella fase dello sviluppo, possono suscitare cambiamenti che persistono per tutta la vita e oltre, attraverso le generazioni.

Stabilire un nesso causale tra esposizione alle sostanze e obesità, richiede l'identificazione del loro meccanismo d'azione. Numerosi studi hanno cercato di delineare questi meccanismi definendone i principali percorsi: tramite recettori per l'attivazione della proliferazione perossisomiale (Ppar), l'interferenza ormonale e l'infiammazione negli esiti obesogenici.

Conclusioni

Nessun fattore genetico o ambientale conosciuto può da solo determinare la pandemia globale di obesità. Probabilmente, genetica, stress, ipernutrizione, mancanza di esercizio fisico, virus, farmaci e obesogeni sono tutti fattori importanti che hanno effetti diversi a seconda dell'equilibrio fra essi. Non è facile determinare con esattezza gli effetti degli obesogeni sull'obesità perché ogni sostanza chimica è diversa, le persone sono diverse e l'esposizione varia a livello regionale e globale. Inoltre, le esposizioni di interesse possono essersi verificate anni, decenni o generazioni prima.

Marilisa Falzone

Biologa

FIG. 1
SORGENTI
DEGLI OBESOGENI

Alcune delle principali classi di obesogeni e fonti di esposizione, che avviene attraverso l'aria, l'acqua, gli alimenti e il contatto con la pelle.

Fonte: Heindel J.J. et al., 2022, "Obesity II: Establishing causal links between chemical exposure and obesity", *Biochemical Pharmacology*, 199, May 2022, 115014.

