

Il tessuto adiposo come organo multifunzionale

Gabriele Bittolo Bon

U.O. di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica, Ospedale Umberto I, Mestre-Venezia

Key words:

Adipocyte; Adipokines;
Adipose tissue;
Central obesity.

There is general agreement that central, as opposed to peripheral, adipose tissue confers the most cardiometabolic risk. Although the basis of this differential risk has not been established, the pattern of gene expression and secretory products in visceral fat would be predicted to be more atherogenic compared with that in subcutaneous peripheral fat. Adipose tissue is, in fact, now recognized not simply a store of excess energy but a major endocrine and secretory organ, releasing a wide range of protein factors and signals, termed adipokines, in addition to fatty acids and other lipid moieties. These factors are derived from adipocyte or non-adipocyte fractions, and include proteins, metabolites and hormones. This paper reviews some of the advances in the understanding of biologically active molecules produced by adipose tissue and how dysregulated production of these factors could be implicated in the association between central adiposity, cardiovascular pathology and comorbidities, including metabolic syndrome, type 2 diabetes and systemic inflammation.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 23S-28S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gabriele Bittolo Bon

U.O. di Medicina Interna
Dipartimento di
Medicina Clinica
Via Circonvallazione, 50
30171 Venezia-Mestre
E-mail:
g.bittolobon@ulss12.ve.it

Introduzione

I depositi adiposi nel mammifero sono composti da due citotipi fondamentali, gli adipociti bianchi e bruni; la loro rispettiva quantità dipende da specie, genere, età e da condizioni ambientali e nutrizionali. Gli adipociti bianchi maturi, con sottile strato citoplasmatico e nucleo schiacciati in periferia dalla raccolta centrale di trigliceridi, per molto tempo sono stati considerati solo depositi di molecole ad alta energia, in grado di fornire combustibile alle altre cellule dell'organismo durante il digiuno. Gli adipociti bruni hanno nucleo quasi centrale, rotondo e grossi mitocondri, con piccole goccioline di trigliceridi sparse fra il citoplasma; hanno un ruolo totalmente diverso dagli adipociti bianchi, essendo deputati alla termogenesi. In queste cellule gli acidi grassi, invece che essere messi in circolo per fornire energia ad altri tessuti, sono rimossi dalla superficie delle goccioline lipidiche e ossidati dai mitocondri.

Diversamente dalle altre cellule, i mitocondri dell'adipocita bruno si caratterizzano per la presenza di una proteina specializzata, chiamata proteina 1 di disaccoppiamento, che induce termogenesi nel tessuto adiposo bruno disaccoppiando la fosforilazione ossidativa; detto in termini semplici, questo meccanismo consente di dissipare energia sotto forma di calore invece di produrre ATP.

È noto che la quasi totalità dell'organo adiposo nell'adulto è composta da depositi

sottocutanei e viscerali di tessuto adiposo bianco. Il tessuto adiposo sottocutaneo interessa l'intera superficie corporea; nella donna è particolarmente sviluppato in regione gluteo-femorale e mammaria, nel maschio in sede addominale. Una parte significativa dell'adipe, circa il 10% del totale, è depositata attorno ai fasci muscolari degli arti. Gran parte dei depositi viscerali è costituita da grasso mesenterico e omentale; depositi minori, con significato assimilabile al grasso viscerale dell'addome, si trovano in regione epicardica e nel mediastino.

Più discussi sono presenza e ruolo del tessuto adiposo bruno nell'uomo adulto; era opinione comune che questo, diversamente dal neonato, fosse assente e che nell'adulto la termogenesi, non legata ad attività muscolare, non fosse necessaria o che fosse sostenuta da altri meccanismi. Questa convinzione è stata smentita da rilievi casuali, sempre più frequenti con il diffondersi della tomografia ad emissione di positroni con fluoro-deossiglucosio, di aree ipercaptanti, non attribuibili a tessuto patologico, ma dovute all'iperattività metabolica di raccolte di grasso bruno. Si è anche osservato che il pretrattamento con betabloccanti riduce la captazione del tracciante metabolico in queste aree e che, con l'esposizione al freddo, in volontari sani aumenta rapidamente la produzione di tessuto adiposo bruno; questo tende a raccogliersi in regione sovraclaveare, laterocervicale, paravertebrale e mediastinica^{1,2}.

Come già segnalato, per molto tempo il tessuto adiposo è stato considerato un organo con un ruolo scarsamente attivo nell'omeostasi energetica globale. Si riteneva che la sua funzione, oltre a fornire un isolamento termico e meccanico, fosse solo quella di immagazzinare l'eccesso di energia sotto forma di trigliceridi ad alta densità calorica, per restituirla, secondo i bisogni, come acidi grassi liberi. Da poco più di un decennio è in corso una rivoluzione nel modo di intendere le funzioni biologiche del tessuto adiposo. Oggi è visto come un organo dinamico, coinvolto in un'ampia gamma di processi biologici e metabolici.

Questa diversa prospettiva è stata imposta dalla scoperta che il tessuto adiposo è un organo endocrino. Gli adipociti secernono, infatti, una serie di ormoni, fattori e segnali proteici, chiamati adipochine, che si associano al ruolo dell'adipocita nell'omeostasi energetica e contribuiscono al determinismo delle maggiori complicanze che accompagnano l'obesità²⁻⁵.

Caratteristiche cellulari del tessuto adiposo

Il volume del tessuto adiposo è governato da molteplici processi che regolano volume e numero degli adipociti. Il tessuto adiposo bianco contiene, oltre ad adipociti maturi pieni di acidi grassi, un ampio pool di cellule mesenchimali multipotenti e di pre-adipociti, pronti a maturare sotto stimolo appropriato. Il bilancio energetico positivo determina un aumento del peso corporeo, inizialmente per iperplasia degli adipociti maturi presenti nel tessuto adiposo; una volta che queste cellule raggiungono un volume critico, con meccanismi ancora non noti, viene stimolata la differenziazione dei precursori ad adipociti maturi. Il volume sembra avere un ruolo chiave nella funzione cellulare; così gli adipociti ipertrofici, che si rilevano più frequentemente nell'adipe viscerale, hanno una diversa espressione genica, sono meno sensibili agli effetti metabolici dell'insulina e hanno una maggiore attività lipolitica rispetto alle cellule più piccole⁶. Oltre agli adipociti maturi e ai loro precursori, il tessuto adiposo contiene cellule endoteliali, cellule nervose e cellule immunitarie; queste ultime stanno assumendo particolare interesse da quando è stato attribuito all'attivazione flogistica un ruolo non secondario nello sviluppo dei disordini correlati all'obesità. Già nel 1993 era stata segnalata la produzione di fattore di necrosi tumorale (TNF)- α ad opera del tessuto adiposo bianco⁷. Più recentemente si è dimostrato che l'obesità si associa ad accumulo di macrofagi nel tessuto adiposo e che questi partecipano alla secrezione di citochine proinfiammatorie, contribuendo allo stato di insulino-resistenza proprio dell'obesità⁸.

Adipochine: un numeroso gruppo di proteine con diverse funzioni

Il numero totale di adipochine, molte documentate e alcune putative, supera ormai le 50. Le loro categorie fun-

zionali principali e i loro ruoli sono delineati nella Figura 1. L'enzima lipoproteinlipasi, deputato all'idrolisi dei trigliceridi circolanti ad acidi grassi liberi, è stato il primo ad essere identificato. Negli anni '80 è stata identificata l'adipsina, ritenuta inizialmente molecola deputata alla regolazione della quantità del tessuto adiposo nell'organismo; successivamente, il rilievo di analogie strutturali dell'adipsina con il sistema del complemento D⁹ ha consentito di ipotizzare quelle relazioni fra tessuto adiposo, sistema immunitario e flogosi ora ampiamente riconosciute. Nel 1994 la scoperta della leptina, un ormone simile alle citochine con un'ampia gamma di funzioni biologiche, ha conferito agli adipociti la dignità di cellule endocrine¹⁰. Le adipochine sono molto diverse tra di loro, sia in termini di struttura proteica che di funzione.

Esse includono citochine classiche, fattori di crescita e fattori angiogenetici, proteine della fase acuta e della risposta allo stress, proteine della via alternativa del sistema del complemento, proteine dell'emostasi, della coagulazione e del tono vascolare. Molte adipochine intervengono, infine, nel bilancio energetico e nel metabolismo lipidico e glucidico¹¹.

Questa ampia gamma di fattori e segnali proteici ci lascia intendere quanto il tessuto adiposo sia organo complesso, altamente integrato nella fisiologia e nel metabolismo dei mammiferi, capace di stabilire nessi di comunicazione con altri tessuti e organi, non ultimi il sistema nervoso centrale, il fegato, il muscolo scheletrico e la corteccia surrenalica.

Leptina

Come si è detto, l'identificazione del gene della leptina e del suo recettore ha dato il via all'era endocrina dell'adipocita. I topi con la mutazione del gene per la leptina (ob/ob) o per il suo recettore (db/db) mostrano un'obesità massiva^{10,12}. Come nell'animale, anche nell'uomo il deficit congenito di leptina determina un'obesità grave, con alterata termogenesi e insulino-resistenza, sensibili al trattamento con leptina ricombinante¹³. Si tratta, peraltro, di una condizione molto rara; nell'obesità prevale un'aumentata concentrazione plasmatica di leptina, che correla con il peso corporeo e si

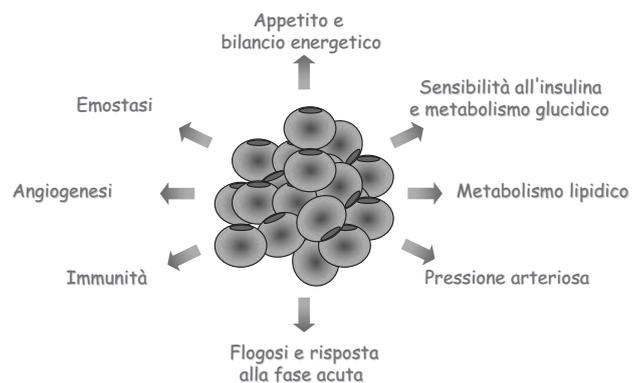


Figura 1. Ruolo funzionale delle adipochine.

associa ad una leptino-resistenza centrale. Oltre ad intervenire nella regolazione del peso corporeo, la leptina regola pubertà e riproduzione, funzioni placentari e fetali, risposta immunitaria e sensibilità all'insulina muscolare ed epatica¹⁴. In pazienti con lipoatrofia la mancanza di tessuto adiposo determina una severa ipo-leptinemia, che si associa a grave insulino-resistenza, steatosi epatica e dislipidemia. In questi pazienti il trattamento con leptina determina un netto miglioramento del metabolismo glucidico, della dislipidemia e dell'epatosteatosi. D'altro verso, la stessa iperleptinemia, propria della grande maggioranza degli obesi, sembra avere un ruolo proaterogeno contribuendo all'insulino-resistenza, alterando la funzione endoteliale, favorendo l'aggregazione piastrinica e la trombosi arteriosa¹⁵.

Adiponectina

L'adiponectina è prodotta dagli adipociti maturi e viene secreta nel torrente ematico, dove è dosabile a concentrazioni di 2-20 mg/l. Strutturalmente appartiene alla superfamiglia del collagene e si presenta in tre forme oligomeriche maggiori: un trimero a basso peso molecolare, un esamero con peso molecolare medio e un 12-18-mero ad alto peso molecolare. Sono stati identificati due recettori per l'adiponectina, uno (AdipoR1) è espresso nel muscolo, l'altro (AdipoR2) è espresso prevalentemente dal fegato; pertanto gli effetti biologici dell'adiponectina non dipendono solo dalla sua concentrazione in circolo, ma anche da attività ed espressione di specifici recettori tissutali¹⁶. Come già detto, l'adiponectina è espressa abbondantemente nell'adipocita, ma, diversamente da altre adipochine, i suoi livelli plasmatici sono ridotti nell'adiposità addominale; è verosimile che il tessuto adiposo viscerale produca un fattore inibente la sintesi di adiponectina, che alcuni identificano nel TNF- α . I livelli plasmatici di adiponectina, oltre che nell'obesità addominale, sono ridotti nel sesso maschile e nella donna in postmenopausa, nell'ipertensione arteriosa, nell'ipertrigliceridemia, nel diabete di tipo 2 e nella cardiopatia ischemica. L'adiponectina migliora la sensibilità all'insulina nel tessuto adiposo, nel muscolo e nel fegato; favorisce l'ossidazione dei lipidi; migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente; riduce l'espressione delle proteine di adesione; contrasta gli effetti negativi del TNF- α e delle lipoproteine a bassa densità ossidate sulla funzione endoteliale; inibisce la differenziazione dei monociti e la formazione di cellule schiumose; inibisce l'attività delle metalloproteasi di matrice, proteggendo la placca dalla rottura; ha anche azione antitrombotica riducendo l'aggregazione piastrinica e la formazione del trombo (Tabella 1). Per quanto gran parte di questi effetti sia frutto di studi *in vitro* o nell'animale, l'adiponectina mostra di possedere importanti proprietà antiaterogene, antidiabetiche e antinfiammatorie anche nell'uomo. I soggetti con elevati livelli plasmatici di adiponectina hanno un rischio significativamente ridotto di eventi cardiovascolari maggiori, anche dopo aggiustamento per colesterolo legato a lipoproteine a bassa e ad

Tabella 1. Effetti dell'adiponectina.

Migliora la sensibilità all'insulina nel fegato, muscolo e adipociti
Aumenta l'ossidazione dei lipidi nei tessuti favorendo la perdita di peso
Migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente
Riduce la produzione di radicali liberi dell'ossigeno
Ha un'azione antiflogistica: riduce l'espressione delle proteine di adesione, la produzione di TNF- α e contrasta gli effetti di TNF- α sulla funzione endoteliale
Inibisce la differenziazione di monociti in macrofagi e la produzione di cellule schiumose
Inibisce l'attività delle metalloproteasi di parete
Inibisce gli effetti delle LDL ossidate sulle cellule endoteliali

LDL = lipoproteine a bassa densità; TNF- α = fattore di necrosi tumorale- α .

alta densità, peso corporeo, diabete, e ipertensione arteriosa^{17,18}. Secondo alcuni autori, l'ipoadiponectinemia che caratterizza i soggetti con obesità addominale e sindrome metabolica sarebbe l'elemento chiave per giustificare il rischio cardiometabolico di questa situazione (Figura 2)¹⁷.

Visfatina

La visfatina, identica al *pre-B cell colony-enhancing factor* prodotto dal midollo osseo, dal fegato e dal muscolo, si è recentemente aggiunta alla lista dei fattori di derivazione adipocitaria¹⁹. Sembra essere specifica dei depositi adiposi addominali, infatti la sua concentrazione plasmatica correla con il grado di obesità addominale. La visfatina ha effetti simili a quelli dell'insulina; sembra attivare il recettore insulinico legandolo in un punto distinto da quello dell'insulina. Poiché i livelli di visfatina circolante sono significativamente minori della sua affinità per il recettore dell'insulina, è verosimile che la visfatina possa agire per via paracrina o autocrina, piuttosto che in modo endocrino. L'espressione

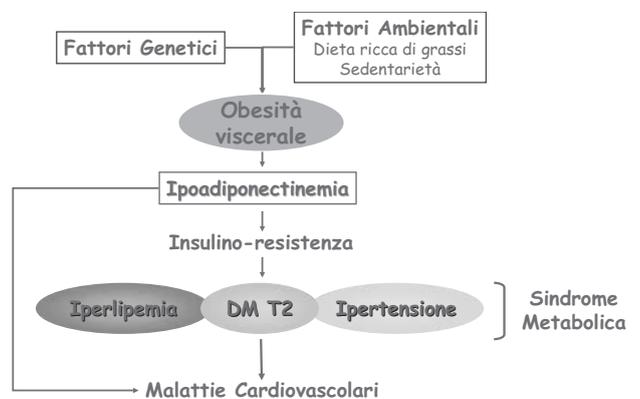


Figura 2. Adiponectina, obesità viscerale, insulino-resistenza, sindrome metabolica e malattie cardiovascolari. La riduzione dell'adiponectina, che si osserva nell'obesità viscerale, ha un importante ruolo causale nella genesi dell'insulino-resistenza, del diabete mellito di tipo 2 (DM T2) e della sindrome metabolica, favorendo così per via indiretta le complicanze cardiovascolari. Ridotti livelli di adiponectina sembrano avere anche un ruolo diretto nello sviluppo delle malattie cardiovascolari. Da Kadowaki et al.¹⁷, modificata.

del gene per la visfatina è modulata dalla flogosi e dalla sepsi, questa adipochina inibisce inoltre l'apoptosi dei neutrofili, il che implica azioni diverse dall'effetto insulino-mimetico.

Proteina legante il retinolo

La proteina legante il retinolo è una proteina specifica per il trasporto in circolo del retinolo (vitamina A) e mostra livelli plasmatici elevati in diversi modelli animali di obesità ed insulino-resistenza. Recentemente si è dimostrato che la proteina legante il retinolo costituisce un segnale adipocitario che può contribuire alla patogenesi del diabete mellito di tipo 2 dell'obeso; l'aumento della sua concentrazione plasmatica sembra indurre, infatti, l'espressione epatica di enzimi neogluco-genetici e contribuire all'insulino-resistenza nel muscolo scheletrico²⁰. Le osservazioni concernenti i suoi rapporti con l'obesità, più solide nell'animale da esperimento, sono tuttavia ancora controverse.

Angiotensinogeno/angiotensina II

Il tessuto adiposo è importante sede di produzione di angiotensinogeno e di angiotensina II. Livelli più elevati di mRNA per l'angiotensinogeno sono rilevabili nel tessuto adiposo di soggetti obesi in confronto a quello di soggetti normopeso, ed è rilevabile una correlazione positiva fra livelli plasmatici di angiotensinogeno e adiposità²¹. Si è dunque assunto che l'aumentata sintesi di angiotensinogeno e angiotensina II possa contribuire all'ipertensione che così frequentemente si associa all'obesità. Inoltre, l'angiotensina II sembra esercitare disparati effetti proinfiammatori nell'adipocita e stimolare lo stress ossidativo; questi effetti sono inibiti dal blocco del recettore 1 dell'angiotensina. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è ancora del tutto chiara. Tuttavia, gli effetti proinfiammatori cui si è fatto cenno ci aiutano a capire come il calo della produzione di angiotensina II, causato dal trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o il blocco del recettore AT₁, determini quella riduzione del tono flogistico che si osserva nella pratica²².

11β-idrossisteroide deidrogenasi

L'11β-idrossisteroide deidrogenasi (11β-HSD) è un enzima che amplifica l'azione locale dei glucocorticoidi, facilitando la conversione del cortisone inattivo a cortisolo. L'enzima è ben espresso nel tessuto adiposo umano, con attività maggiore nel tessuto omentale rispetto a quello sottocutaneo²³. L'iperattività di 11β-HSD, che si osserva nell'obesità umana, si associa all'espansione del tessuto adiposo viscerale dovuta ad ipertrofia adipocitaria. Questo potrebbe essere uno dei meccanismi di reclutamento di nuovi adipociti; l'enzima, infatti, stimola la differenziazione degli adipociti per attività paracrina del cortisolo. Elevati livelli di 11β-HSD determinano un aumento della concentrazione locale di cortisolo, che stimola la lipasi lipoproteica e la lipasi ormono-sensibile del tessuto adiposo con ri-

lascio di acidi grassi liberi, contribuendo in parte all'alterato profilo metabolico e dell'insulino-resistenza propri dell'obesità addominale²⁴.

Fattori protrombotici

L'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) inibisce la produzione di plasmina e ostacola gli eventi da essa mediati come fibrinolisi e degradazione della matrice extracellulare; elevati livelli plasmatici di PAI-1 sono da tempo un fattore riconosciuto di rischio trombotico. Sebbene il PAI-1 sia sintetizzato da vari stipiti cellulari, nell'obeso il tessuto adiposo è la maggiore sorgente di PAI-1 e i livelli circolanti di PAI-1 correlano con il grado di obesità addominale²⁵. A sua volta, PAI-1 sembra avere un ruolo nello sviluppo del tessuto adiposo; l'animale con deficit di PAI-1 ha una spesa energetica aumentata, è resistente all'obesità indotta da eccesso calorico, mostra di avere adipociti più piccoli, bassi livelli tissutali di trigliceridi e una migliore sensibilità all'insulina rispetto all'animale di controllo²⁶.

Mediatori della flogosi e fattori della fase acuta

Una svolta essenziale nella comprensione del ruolo dell'adipocita viscerale è stata determinata dal riconoscimento che il tessuto adiposo viscerale è la sede patogenetica di molti dei disordini correlati all'obesità e che l'eccesso di adiposità viscerale si associa ad uno stato flogistico di basso grado. Nel 1993, Hotamisligil et al.⁷ hanno dimostrato un'espressione aumentata di TNF-α nel tessuto adiposo dell'animale geneticamente obeso. L'idea che un fattore prodotto dal tessuto adiposo fosse coinvolto nella genesi dell'insulino-resistenza a quel tempo era rivoluzionaria. Da allora sono stati individuati molti altri fattori secreti dal tessuto adiposo come interleuchine (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), interferone-γ, fattori di crescita come il transforming growth factor-β e il fattore di crescita endoteliale vascolare, proteine chemiotattiche (fattore chemiotattico per i monociti-1) e fattori della cascata del complemento. I livelli circolanti di questi fattori aumentano con l'aumentare della massa adiposa, specie se addominale. Molti di questi fattori della flogosi sono prodotti, oltre che dagli adipociti, da macrofagi attivati residenti nel tessuto adiposo; la presenza di queste cellule infiammatorie è molto probabilmente determinata dal reclutamento di monociti circolanti ad opera di fattori chemiotattici prodotti da adipociti resi ipertrofici dall'eccesso calorico e perciò sofferenti. L'infiltrazione monocitaria nel tessuto adiposo amplifica il processo flogistico²⁷ (Figura 3).

Differenze fra tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo

Vi sono ormai numerose evidenze a sostegno che l'obesità centrale o viscerale, con deposito di grasso all'addome e al tronco, conferisca un rischio cardiovascolare nettamente maggiore rispetto all'adiposità peri-

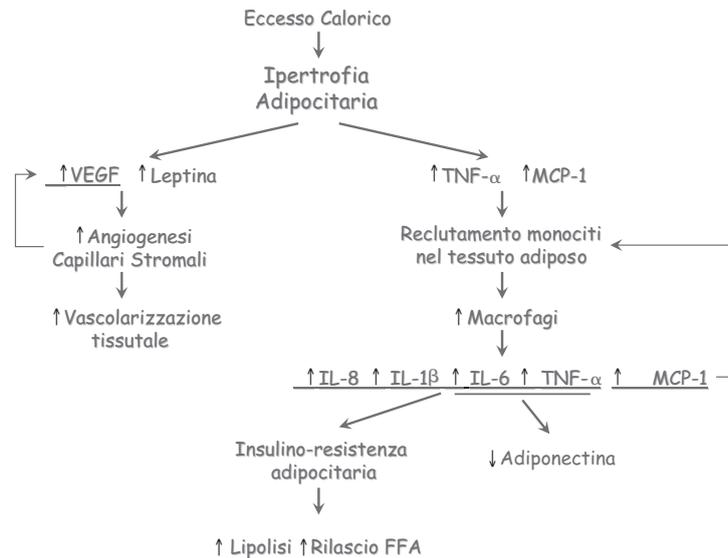


Figura 3. Fisiopatologia e produzione di adipochine nel tessuto adiposo dell'obeso. L'ipertrofia adipocitaria, che si verifica qualora l'apporto energetico superi la spesa, mette in moto una cascata flogistica, con amplificazione dei loop che coinvolgono il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e la produzione del fattore chemiotattico per i monociti (MCP-1). Le conseguenze sono una maggiore vascolarizzazione del tessuto adiposo con infiltrazione macrofagica, rilascio di citochine della flogosi, insulino-resistenza locale, accelerata lipolisi con rilascio di acidi grassi liberi (FFA), ridotta produzione di adiponectina e aumentata produzione adipocitaria di leptina. IL = interleuchina; TNF- α = fattore di necrosi tumorale- α .

ferica, ovvero al deposito adiposo sottocutaneo, specie se dei glutei e cosce. L'obesità viscerale, espressa da un elevato rapporto fra circonferenza dell'addome e circonferenza dei fianchi, è una delle maggiori determinanti del rischio cardiovascolare ed è indipendente dagli altri fattori di rischio maggiori²⁸. Le basi del diverso rischio cardiovascolare conferito dall'obesità viscerale sembrano andare oltre la cosiddetta "ipotesi portale", che identifica nel maggior flusso portale di acidi grassi liberi, propria dell'adiposità addominale, la causa dell'insulino-resistenza e delle alterazioni metaboliche responsabili del danno vascolare.

Pattern di espressione genetica diversi fra tessuto periferico sottocutaneo e viscerale sembrano essere infatti consistenti con una maggiore influenza proaterogena del secondo²⁹. Rispetto a colture di tessuto adiposo sottocutaneo, gli espianti di grasso viscerale producono più interleuchine proflogistiche (IL-6, IL-8), angiotensinogeno, PAI-1, TNF- α e fattori di crescita, specie il fattore di crescita endoteliale vascolare. Molti di questi fattori sono prodotti dalla frazione stromo-vascolare del tessuto adiposo e da macrofagi che infiltrano il tessuto adiposo degli obesi in numero nettamente maggiore rispetto ai soggetti normopeso. Oltre a determinare un ambiente proflogistico, i prodotti degli adipociti viscerali, diversamente da quelli del sottocute, hanno accesso diretto al fegato, magnificando così le conseguenze negative dovute all'eccesso di grasso viscerale.

Conclusioni

Negli ultimi anni sono stati individuati e caratterizzati un gran numero di prodotti del tessuto adiposo; molti di

questi sono determinanti per la comprensione dei rapporti esistenti fra obesità centrale, patologia cardiovascolare, dislipidemia, diabete di tipo 2 e flogosi sistemica. Si è anche definito il ruolo fondamentale del tessuto adiposo nella produzione di complessi segnali che regolano i rapporti fra gli organi che sono coinvolti nell'omeostasi energetica, la sensibilità all'insulina, il metabolismo lipidico e il sistema immunitario. È chiaro che l'alterata espressione e secrezione di adipochine, che si verifica nell'obesità, specie se addominale, determina importanti alterazioni circolatorie e metaboliche; dobbiamo tuttavia ancora individuare quali, fra la moltitudine dei prodotti e dei loro effetti, sono fisiologicamente più importanti e quali si possono prestare a modulazione farmacologica. In ogni caso, i progressi nella conoscenza della biologia dell'adipocita ci consentono di ampliare le funzioni attribuite al tessuto adiposo che, da mero deposito dell'eccesso di energia, assume la dignità di un organo multifunzionale, con un ruolo centrale nella genesi delle malattie cardiovascolari e della sindrome metabolica.

Riassunto

È ampiamente dimostrato che l'obesità centrale conferisce un maggiore rischio cardiometabolico rispetto all'obesità periferica. Sebbene i motivi che determinano questo diverso rischio non siano ancora del tutto definiti, i profili di espressione genetica e i prodotti secreti dal grasso viscerale si dimostrano più proaterogeni di quelli del grasso periferico sottocutaneo. Il tessuto adiposo, infatti, non è più considerato alla stregua di un semplice deposito di energia, ma un organo endocrino e secretorio, che, oltre ad acidi grassi e altri prodotti lipidici, rilascia un'ampia gamma di segnali e fattori proteici, chiamati adipochine. Questi fattori di derivazione adipocitaria e non adipocitaria includono

proteine, metaboliti e ormoni. In questo articolo vengono riportate alcune delle nuove acquisizioni nella conoscenza di quei fattori, che sembrano essere implicati nell'associazione fra obesità centrale, patologia cardiovascolare e comorbilità come sindrome metabolica, diabete di tipo 2 e flogosi sistemica.

Parole chiave: Adipochine; Adipocita; Obesità addominale; Tessuto adiposo.

Bibliografia

1. Cinti S. The adipose organ. Milano: Kurtis, 1999.
2. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 444-52.
3. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1145-58.
4. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 329-39.
5. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537-45.
6. Jernas M, Palming J, Sjöholm K, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006; 20: 1540-2.
7. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
8. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-30.
9. White RT, Damm D, Hancock N, et al. Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem* 1992; 267: 9210-3.
10. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
11. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-55.
12. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that the diabetic gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84: 491-5.
13. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity. T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction in human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110: 1093-103.
14. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-33.
15. Mertens I, Considine RV, Van der Planken M, Van Gaal LF. Hemostasis and fibrinolysis in non-diabetic overweight and obese men and women. Is there still a role for leptin? *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 477-84.
16. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 282-9.
17. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-92.
18. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-7.
19. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
20. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356-62.
21. Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev* 2003; 4: 43-55.
22. Ferder L, Inserra F, Martinez-Maldonado M. Inflammation and the metabolic syndrome: role of angiotensin II and oxidative stress. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 191-8.
23. Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M, Stewart PM. Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1999; 140: 3188-96.
24. Sukhija R, Kakar P, Metha V, Metha JL. Enhanced 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity, the metabolic syndrome, and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 544-8.
25. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
26. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes* 2004; 53: 336-46.
27. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006; 116: 33-5.
28. Yusuf F, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
29. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-49.