

# ORMONI GASTROINTESTINALI E ADIPOCITARI NELLA PATOGENESI DELL'OBESITÀ E DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

C.M. ROTELLA, F. CREMASCO, G. BARDINI, E. MANNUCCI

Insegnamento di Malattie Metaboliche e del Ricambio, Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze

**riassunto**

L'obesità è il risultato di uno squilibrio tra introito calorico e spesa energetica, e il tratto gastrointestinale con i vari ormoni secreti regola l'assunzione di alimenti. Il ghrelin, di prevalente origine gastrica, è un agonista del GH, ma stimola l'appetito presentando marcati picchi secretori pre-prandiali; risulta essere ridotto nei soggetti obesi rispetto ai soggetti magri; può anche regolare l'omeostasi glucidica, riducendo la secrezione insulinica inducendo effetti iperglicemici. Il GLP-1 è un peptide di origine intestinale caratterizzato da una bassa emivita (pochi minuti) per l'inattivazione di specifiche peptidasi tra cui la dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV); stimola la secrezione insulinica dopo il pasto e quindi il picco precoce di insulina post-prandiale; nei diabetici tipo 2 è stato dimostrato un deficit secretorio dopo il pasto, contribuendo all'iperglicemia dopo l'assunzione di alimenti. Inoltre, a livello ipotalamico induce sazietà. L'obesità, soprattutto di tipo viscerale (obesità androide), è il maggior fattore di rischio per l'insorgenza di diabete tipo 2 e il tessuto adiposo deve essere ormai considerato un organo endocrino. Tra i secreti prodotti, il TNF- $\alpha$  che ha azioni dirette sul recettore insulinico sviluppando insulino-resistenza (IR); la leptina, che è causa di obesità in modelli animali (topi ob/ob e ratti db/db), nell'uomo induce solo inibizione dell'appetito. La resistina possiede un ruolo di link tra obesità, IR e diabete in modelli animali, però con scarsi riflessi se trasposta nella patologia umana. Infine l'adiponectina che risulta essere ridotta in soggetti obesi, diabetici tipo 2 e in soggetti con cardiopatia ischemica: possiede infatti azioni antiaterogene bloccando nelle prime fasi la formazione della placca ateromasica sia *in vitro* sia *in vivo*.

Parole chiave. Obesità viscerale, iperglicemia, secrezione insulinica, appetito.

**summary**

*Gastrointestinal and adipocyte hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes mellitus. Obesity is the results of an impaired balance between caloric intake and energy expenditure, and the gastrointestinal tract play a pivotal role in food intake by several hormones secreted. Ghrelin is an hormone produced by the gastric wall, acting as a GH agonist, and enhancing the appetite with marked pre-meal secretory peaks; it is reduced in obese versus lean subjects; it regulates the glycaemic balance, reducing insulin secretion with hyperglycaemic effects. GLP-1 is an intestinal peptide, characterized by a few minutes half-life by the action of specific peptidase, such as dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV); it stimulates the early post-meal peak of insulin; in type 2 diabetes patients, it shows reduced secretory levels after meals, enhancing the hyperglycaemia after food intake. It shows satiety effects at hypothalamic levels. Obesity, visceral obesity in particular (android obesity) is the major risk factor for the development of type 2 diabetes, and the adipose tissue is a real endocrine organ. It produces several hormones, such as the TNF- $\alpha$  that acts on the insulin receptor directly, inducing insulin resistance (IR); leptin, that determines obesity in animal models (ob/ob mouse, and db/db rats), in man inhibits appetite only. Resistin shows a link for obesity, IR, and diabetes in animal models, but presents weak effects in humans. Adiponectin, is an adipocyte secreted peptide that is reduced in obese, type 2 diabetes patients, and in subjects with coronary heart disease: in fact, it shows actions against the rise of atherosclerosis, stopping the early development of atherosclerotic plaque in vitro, and in vivo experiments.*

Key words. Visceral obesity, hyperglycaemia, insulin secretion, appetite.

## Introduzione

L'obesità costituisce attualmente il più frequente disordine endocrino-metabolico nei Paesi industrializzati. Inoltre, essa presenta un'incidenza sempre maggiore

nei Paesi in via di sviluppo che tendono ad adottare stili di vita e abitudini di tipo occidentale. Considerata fino ad alcuni decenni fa come una patologia isolata, d'im-

patto più estetico che clinico e scarsamente compresa nella totalità delle sue numerose e gravi implicazioni patologiche, l'obesità ha assunto nei Paesi occidentali (Stati Uniti per primi) il ruolo di una vera e propria sindrome clinica con evoluzione di tipo epidemico. È ormai noto che l'obesità si associa frequentemente con molteplici turbe metaboliche, definendo cluster di aggregazione con alterazioni del metabolismo glicidico (alterata glicemia a digiuno, impaired fasting glucose, IFG; alterata tolleranza al glucosio, impaired glucose tolerance, IGT; diabete mellito tipo 2), lipidico (ipertrigliceridemia, bassi livelli plasmatici di colesterolo HDL, incremento nella produzione e nei livelli circolanti di lipoproteine LDL piccole e dense, fortemente aterogene), iperuricemia, ipertensione arteriosa, squilibri emocoagulativi con tendenza all'ipercoagulabilità e trombocitosi che complessivamente incrementano il rischio per patologie cardiovascolari di tipo ischemico. Oltre a ciò, l'obesità predispone per un aumentato rischio per patologie epatobiliari (steatosi, epatite, steatoepatite, calcolosi della colecisti), respiratorie (ipersonnia diurna, apnee notturne, insufficienza respiratoria nel quadro della sindrome di Pickwick), articolari (artrosi pluridistrettuali da sovraccarico sui grossi sistemi articolari dell'anca e del ginocchio), ginecologiche (ipo-amenorrea, sindrome dell'ovaio policistico per iperestrogenismo), andrologiche (ipogonadismo secondario) e neoplastiche (carcinomi dell'endometrio nel sesso femminile da prolungato iperestrogenismo, del colon-retto nel sesso maschile).

Dobbiamo pertanto inquadrare l'obesità e le molteplici alterazioni metaboliche, circolatorie ed emoreologiche come un *continuum* tale da configurare l'ormai nota sindrome metabolica: recentemente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ne ha delineato le principali caratteristiche clinico-patologiche. La sempre maggiore diffusione di uno stile di vita sedentario con diete ipercaloriche ricche di carboidrati semplici e grassi animali (con elevato contenuto di acidi grassi saturi, aterogeni) e un ridotto consumo di grassi vegetali (a maggior contenuto di acidi grassi mono e polinsaturi) hanno contribuito in modo determinante a uno squilibrio nella bilancia energetica individuale con un netto incremento degli introiti calorici a danno delle spese energetiche. La maggiore diffusione di obesità e diabete tipo 2 (che spesso è conseguente) in alcune popolazioni può essere spiegato almeno in parte dall'ipotesi del "thrifty genotype" (genotipo risparmiatore): una cronica carenza energetica ha selezionato determinati genotipi portati a un maggiore risparmio energetico onde permetterne la sopravvivenza; l'aumentata disponibilità di risorse caloriche individuali non si è associata a modificazioni genetiche del metabolismo

energetico con il mantenimento della tendenza al risparmio calorico rispetto al consumo. Individuare la causa, o meglio, le molteplici cause per l'insorgenza dell'obesità e del diabete tipo 2 è un compito estremamente complesso e destinato a essere riveduto periodicamente, come per esempio per il ruolo sempre maggiore che stanno assumendo gli ormoni gastrointestinali e il tessuto adiposo nella patogenesi del diabete tipo 2 e dell'obesità.

## Il tratto gastrointestinale e gli ormoni relativi

L'assunzione di cibo è una funzione vitale e il canale gastrointestinale è la porta d'ingresso per tutti i nutrienti, operando nella digestione degli alimenti e nella regolazione dell'assunzione di cibo. La regolazione dell'appetito e della sazietà da parte dell'apparato gastrointestinale è mediata sia attraverso segnali nervosi vagali che si proiettano ai centri del tronco encefalico e ipotalamici, sia mediante l'azione di specifici peptidi rilasciati nel torrente ematico e dotati di azioni centrali specifiche. I vari peptidi di origine gastrointestinale agiscono prevalentemente nella regolazione dell'appetito e della sazietà (tab. I), ma recentemente sono state individuate altre importanti azioni nella regolazione del metabolismo glicidico.

L'importanza del tratto gastroenterico nella produzione di molecole regolatrici dell'omeostasi glucidica fu ipotizzata per la prima volta agli inizi del novecento da Moore (1), il quale arguì che il duodeno liberasse un fattore stimolante per la secrezione pancreatica, tentando poi di trattare il diabete con la somministrazione parenterale di estratti di intestino. Successivamente venne introdotto da La Barre (2) il termine di "incretina" per indicare l'attività umorale intestinale che pote-

Tab. I. I peptidi gastroenterici che intervengono nella regolazione dell'assunzione di cibo

Stimolanti l'appetito	Inibitori dell'appetito
Ghrelin	Bombesina
	CCK
	Enterostatina
	GIP
	GLP-1
	GLP-2

va potenziare l'attività secretoria endocrina del pancreas. Con la messa a punto di test di dosaggio dell'insulina, venne dimostrato che l'azione del glucosio sulla secrezione insulinica non riflette completamente i livelli insulinemici raggiunti; infatti, la somministrazione endovenosa di glucosio determina una risposta plasmatica di insulina minore rispetto a quella indotta somministrando glucosio per via intraduodenale o per os. Alla fine degli anni sessanta venne definito "asse enteroinsulare" tutto il complesso di segnali alimentari, nervosi e ormonali prodotti dal canale gastroenterico e dalle cellule insulari pancreatiche secernenti insulina, glucagone, somatostatina e polipeptide pancreatico (PP).

### *Peptide gastrico inibitore (GIP)*

Prodotto e secreto da cellule ad attività endocrina del duodeno e dell'ileo prossimale dopo l'assunzione degli alimenti, stimola la secrezione insulinica pancreatica per via glucosio-dipendente esercitando un importante ruolo di controllo sull'omeostasi glucidica (3); venne inizialmente così definito per la sua potente azione di inibizione della secrezione gastrica acida e di pepsina. Successivi studi condotti negli anni Settanta, hanno permesso di evidenziare importanti effettiotropici sulla secrezione insulinica: allestendo preparazioni di GIP porcino purificate infuse per via endovenosa nell'uomo contemporaneamente all'assunzione di glucosio per os, si sono indotti incrementi dei livelli insulinemici maggiori rispetto a quelli ottenuti somministrando le identiche dosi di solo glucosio (4). La secrezione di GIP è glucosio-dipendente, infatti la somministrazione per via orale di pasti grassi non incrementa i livelli plasmatici di insulina se non con la somministrazione endovenosa di glucosio, evitando così inadeguate e inappropriate risposte secretorie di insulina a seguito dell'assunzione di pasti a elevato contenuto di grassi e con bassa quota di carboidrati. Caratteristica peculiare del GIP è di possedere una ridotta emivita plasmatica essendo suscettibile di degradazione enzimatica. Nel plasma, l'enzima dipeptidil-peptidasi IV (DPP IV) è probabilmente l'unico enzima che contribuisce in modo significativo alla degradazione del GIP, che ha un'emivita plasmatica di circa 7 minuti; l'azione degradativa enzimatica porta alla formazione di un piccolo peptide contenente l'estremità N-terminale, il GIP-(3-42) che differisce dalla molecola intatta GIP-(1-42) per l'assenza di effetti insulinotropi (5). Il GIP si comporta anche come un inibitore dell'assunzione di cibo, potenziando la sensazione di sazietà: ciò avviene verosimilmente attraverso un'azione di rallentamento dello svuotamento gastrico.

Recenti osservazioni hanno evidenziato una marcata

diminuzione nell'attività insulinotropica del GIP in pazienti con diabete mellito tipo 2 e, dato estremamente interessante, parenti di primo grado di soggetti con diabete tipo 2 presentano ridotte azioni tropiche sull'insulina da parte dell'ormone gastrointestinale, suggerendo, come per il fenomeno dell'insulino-resistenza, un possibile difetto genetico nell'attività del GIP (6). Altro dato interessante emerge dai dati recentemente pubblicati sulla funzionalità pancreatica e delle incretine GIP e GLP-1 (glucagon-like peptide 1), che in soggetti con diabete mellito tipo 1 in fase estremamente precoce, con positività per gli anticorpi anti-insulari, ma con normali livelli glicemici a digiuno, gli effetti insulinotropi del GIP risultano più bassi rispetto ai soggetti di controllo, evidenziando che la regolazione della secrezione insulinica è già compromessa nelle fasi più iniziali del diabete tipo 1 (7). Peraltro, l'osservazione che la secrezione di GIP risulta ridotta nel paziente con diabete tipo 1 era già emersa con le osservazioni compiute agli inizi degli anni Ottanta, dove la risposta secretoria di GIP in risposta all'assunzione di un pasto misto risultava significativamente ridotta in pazienti con diabete tipo 1 di recente diagnosi, rispetto ai controlli (8).

### *Colecistochinina (CCK)*

Tra i peptidi più importanti la CCK (colecistochinina) viene rilasciata nel torrente ematico dalle cellule I del duodeno e ileo dopo assunzione di alimenti, agendo poi su specifici recettori dei quali sono state individuate due diverse isoforme: CCK-A e CCK-B. Ricerche compiute nell'uomo hanno dimostrato che la CCK inibisce l'assunzione di cibo (9), pur richiedendo un pre-carico gastrico per ottenere un sufficiente effetto saziante. La somministrazione di anticorpi specifici anti-CCK e antagonisti dei recettori, incrementa l'assunzione di cibo, suggerendo all'ormone un importante effetto inibitorio sull'appetito (10). Vi sono pareri contrastanti riguardo il campo d'azione della colecistochinina, se prettamente periferico (ritardo dello svuotamento gastrico) o anche centrale: infatti recettori per la CCK sono stati individuati anche a livello del SNC, dove questo peptide ha un'azione di modulazione sulla sazietà e sull'ansia; attualmente degli agonisti recettoriali della CCK sono in corso di studio come possibili farmaci coadiuvanti il trattamento dell'obesità.

### *Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)*

È un peptide di 37 aminoacidi, originato dal proglucagone. Il GLP-1 viene sintetizzato e secreto da cellule endocrine (cellule L) di ileo, colon e retto sotto forma di peptide inattivo GLP-1 (1-37): nel plasma viene sot-

toposto a clivaggio per ottenere l'isoforma attiva GLP-1 (7-37) che successivamente viene tagliata all'estremo C-terminale e amidata per ottenere il GLP-1 (7-36) amide; pertanto, la maggiore quota di GLP-1 attivo circolante nel plasma è sotto forma di GLP-1 (7-36) amide. Un'importante caratteristica della molecola è la sua breve emivita: meno di 2 minuti, per azione di specifiche peptidasi, principalmente la dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV), localizzata ubiquitariamente a sede endoteliale: questa opera un clivaggio della molecola di GLP-1 attivo a livello del penultimo residuo di alanina ottenendo rapidamente nel plasma GLP-1 (9-36) amide, biologicamente inattivo, ma capace di legarsi al recettore del GLP-1 agendo come antagonista competitivo del GLP-1 *in vivo*. Il principale stimolo alla secrezione di GLP-1 è rappresentato dal pasto, in parallelo con la secrezione insulinica indotta dall'assunzione degli alimenti; questa importante caratteristica viene sfruttata nel campo della ricerca farmacologica avanzata per la messa a punto di molecole GLP-1-simili capaci di indurre una secrezione insulinica solo in dipendenza dei pasti. In particolare, è stato osservato un marcato incremento dei livelli circolanti di GLP-1 dopo l'assunzione di alimenti, e in particolare dei carboidrati. I principali fattori capaci di modulare la secrezione del GLP-1 sono riassunti nella tabella II. Il principale effetto biologico del GLP-1 è la stimolazione della secrezione insulinica indotta dal glucosio, per azione diretta sulle cellule  $\beta$  insulari; il GLP-1 è in larga misura responsabile del picco precoce della secrezione insulinica nelle fasi iniziali post-prandiali. Inoltre, dati sperimentali hanno evidenziato che il GLP-1 aumenta la sensibilità all'insulina per una duplice azione: epatica con inibizione della gluconeogenesi e adipocitaria per inibizione della lipolisi; oltre a ciò, l'ormone è stato dimostrato indurre un rallentamento dello svuotamento gastrico (ad alte dosi).

Tab. II. I principali fattori di regolazione della secrezione di GLP-1

Fattori stimolanti	Fattori inibenti
Acetilcolina (attraverso recettori muscarinici)	Somatostatina
GIP	Galanina
Insulina	Iperglicemia
Bombesina	-
CGRP	-
FFA circolanti	-

Il GLP-1 ha importanti ruoli come neuromediatore, regolando l'assunzione di cibo; esperimenti condotti in modelli animali hanno evidenziato che l'ormone, somministrato centralmente, è in grado di inibire l'assunzione di cibo. Questa attività è in parte legata a un gruppo di neuroni GLP-1-sensibili localizzati nel nucleo del tratto solitario, che inviano le proprie efferenze al nucleo paraventricolare dell'ipotalamo; in questa sede il GLP-1 interagisce con altri neuropeptidi come  $\alpha$ -MSH e NPY. Nell'uomo, il GLP-1 periferico inibisce l'assunzione di cibo a concentrazioni plasmatiche analoghe a quelle normalmente raggiunte nel periodo post-prandiale; è verosimile che gli incrementi dei livelli circolanti del peptide in fase post-prandiale costituiscono un segnale per indurre sazietà.

I livelli di GLP-1 basale e dopo stimolo non sembrano modificati nei pazienti obesi rispetto ai soggetti normopeso di controllo; sono stati descritti polimorfismi del gene del GLP-1, che però non si associano a obesità. Nei pazienti con diabete di tipo 2, invece, si è osservata una riduzione del GLP-1 attivo circolante dopo pasto standard (5) e dopo carico orale di glucosio (12). Questo fenomeno si osserva anche quando il carico orale di glucosio viene somministrato durante clamp euglicemico iperinsulinemico, e non è pertanto attribuibile a differenze in acuto nella glicemia o nell'insulinemia (12). L'osservazione che l'esposizione protratta ad alto glucosio aumenta l'espressione e l'attività della DPP-IV (che degrada il GLP-1) in cellule endoteliali *in vitro* (Pala et al., 2003) suggerisce che il deficit di GLP-1 nei pazienti diabetici di tipo 2 potrebbe almeno in parte dipendere dall'iperglicemia cronica. La ridotta risposta del GLP-1 al pasto può essere uno dei fattori determinanti il deficit di secrezione insulinica in fase postprandiale precoce; questa alterazione avrebbe quindi un ruolo rilevante nella patogenesi dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2. Occorre ricordare che metformina (11) e acarbose (cit.) sono in grado di aumentare i livelli circolanti di GLP-1 attivo nella terapia protratta; resta da determinare quanto tale effetto contribuisca alla loro azione terapeutica.

### Ghrelin

È un nuovo ormone polipeptidico secreto principalmente dalla parete gastrica anche se in quota minore dal rene, dalla placenta, dall'ipotalamo e dall'ipofisi. Deve il suo nome alla sua azione di stimolazione sulla secrezione dell'ormone della crescita: infatti, somministrato per via endovenosa, induce una secrezione di GH dose-dipendente, suggerendo un suo ruolo nella secrezione ipofisaria di GH. Tuttavia, recettori per il ghrelin sono stati identificati in neuroni del nucleo arcuato dell'ipotalamo implicati nel controllo del com-

portamento alimentare; inoltre, la somministrazione di ghrelin periferica e centrale in ratti determina un incremento dell'appetito (13), probabilmente antagonizzando la leptina attraverso l'attivazione della cascata di recettori ipotalamici NPY/Y1. Il ghrelin potrebbe avere un ruolo anche nella regolazione del metabolismo glucidico: nell'uomo questo ormone inibisce la secrezione insulinica e induce iperglicemia (14). La secrezione di ghrelin è stimolata dal digiuno e inibita dal pasto; presenta dei picchi secretori pre-prandiali che suggeriscono un possibile ruolo di iniziazione del pasto nell'uomo (15). Inoltre, il diverso bilancio energetico condiziona la risposta ormonale di ghrelin. Coppie di gemelli monozigoti sono state sottoposte per un periodo di circa 100 giorni a dieta ipercalorica rispetto a un altro gruppo costituito da gemelli monozigoti tenuto a un bilancio energetico negativo tramite regolare esercizio fisico: le variazioni di peso indotte si associavano a variazioni nei livelli di ghrelin, ove gli incrementi venivano osservati nei soggetti con calo ponderale e quindi bilancio energetico negativo (16). Nei soggetti obesi è stata osservata una marcata riduzione nei livelli circolanti dell'ormone rispetto ai controlli magri (17).

## Il tessuto adiposo e gli ormoni relativi

La sindrome metabolica viene identificata da un insieme di quadri patologici (obesità, alterazione del metabolismo glucidico e lipidico, ipertensione arteriosa) associati a una condizione di insulino-resistenza. In particolare, le osservazioni sperimentali portate avanti fino a ora evidenziano uno stretto legame tra la resistenza insulinica e l'obesità addominale, con distribuzione preferenziale del tessuto adiposo in sede periviscerale. Il grasso periviscerale presenta caratteristiche sostanzialmente differenti dal grasso sottocutaneo: una minore vascolarizzazione, una ridotta sensibilità insulinica per diminuita densità recettoriale, un'elevata sensibilità alle catecolamine e agli ormoni androgeni. Il tessuto adiposo sottocutaneo invece risulta maggiormente sensibile all'insulina e agli steroidi sessuali femminili (estrogeni e progesterone). L'aumento della quantità di tessuto adiposo viscerale è stato dimostrato essere associato a un aumento della lipolisi e conseguentemente a una maggiore immissione in circolo di acidi grassi non esterificati (FFA) che vengono successivamente ossidati a livello epatico e muscolare. L'eccesso di substrati energetici induce nell'apparato muscolare un consumo preferenziale di FFA in sostituzione del substrato energetico primario, cioè il glucosio: è la teoria del "furto del substrato" proposta negli anni Sessanta da Randle (18); l'eccesso di FFA ossidati

a livello epatico induce nel contempo un incremento nella gluconeogenesi, con sintesi e immissione in circolo di nuove molecole di glucosio. Si realizza così quella condizione di gluco- e lipotossicità alla base della resistenza insulinica: in queste condizioni, l'organismo cerca di compensare gli aumentati livelli circolanti di glucosio con un aumento dell'insulina pancreatica, ma persistendo nel tempo i fenomeni, i sistemi di compenso pancreatici divengono insufficienti a mantenere l'omeostasi glicemica. Si sviluppa così una progressiva ingravescente alterazione del metabolismo glucidico che da iniziali stati iperglicemici transitori, come l'alterata glicemia a digiuno (IFG) e l'intolleranza al glucosio (IGT), progredisce fino al diabete mellito tipo 2 conclamato.

L'importanza del tessuto adiposo nella patogenesi della sindrome metabolica si è arricchita nel tempo di sempre maggiore spessore grazie ai risultati delle ricerche condotte fino a oggi: questo tessuto infatti si è dimostrato essere attivamente coinvolto nella regolazione delle funzioni cellulari, attraverso un complesso network di segnali di tipo metabolico, endocrino, paracrina e autocrino con effetti su vari tessuti: ipotalamo, pancreas, fegato, tessuto muscolare scheletrico, reni, endotelio, sistema immunitario. La cellula adiposa, quindi, oltre al suo classico ruolo di deposito di lipidi e sostegno strutturale, si è dimostrata un vero e proprio organo endocrino capace di secernere tutta una serie di ormoni e proteine ("adipochine") in risposta a stimoli extracellulari specifici o a cambiamenti dello stato metabolico (19), come evidenziato nella figura 1. Vi sono inoltre indicazioni su una potenziale produzione di ossido nitrico (NO) da parte degli adipociti (20).

### Leptina

È stata identificata nel 1994, a seguito di una serie di osservazioni su modelli animali di obesità genetica,

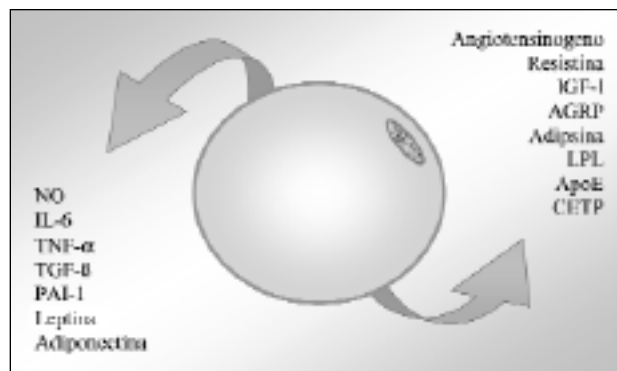


Fig. 1. Principali adipochine prodotte dalla cellula adiposa.

e sulle anomalie di un gene (denominato Ob) correlato allo sviluppo di obesità in questi modelli. Successivamente sia il gene Ob sia il suo omologo umano sono stati clonati e sequenziati, portando alla scoperta della proteina codificata, denominata leptina (21). Questa proteina viene secreta principalmente dagli adipociti bianchi, specialmente negli stadi più differenziati; si è ritrovata espressa però anche in altri tessuti quali il tessuto adiposo bruno, la placenta (dove agirebbe come sistema di segnalazione dello stato di nutrizione materna nei confronti del feto), le cellule del tratto gastrointestinale (con ruolo non ancora del tutto chiaro).

Il sistema nervoso centrale è il principale bersaglio dell'azione di questa proteina: a questo livello agisce in pratica come un "lipostato", segnalando al nucleo arcuato ipotalamico l'entità del contenuto lipidico del tessuto adiposo, in modo tale da mantenere costante l'adiposità corporea. In tal senso svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del comportamento alimentare tramite la modulazione di una rete di correlazioni a livello intra- ed extra-ipotalamico tra peptidi ad azione oressizzante (inibizione su neuropeptide Y, galanina, orexine, agouti-related peptide) e ad azione anoressizzante (stimolo su CRH, pro-opiomelanocortina,  $\alpha$ -MSH, CART), i cui recettori colocalizzano per la maggior parte con quelli della leptina. Alternativamente la leptina può agire sui centri di fame/sazietà in maniera indiretta, tramite la modulazione dell'attività di altri neurotrasmettitori come noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA (22, 23). Funzioni complementari ma altrettanto importanti sono: la regolazione della funzione neuroendocrina dell'asse ipotalamo-ipofisossurrene, in quanto i livelli di leptina sono correlati alla modulazione della secrezione dell'ACTH e del cortisolo; il ruolo di fattore "trofico" e induttore durante la maturazione del sistema riproduttivo (il deficit leptinico si associa a ipogonadismo in entrambi i sessi sia nei modelli animali che umani), come dimostrato anche dalle strette interrelazioni tra i suoi livelli e quelli dell'asse ipotalamo-ipofiso-ovarico, agendo in tal senso come elemento di connessione tra stato nutrizionale e funzione riproduttiva femminile. La leptina ha anche un effetto di stimolazione del dispendio energetico a riposo, mediato verosimilmente dall'interazione con i suoi recettori ipotalamici.

I livelli circolanti di leptina variano secondo pattern di pulsilità e con un ritmo circadiano, sono in valore assoluto direttamente proporzionali all'indice di massa corporea e all'adiposità totale corporea. La secrezione inoltre mostra un chiaro dimorfismo sessuale, con valori più alti nelle femmine rispetto ai maschi, e con variazioni significative durante le varie fasi del ciclo

mestruale (24); è inoltre influenzata dalle richieste energetiche, dall'introito calorico e in particolare dal contenuto di macronutrienti nella dieta: diminuisce infatti durante il digiuno e in corso di diete ipocaloriche, indipendentemente dalle variazioni del compartimento adiposo. Agenti che aumentano l'AMPc riducono la leptina sia *in vivo* sia *in vitro*. Perciò gli agonisti adrenergici che aumentano la lipolisi e riducono le riserve di grasso sembrano anche aumentare l'introduzione di cibo.

Un deficit di leptina o del suo recettore, per mutazioni puntiformi dei relativi geni, è alla base di alcuni modelli sperimentali di obesità (topo ob/ob per il deficit di ormonale; ratto fa/fa e topo db/db per il deficit del recettoriale). Simili deficit genetici sono stati descritti anche nell'uomo in casi di obesità grave associata a ipogonadismo con andamento familiare. Sono però casi eccezionali, in genere i soggetti obesi hanno livelli elevati di leptina circolante, correlata con la massa adiposa. È stato ipotizzato che i pazienti obesi siano leptino-resistenti (25, 26), ma non sono stati identificati i possibili meccanismi molecolari di tale resistenza. Più semplicemente, l'aumento di leptina nei soggetti obesi potrebbe essere interpretato come un tentativo di compenso insufficiente, volto a ridurre l'eccesso ponderale: in effetti la somministrazione di leptina esogena in pazienti obesi, iperleptinemici riduce il peso corporeo, pur senza normalizzarlo.

È stato osservato che nei soggetti obesi l'aumento della leptina correla con l'insulino-resistenza. Sulla base di queste osservazioni, è stato ipotizzato un possibile ruolo della leptina come modulatore della sensibilità all'insulina. Peraltro, i livelli di leptina circolante correlano con la massa adiposa totale, mentre l'insulino-resistenza con la massa adiposa viscerale. È verosimile che l'associazione tra iperleptinemia e resistenza insulinica sia dovuta al fatto che i soggetti con massa adiposa maggiore sono iperleptinemici e insulino-resistenti. Allo stato attuale delle conoscenze, non sembra che l'aumento della leptina circolante nei soggetti obesi abbia un ruolo rilevante nella patogenesi della resistenza insulinica e del diabete.

### Resistina

È un polipeptide di recente scoperta (27), individuato nell'ambito di una linea di ricerca incentrata sui recettori nucleari PPAR- $\gamma$  e sull'effetto dei tiazolidinedioni come PPAR- $\gamma$  agonisti sulla differenziazione degli adipociti e sull'espressione di fattori collegati con la sensibilità insulinica. Questo polipeptide viene espresso durante i processi di adipogenesi, ed è rappresentato esclusivamente nel tessuto adiposo bianco. Osservazioni su modelli animali di obesità genetica e insulino-

resistenza (topi ob/ob e db/db) e topi DIO (diet induced obesity), hanno evidenziato un aumento dei livelli circolanti di resistina, suggerendo che questo aumento possa contribuire alla resistenza insulinica e all'iper-glicemia. Infatti, la somministrazione di anticorpi anti-resistina in questi animali ha parzialmente corretto i livelli glicemici e aumentato la sensibilità all'insulina esogena; inoltre, la somministrazione acuta di resistina ricombinante in topi sani induce una compromissione della tolleranza glucidica. I tiazolidinedioni (in particolare il rosiglitazone) hanno dimostrato nei modelli murini di ridurre significativamente l'espressione genica e la secrezione di resistina (28). Le osservazioni sull'uomo hanno però dato risultati discordanti rispetto al modello animale: la sequenza aminoacidica della proteina corrisponde solo per il 59% a quella murina, e l'espressione del gene nel tessuto adiposo umano è molto minore rispetto a quanto osservato nel tessuto adiposo di topo. Recenti osservazioni su campioni biopsici di tessuto adiposo omentale e sottocutaneo umani hanno evidenziato nel grasso viscerale un'espressione dell'mRNA per la resistina maggiore del 418% rispetto al sottocutaneo (29). Inoltre, nelle colture di adipociti 3T3-L1 i livelli di mRNA risultano essere molto bassi e l'aggiunta di insulina riduce l'espressione di mRNA per la resistina, suggerendo un ruolo importante nello sviluppo della insulino-resistenza (30). L'espressione genica della resistina a livello del tessuto adiposo e muscolare umano è stata successivamente indagata in soggetti obesi con normale sensibilità insulinica, insulino-resistenza, e con diabete di tipo 2: i risultati della ricerca non hanno però evidenziato una correlazione diretta tra l'espressione di resistina e il grado di resistenza insulinica misurata mediante clamp euglicemico-iperinsulinemico (31). Questi dati portano alla conclusione che la stretta correlazione tra espressione di resistina nel tessuto adiposo, obesità, resistenza insulinica e diabete di tipo 2 osservata nel modello animale non può essere allo stato attuale rapportata al modello umano. Va inoltre considerata la difficoltà nel dosaggio della resistina circolante che ostacola le indagini sperimentali, rendendo comunque difficile trarre al momento attuale delle conclusioni definitive sulla rilevanza di questo sistema.

### **Adipsina**

È una serino-proteasi, strutturalmente analoga al fattore D della via alternativa del complemento, originariamente descritta in linee adipocitarie 3T3-L1. Osservazioni su topi obesi hanno evidenziato una marcata downregulation nella sua espressione, probabilmente in relazione agli elevati livelli di insulina e glucocorticoidi, portando all'iniziale ipotesi che potesse svol-

gere un ruolo come segnale lipostatico (32-34). Questa down-regulation nell'espressione dell'adipsina non è stata comunque dimostrata nell'obesità umana, rendendo almeno per il momento controverso il ruolo dell'adipsina come molecola-segnaletto nel bilancio energetico; ulteriori ricerche saranno dunque necessarie per determinare le funzioni primarie e la regolazione della via alternativa del complemento nel tessuto adiposo.

### **Acylation-stimulating protein (ASP)**

È un prodotto di clivaggio del fattore C3a della via alternativa del complemento, e pertanto in tal senso collegata all'adipsina. Prodotta da preadipociti, fibroblasti, ma soprattutto dagli adipociti maturi, stimola la produzione di trigliceridi in risposta a un pasto ricco di lipidi con un effetto maggiore rispetto all'insulina, mostrando rispetto a essa un effetto additivo (35). È stato così proposto un suo coinvolgimento nell'uptake e nella esterificazione dei FFA nella produzione dei trigliceridi, e un effetto facilitatorio sullo storage postprandiale degli acidi grassi (36). Nel modello di obesità umana i livelli di ASP tendono a essere diminuiti, con un effetto di limitazione nei processi di esterificazione degli acidi grassi, e quindi della produzione di trigliceridi (37). Ulteriori studi saranno comunque necessari per chiarire l'esatto meccanismo di azione di questa proteina, così come il suo ruolo nel metabolismo lipidico.

### **Agouti related peptide (AGRP)**

Le osservazioni sperimentali sui modelli genetici di obesità hanno confermato la presenza dei recettori per AGRP a livello ipotalamico, dove si esercita l'integrazione tra i vari neuropeptidi coinvolti nella regolazione dell'appetito e della sazietà: a questo livello AGRP è co-secreto con NPY dai neuroni del nucleo arcuato, con terminazioni al nucleo paraventricolare dove AGRP si comporta come antagonista recettoriale per la melanocortina: l'azione di inibizione sulla melanocortina, sinergicamente con NPY, provoca un aumento dell'introito di cibo e quindi l'incremento ponderale (38). Questa particolare proteina è risultata espressa anche negli adipociti, ipotizzandosi un suo ruolo nella genesi dell'obesità e della resistenza insulinica attraverso l'incremento delle concentrazioni intracellulari di  $Ca^{++}$ : il conseguente stimolo sulla lipogenesi e l'inibizione della lipolisi condurrebbero ad accumulo intra-adipocitario di lipidi e graduale tendenza all'incremento ponderale (39).

### **Adiponectina (AdipoQ, Acrp30, apM1)**

È una proteina plasmatica di 30 KD, descritta per la prima volta da Scherer e coll. nel 1995 (40), e succes-

sivamente da Herding e Maeda nel 1996 (41, 42). Viene prodotta in maniera specifica dagli adipociti bianchi, ed è presente nel circolo sanguigno in concentrazione relativamente abbondante (approssimativamente lo 0,01-0,05% delle proteine plasmatiche totali). In circolo, si trovano varie forme di adiponectina: oltre alla molecola completa, anche delle forme brevi, con la sola porzione globulare (adiponectina globulare), che potrebbero avere attività biologica diversa da quella della molecola intera. Inoltre, la maggior parte dell'adiponectina circolante (globulare o completa) è aggregata in complessi di 3, 6 o 12 molecole, con funzioni biologiche verosimilmente differenziate (43).

Non sono state rilevate significative variazioni circadiane nei livelli circolanti di adipoQ, suggerendo che il suo rilascio dagli adipociti non venga regolato acutamente, ma sia legato a cambiamenti metabolici a lungo termine. I risultati delle osservazioni sperimentali suggeriscono vari possibili fattori di regolazione della produzione della proteina.

I livelli circolanti di adiponectina sono significativamente più elevati nelle donne in età fertile dopo aggiustamento per massa adiposa. Tale differenza è attribuibile in larga misura a una maggior presenza, nel sesso femminile, di complessi ad alto peso molecolare (44) e potrebbe essere correlata alla minor incidenza di aterosclerosi nelle donne (45, 46). La differenza tra i sessi nelle concentrazioni circolanti di adiponectina potrebbe essere spiegata da un effetto inibitorio degli androgeni sulla secrezione dell'ormone. Altri fattori capaci di inibire la secrezione di adiponectina sono insulina, glucocorticoidi, TNF- $\alpha$  e catecolamine (47-49).

L'adiponectina esplica i propri effetti biologici legandosi a specifici recettori di membrana, recentemente clonati e caratterizzati. Esistono due tipi di recettori per l'adiponectina: i recettori di tipo 1 sembrano avere maggior affinità per la forma completa della molecola, e quelli di tipo 2 per la forma globulare. La distribuzione dei due recettori suggerisce che il recettore di tipo 2 abbia una maggior importanza nella genesi delle azioni metaboliche dell'adiponectina, ma ciò necessita di ulteriori conferme sperimentali (50, 51).

La ricerca in campo cardiovascolare ha messo in evidenza una serie di effetti dell'adipoQ che le conferiscono una peculiare proprietà antiaterogena: infatti ha dimostrato di inibire in maniera dose-dipendente la sintesi TNF- $\alpha$ -indotta delle molecole di adesione VCAM-1, ICAM-1, E-selectina di monociti e macrofagi in colture di cellule endoteliali aortiche umane (52); si accumula a livello della parete arteriosa nei punti sottoposti a noxa patogena, deprimendo la risposta infiammatoria endoteliale e l'evoluzione della placca

ateromasica (53); inibisce l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali e la trasformazione dei macrofagi in foam-cell, riducendo la loro concentrazione intracellulare di colesterolo esterificato (54). In effetti, livelli ridotti di adiponectina si associano a vari fattori di rischio cardiovascolare, quali l'adiposità viscerale (55), l'ipertrigliceridemia, il basso HDL-colesterolo e l'aumento delle LDL piccole e dense (56, 57). Studi su topi adiponectino-deficienti hanno rivelato che i topi omozigoti sono moderatamente insulino-resistenti e mostrano lievi alterazioni della tolleranza glucidica, ma presentano una formazione neointimale doppia in risposta al danno endoteliale, se confrontati con soggetti di controllo (59).

È stato ipotizzato che l'adiponectina sia implicata nella patogenesi dell'insulino-resistenza tipica della sindrome metabolica (60). Osservazioni su topi knockout per l'adipoQ evidenziano come il deficit della proteina si associ all'insorgenza di resistenza insulinica (61), a un rallentamento della clearance dei FFA plasmatici, a una diminuzione dell'espressione muscolare della FATP-1 (fatty acid transport protein-1), un aumento dell'espressione adipocitaria e dei livelli plasmatici di TNF- $\alpha$  (62). Inoltre, il trattamento di colture epatocitarie con adipoQ e la sua infusione intraperitoneale in topi sottoposti a clamp euglicemico iperinsulinemico hanno dimostrato una peculiare attività insulino-sensibilizzante (63, 64). I livelli plasmatici di adiponectina a digiuno, sia nel modello animale che nell'uomo, sono risultati direttamente proporzionali al grado di fosforilazione del recettore insulinico a livello muscolare. In tale senso è stata osservata un'azione di inibizione sulla produzione epatica di glucosio insulino-mediata in fase post-assorbitiva e sull'incremento postprandiale degli FFA stimolandone l'utilizzo muscolare e diminuendo quindi il contenuto intramiocitario e intraepatico di trigliceridi. Indagini effettuate su topi obesi e con lipotrofia, entrambi insulino-resistenti e adiponectino-deficienti, confermano come la somministrazione di adipoQ reverta la resistenza insulinica aumentando il dispendio energetico muscolare tramite lo stimolo sul trasporto e l'ossidazione degli FFA a livello muscolare, attraverso l'attivazione della AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) (65-68). L'insieme dei dati sperimentali disponibili, quindi, suggerisce che l'adiponectina possa aumentare la sensibilità insulinica a livello sia muscolare sia epatico. La riduzione dell'adiponectina circolante associata all'obesità potrebbe quindi contribuire alla patogenesi dell'insulino-resistenza correlata all'adiposità viscerale.

Anche le osservazioni sull'uomo sono in armonia con le conclusioni nel modello *in vitro* e animale: soggetti con obesità, diabete e patologia cardiovascolare

mostrano bassi livelli di adiponectina (69, 70). Soggetti obesi non diabetici presentano livelli più bassi di adiponectina rispetto ai controlli magri; a loro volta i diabetici di tipo 2 presentano livelli minori ai controlli magri, così come i diabetici di tipo 2 con cardiopatia ischemica risultano avere livelli ancora più bassi della proteina rispetto ai diabetici di tipo 2 non cardiopatici (58). I soggetti obesi presentano livelli di adiponectina significativamente più bassi rispetto a quelli normopeso (59, 78, 79, 82) e la riduzione ponderale si associa a un incremento dell'adiponectinemia (83).

L'apparente contrasto tra l'aumento di tessuto adiposo e la diminuzione dei livelli di adiponectina riscontrato nei soggetti obesi, potrebbe trovare una spiegazione nella compartecipazione del feedback inibitorio sulla produzione della proteina da parte degli elevati livelli insulinemici, oppure di altri fattori autocrini o paracrini (come TNF- $\alpha$  e glicocorticoidi) prodotti del tessuto adiposo stesso.

Questi risultati hanno quindi acceso l'interesse sulle possibili implicazioni che legano le variazioni dei livelli plasmatici di adipoQ, l'insorgenza e lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2 nell'uomo. Nell'uomo, il diabete di tipo 2 si associa a riduzione dei livelli di adiponectina, anche a parità di massa adiposa (59, 81, 82). Questo fenomeno non è attribuibile all'iperglicemia; infatti, nel diabete di tipo 1 l'adiponectina circolante è aumentata rispetto ai controlli (96-98). È stata inoltre osservata una correlazione inversa, nell'uomo, tra livelli di adiponectina circolante e sensibilità insulinica misurata con clamp euglicemico iperinsulinemico (82).

La forte relazione tra i livelli di adipoQ e insulino-resistenza ha trovato ulteriori conferme dai dati sul trattamento con i tiazolidinedioni (TZDs), sia nel modello animale che umano. L'effetto insulino-sensibilizzante dei tiazolidinedioni, una nuova classe di farmaci anti-diabetici agonisti dei PPAR- $\gamma$ , è legata anche a uno specifico effetto di stimolo sulla increzione di questo ormone da parte degli adipociti attraverso l'annullamento dell'effetto inibitorio del TNF- $\alpha$  sulla produzione di adipoQ (84-89). Il trattamento cronico di topi db/db con dei PPAR- $\gamma$  agonisti ha inoltre dimostrato un effetto stimolatorio sulla produzione di adiponectina che è risultata maggiore del triplo: in ragione di tale effetto, l'impiego dei tiazolidinedioni si è dimostrato essere associato a un aumento del contenuto dei trigliceridi nel tessuto adiposo bianco, con diminuzione del contenuto lipidico epatico e intramiocitario (85).

Sebbene questi studi sia epidemiologici sia sperimentali suggeriscano un ruolo della proteina nella patogenesi della resistenza insulinica legata all'obesità e al diabete di tipo 2, non è ancora stato chiarito se i diminuiti livelli adipoQ siano la causa o l'effetto di uno srego-

lato stato metabolico. Risultati interessanti provengono dalle indagini in campo genetico, che hanno portato alla scoperta di polimorfismi a singolo nucleotide, mutazioni rare (non synonymous, missense) a carico degli esoni 2 e 3 del gene APM1 che codifica per l'adiponectina, in soggetti di razza caucasica e asiatici che presentano uno o più degli aspetti tipici della sindrome plurimetabolica: obesità, diabete di tipo 2, ipertensione, dislipidemia, aterosclerosi. I dati dei vari studi suggeriscono un notevole contributo di queste specifiche alterazioni alla suscettibilità genetica nei confronti di queste specifiche alterazioni metaboliche nelle popolazioni studiate (90-95).

#### *Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )*

È una citochina primitivamente identificata come prodotto di secrezione delle cellule del sistema immunitario (macrofagi attivati), implicata nei processi infiammatori cronici e tumorali: con la scoperta delle sue proprietà di indurre decremento ponderale nei processi di dimagrimento patologico l'interesse della ricerca si è focalizzato sui suoi effetti biologici nei confronti del tessuto adiposo, dimostrando l'espressione del suo mRNA nel tessuto adiposo di animali e soggetti umani obesi; inoltre, si presenta in concentrazione maggiore nel tessuto sottocutaneo rispetto a quello viscerale, ed è stata dimostrata una correlazione diretta tra l'espressione di TNF- $\alpha$ , adiposità totale, iperinsulinemia a digiuno e livelli di trigliceridi (99-101). Nei confronti del tessuto adiposo il TNF- $\alpha$  ha dimostrato dei pronunciati effetti catabolici: inibisce la differenziazione degli adipociti tramite la down-regulation dell'espressione di importanti fattori trascrizionali come PPAR- $\gamma$  e C/EBP $\alpha$ ; inibisce inoltre la produzione di adiponectina da parte degli adipociti maturi sempre con un'azione di down-regulation genica; sopprime l'attività della LPL a livello trascrizionale e di attività della proteina, sia *in vitro* sia *in vivo*. Il contributo del TNF- $\alpha$  nello sviluppo della resistenza insulinica legata all'obesità è riconducibile a una interferenza diretta nella cascata di segnale insulinico: provoca, infatti, la fosforilazione dell'insulin receptor substrate-1 (IRS-1), inibendo in tal modo la tirosino-kinasi del recettore insulinico (102). Può causare insulino-resistenza anche indirettamente tramite la stimolazione della lipolisi e l'aumento dei livelli plasmatici di NEFA, anche se i dati a questo proposito non sono univoci: soggetti con obesità viscerale presentano livelli di NEFA solo moderatamente aumentati, e l'infusione di NEFA in soggetti volontari sani ha dimostrato effetti modesti sulla sensibilità insulinica. Rispetto ai modelli animali di obesità, in cui il tessuto adiposo presenta una iper-espressione dell'mRNA per il TNF- $\alpha$ , che risulta elevato sia localmente sia a livello

sistemico rispetto ai controlli magri, le osservazioni sul modello umano hanno dato tuttavia risultati più controversi, e il ruolo del TNF- $\alpha$  nella patogenesi dell'insulino-resistenza dell'intero organismo risulta essere meno chiara: nonostante la sua influenza sul metabolismo glucidico e lipidico evidenziata negli adipociti umani in coltura, i livelli plasmatici della citochina sono forse troppo bassi per avere una vera funzione endocrina. Nell'obesità umana esiste una forte correlazione tra i livelli di mRNA per il TNF- $\alpha$  nel tessuto adiposo e i livelli insulinemici, con riduzione di entrambi in seguito al calo ponderale. Tuttavia la comparazione dell'espressione dell'mRNA nel tessuto adiposo sottocutaneo in soggetti magri, obesi non diabetici e con diabete di tipo 2 ha evidenziato livelli sostanzialmente simili, che non correlavano con la sensibilità insulinica misurata tramite clamp euglicemico iperinsulinemico (103).

I dati contrastanti riguardanti il rapporto tra TNF- $\alpha$ , obesità e IR potrebbero essere legati alla differente espressione della citochina o del suo recettore nei diversi depositi di tessuto adiposo, ipotesi che però resta ancora da confermare (104). La ricerca inerente gli effetti del TNF- $\alpha$  sul tessuto muscolare ha ugualmente dato risultati controversi: studi eseguiti su mioblasti L6 indicano come l'uptake di glucosio insulino-dipendente e insulino-indipendente non sia influenzato dai livelli di TNF- $\alpha$ . D'altra parte in uno studio su miociti in coltura il trattamento in acuto e in cronico con TNF- $\alpha$  ha mostrato un effetto di up-regulation nell'uptake del glucosio, e una inibizione della glicogenosintetasi: questo effetto potrebbe avere una finalità compensatoria al ridotto uptake di glucosio insulino-mediato presente nei soggetti diabetici. Quindi è probabile che il TNF- $\alpha$ , più che essere un fattore endocrino adipocitario capace di indurre insulino-resistenza, agisca come un fattore autocrino/paracrino, che localmente a livello del tessuto adiposo modula la secrezione di altri fattori, metabolici o endocrini (quali per esempio la resistina o l'adiponectina), che a loro volta modificano la sensibilità epatica e muscolare all'insulina.

### *Interleuchina-6 (IL-6)*

Proteina secreta sia da cellule immunocompetenti, sia da altri tipi cellulari, possiede effetti pleiotropici su tutta una varietà di tessuti, stimola la produzione delle proteine di fase acuta, stimola l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisario e la termogenesi, inibisce nel tessuto adiposo l'attività della LPL (effetto documentato nei processi di cachessia neoplastica e nei dimagrimenti patologici). A sua volta il tessuto adiposo rende conto di più di 1/3 dei livelli circolanti di IL-6, con una produzione direttamente correlata all'indice di massa corporea, e presente nel-

l'adipe viscerale in quantità tripla rispetto al sottocutaneo (105, 106). La produzione adipocitaria di IL-6 è sottoposta all'azione di vari fattori di regolazione, tra cui: il TNF- $\alpha$  (potente azione stimolante), i glucocorticoidi (azione inibitoria), le catecolamine (azione stimolante tramite i recettori  $\beta_3$ ). Nella compagine del tessuto adiposo gli adipociti sono responsabili però solo del 10% della secrezione di IL-6, la restante quota proviene da cellule immunocompetenti, fibroblasti, cellule vascolostromali, cellule endoteliali, miociti. Nei soggetti obesi il tessuto adiposo si è rivelato in particolare una importante fonte di IL-6, contribuendo alle alterazioni del metabolismo lipidico tipiche di questi soggetti: è stato, infatti, dimostrato che l'aumentato afflusso di IL-6 al fegato attraverso il circolo portale si associa a un'aumentata produzione epatica di trigliceridi (107).

### *Angiotensinogeno*

Substrato della renina nel sistema renina-angiotensina, è prodotto principalmente a livello epatico, ma anche in diversi altri tessuti, tra cui quello adiposo; il tessuto adiposo non solo produce angiotensinogeno, ma possiede anche gli enzimi necessari per convertirlo ad angiotensina II (108). Sembra che la forma attiva possa influenzare la differenziazione degli adipociti per interazione con i recettori dell'angiotensina II, aumentando la produzione di prostaciline. Nei roditori così come nei soggetti obesi la produzione di angiotensinogeno risulta aumentata e, in contrasto con l'espressione nel fegato, è regolato dallo stato nutrizionale diminuendo durante il digiuno protratto e aumentando nuovamente con la rialimentazione (109). Il digiuno riduce l'espressione di mRNA e la ripresa nell'assunzione di alimenti la potenzia. Queste variazioni dell'espressione genica vanno in parallelo con la secrezione di angiotensinogeno da parte degli adipociti. Frederich e coll. hanno ipotizzato che queste alterazioni nell'espressione dell'angiotensinogeno nel tessuto adiposo possano spiegare l'ipertensione associata all'obesità e l'effetto ipotensivante della restrizione calorica. L'espressione di angiotensinogeno risulta maggiormente rappresentata nel tessuto adiposo viscerale omentale rispetto a quello sottocutaneo, e per entrambe le quote viscerale e sottocutaneo è stata dimostrata una correlazione con il WHR. Il suo ruolo nell'insorgenza della resistenza insulinica potrebbe essere legato alla regolazione dell'entità di tessuto adiposo in relazione allo stato nutrizionale, tramite la modulazione sulla differenziazione dei preadipociti e sulle dimensioni delle cellule adipose; questo grazie alla sua influenza sulla disponibilità di substrati (tramite la riesterificazione degli acidi grassi) e alla regolazione del flusso sanguigno al tessuto adiposo (110).

### *Inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno (PAI-1)*

È il principale regolatore del sistema fibrinolitico endogeno, e gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo delle complicanze tromboemboliche, risultando in tal senso un chiaro elemento di collegamento tra obesità e malattia cardiovascolare. Le osservazioni su soggetti obesi hanno confermato una produzione, da parte del tessuto adiposo, di PAI-1 ed è stata dimostrata una correlazione tra la distribuzione di tipo viscerale ("androide") dell'adiposità sia nei maschi sia nelle femmine e un aumento dei livelli PAI-1, anche se non è emerso un chiaro ruolo patogenetico di questa proteina nello sviluppo dell'obesità e del diabete di tipo 2 (111-113).

### Conclusioni

L'incremento ponderale che si osserva nell'obesità è legato a uno squilibrio tra introito calorico e dispendio energetico protratto nel tempo. Alla base dell'obesità, quindi, può essere sia un incremento dell'introito calorico (per alterazione dei meccanismi deputati alla regolazione dell'assunzione di cibo), sia una riduzione del dispendio energetico (per insufficiente esercizio fisico e/o ridotto consumo di energia spesa per l'esercizio svolto). Le alterazioni dell'assunzione di cibo vengono tradizionalmente attribuite a disfunzioni primitive di centri del sistema nervoso centrale deputati a questa funzione. La ricerca degli ultimi anni ha però evidenziato che vari sistemi endocrini modulano l'attività dei centri nervosi che regolano fame e sazietà; in particolare, ormoni adipocitari (come la leptina) o gastrointestinali (come GLP-1, GIP o colecistochinina), secreti in periferia e attivi centralmente, hanno un ruolo fisiologico rilevante nella modulazione dell'assunzione di alimenti. Resta ancora da determinare se disfunzioni di questi sistemi partecipino effettivamente in misura importante alla patogenesi dell'obesità. Per quanto riguarda il dispendio energetico, esso avviene soprattutto a livello del tessuto muscolare scheletrico e il tessuto adiposo vi partecipa in misura marginale; peraltro, alcuni ormoni adipocitari, come la leptina, potrebbero contribuire alla modulazione del dispendio energetico in maniera indiretta, attraverso un'azione su centri ipotalamici che regolano il tono simpatoadrenergico. Per quanto riguarda la patogenesi del diabete di tipo 2, esso viene tradizionalmente considerato il risultato di una ridotta sensibilità insulinica (insulino-resistenza) epatica e muscolare associata a una riduzione della funzione beta cellulare (114). Osservazioni

compiute nel corso degli anni hanno mostrato che la disfunzione beta-cellulare e l'insulino-resistenza epatica e muscolare sono soltanto in parte primitive, e in parte invece sono da considerare l'effetto della glucotossicità e lipotossicità conseguenti a un più ampio *derangement* metabolico.

D'altro canto, la presenza di un'associazione, nella popolazione generale, tra obesità viscerale e insulino-resistenza suggerisce una partecipazione rilevante del tessuto adiposo, che pure ha un ruolo marginale nell'utilizzazione del glucosio, alla patogenesi della resistenza insulinica. Gli ormoni adipocitari rappresentano probabilmente il collegamento tra eccesso di adipe viscerale e insulino-resistenza, che contribuisce in maniera fondamentale alla patogenesi del diabete di tipo 2. D'altro canto, alterazioni primitive o secondarie all'iperglicemia di sistemi endocrini gastrointestinali (GLP-1, GIP ecc.) danno verosimilmente un contributo importante alla patogenesi della ridotta secrezione insulinica in fase post-prandiale precoce.

Il triumvirato di beta cellula, fegato e muscolo scheletrico descritto qualche anno fa in una celebre review (114) deve essere quindi trasformato in un consiglio di 5 membri, in cui siedono a pieno titolo anche il tessuto adiposo e le cellule endocrine gastrointestinali.

L'ampliamento delle conoscenze sul ruolo degli ormoni gastrointestinali e adipocitari nella patogenesi dell'obesità e nel diabete di tipo 2 è importante non solo sul piano speculativo, ma anche sul piano terapeutico. Infatti, la maggior conoscenza dei sistemi coinvolti consente di identificare possibili bersagli per interventi farmacologici, che potrebbero ampliare in maniera considerevole le nostre opzioni terapeutiche nei prossimi anni.

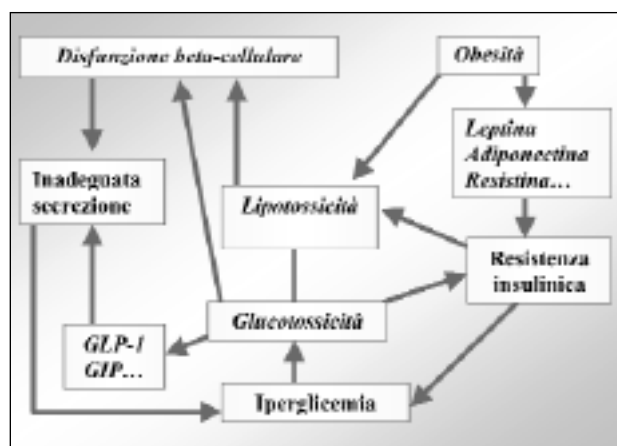


Fig. 2. Patogenesi del diabete mellito.

## Bibliografia

1. Moore B, Edie ES, Abram JH: On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* **1**, 28-38, 1906
2. La Barre J, Still EU: Studies on the physiology of secretin. *Am J Physiol* **91**, 649-653, 1930
3. Duprè J, Ross SA, Watson D, Brown JC: Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* **37**, 826-828, 1973
4. Creutzfeldt W, Ebert R: New developments in the incretin concept today. *Diabetologia* **28**, 565-573, 1985
5. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ: Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* **50**, 609-613, 2001
6. Meier JJ, Hucking K, Holst JJ, Deacon CF, Schmiegel WH, Nauck MA: Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **50**, 2497-2504, 2001
7. Greenbaum CJ, Prigeon RL, D'Alessio DA: Impaired beta-cell function, incretin effect, and glucagon suppression in patients with type 1 diabetes who have normal fasting glucose. *Diabetes* **51**, 951-957, 2002
8. Krarup T, Madsbad S, Moody AJ: Diminished gastric inhibitory polypeptide response to a meal in newly diagnosed type 1 (insulin dependent) diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* **56**, 1306-1312, 1983
9. Ballinger A, McLoughlin L, Medback S, Clark M: Cholecystokinin is a satiety hormone in humans at physiological post-prandial concentrations. *Clin Sci* **89**, 375-381, 1995
10. Peikin SR: Role of cholecystokinin in the control of food intake. *Gastrointest Endocrinol* **18**, 757-775, 1989
11. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, Ciani S, Messeri G, Rotella CM: Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* **24**, 489-494, 2001
12. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, Ciani S, Fanelli A, Messeri G, Rotella CM: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin concentrations in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* **17**, 713-719, 2000
13. Nakazato M, Murakami N, Date Y et al: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* **409**, 194-198, 2001
14. Broglio F, Arvat E, Benso A et al: Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **86** (10), 5083-5086, 2001
15. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS et al: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* **50**, 1714-1719, 2001
16. Ravussin E, Tschop M, Morales S et al: Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 4547-4551, 2001
17. Tschop M, Weyer C, Tataranni A et al: Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* **50**, 707-709, 2001
18. Randle PJ, Garland PB, Newsholme EA, Hales CN: The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* **131**, 324-333, 1965
19. Flier JS: The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell* **80**, 15-18, 1995
20. Ribiere C, Jaubert AM, Gaudiot N, Sabourault D, Marcus ML, Boucher JL, Denis-Henriot D, Giudicelli Y: White adipose tissue nitric oxide synthase: a potential source for NO production. *Biochem Biophys Res Commun* **222**, 706-712, 1996
21. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425-432, 1994
22. Ingvarsten KL, Boisclair YR: Leptin and the regulation of food intake, energy homeostasis and immunity with special focus on periparturient ruminants. *Domestic Animal Endocrinology* **21**, 215-250, 2001
23. Van Dijk G: The role of leptin in the regulation of energy balance and adiposity. *Journal of Neuroendocrinology* **13**, 913-921, 2001
24. Mannucci E, Ognibene A, Becorpi A, Cremasco F, Pellegrini S, Ottanelli S, Rizzello SM, Massi G, Messeri G, Rotella CM: Relationship between leptin and oestrogens in healthy women. *Eur J Endocrinol* **139**, 198-201, 1998
25. Prolo P, Ma-Li W, Licinio J: Leptin. *Int J Biochem Cell Biol* **30**, 1285-1290, 1998
26. *Exp Biol Med (Maywood)* **226**, 963-977, 2001
27. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* **409**, 307-312, 2001
28. Steppan CM, Lazar MA: Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* **13**, 18-23, 2002
29. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S: Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* **46**, 2002.
30. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P: Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letter* **507**, 105-108, 2001
31. Nagaev I, Smith U: Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* **285**, 561-564, 2001
32. Flier JS, Lowell B, Napolitano A, Usher P, Rosen B, Cook KS, Spiegelman B: Adipsin: regulation and dysregulation in obesity and other metabolic states. *Recent Prog Horm Res* **45**, 567-580, 1989
33. Choy L, Rosen B, Spiegelman BM: Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem* **267**, 12736-12741, 1992
34. Spiegelman BM, Choy L, Hotamisligil GS, Graves RA,

- Tontonoz P: Regulation of adipocyte gene expression in differentiation and syndromes of obesity/diabetes. *J Biol Chem* **268**, 6823-6826, 1993
35. Yasruel Z, Cianflone K, Sniderman AD, Rosenbloom M, Walsh M, Rodriguez MA: Effect of acylation stimulating protein on the triacylglycerol synthetic pathway of human adipose tissue. *Lipids* **26**, 495-499, 1991
36. Fried SK et al: Handbook of obesity, 1st ed. 1998, p. 397-413
37. Potts JL, Coppack SW, Fisher RM, Humphreys SM, Gibbons GF, Frayn KN: Impaired postprandial clearance of triacylglycerol-rich lipoproteins in adipose tissue in obese subjects. *Am J Physiol* **268**, E588-594, 1995
38. Van Dijk G: The role of leptin in the regulation of energy balance and adiposity. *Journal of Neuroendocrinology* **13**, 913-921, 2001
39. Zemel MB: Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* **133**, 252-256, 2003
40. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* **270** (45), 26746-26749, 1995
41. Hu E, Liang P, Spiegelman BM: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* **271** (18), 10697-10703, 1996
42. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* **221**, 286-289, 1996
43. Berg AH, Combs TP, Scherer PE: ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* **13**, 84-89, 2002
44. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE: Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* **278**, 9073-9085, 2003
45. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* **51**, 2734-2741, 2002
46. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE: Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* **52**, 268-276, 2003
47. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **290**, 1084-1089, 2002
48. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* **507**, 142-146, 2001
49. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM: Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: *in vitro* and *in vivo* studies. *Biochem J* **24**, 2002
50. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* **423** (6941), 762-769, 2003
51. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* **312**, 1118-1122, 2003
52. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* **100**, 2473-2476, 1999
53. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y: An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* **32**, 47-50, 2000
54. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* **103**, 1057-1063, 2001
55. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y: Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* **38**, 202-206, 1999
56. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G: Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* **25**, 971-976, 2002
57. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S: Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 2764-2769, 2002
58. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**, 1595-1599, 2000
59. Naoto K, Yasuo T, Toshimasa Y, Tetsuya K, Masao M, Junji M, Kazuhiro E, Tokuyuki Y, Junji K, Hidemi S, Wataru Y, Ryozo N, Satoshi K, Takashi K, Tetsuo N: JBC

- papers in press, may 2002
60. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T: Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* **892**, 146-154, 1999
  61. Naoto K, Yasuo T, Toshimasa Y, Tetsuya K, Masao M, Junji M, Kazuhiro E, Tokuyuky Y, Junji K, Hidemi S, Wataru Y, Ryozo N, Satoshi K, Takashi K, Tetsuo N: JBC papers in press, may 2002
  62. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* **8**, 731-737, 2002
  63. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE: The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* **7**, 947-953, 2001
  64. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L: Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* **108**, 1875-1881, 2001
  65. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* **51**, 1884-1888, 2002
  66. Havel PJ: Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Op Lipidol* **13**, 51-59, 2002
  67. Berg AH, Combs TP, Scherer PE: ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* **13**, 84-89, 2002
  68. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* **7**, 2002
  69. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T: Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* **103**, 137-142, 2002
  70. Matsubara M, Katayose S, Maruoka S: Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. *Eur J Endocrinol* **148**, 343-350, 2003
  71. Hu E, Liang P, Spiegelman BM: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* **271** (18), 10697-10703, 1996
  72. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* **257** (1), 79-83, 1999
  73. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **290**, 1084-1089, 2002
  74. Hotta K, Funahashi T, Bodkin N, Ortmeyer H, Arita Y, Hansen B, Matsuzawa Y: Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in Rhesus monkeys. *Diabetes* **50**, 1126-1133, 2001
  75. Yamahuchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Muratami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Rimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* **8**, 941-946, 2001
  76. Comuzzi AG, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin LJ, Jacob HJ, Black AE, Maas D, Takahashi M, Kihara S, Tanaka S, Matsuzawa Y, Blangero J, Cohen D, Kissebah A: The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 4321-4325, 2001
  77. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* **360** (9326), 57-58, 2002
  78. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Krakoff J, Knowler WC, Funahashi T, Matsuzawa Y, Stumvoll M, Weyer C, Tataranni PA: Low plasma adiponectin concentrations do not predict weight gain in humans. *Diabetes* **51**, 2964-2967, 2002
  79. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA: Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 4652-2656, 2002
  80. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**, 1595-1599, 2000
  81. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *JCEM* **86**, 1930-1935, 2001
  82. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H,

- Johnson D, Hammond CD, Rafaeloff-Phail R, Seng T, Suter TM, Sluka JP, Ravussin E, Gadski RA, Caro JF: Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* **1**, 81-88, 2000
83. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 3815-3819, 2001
84. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y: PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* **50**, 2094-2099, 2001
85. Yamauchi T, Kadowaki T: The molecular mechanisms by which PPAR gamma/RXR inhibitors improve insulin resistance. *Nippon Rinsho* **59**, 2245-2254, 2001
86. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang JP, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **25**, 376-380, 2002
87. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Oguma Y, Takei I, Saruta T: Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* **51**, 314-317, 2002
88. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM: The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* **51**, 2968-2974, 2002
89. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, Baxi S, Mudaliar SR, Henry RR: Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* **52**, 667-674, 2003
90. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* **24**, 861-868, 2000
91. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, Boutin P, Vaxillaire M, Lepretre F, Dupont S, Hara K, Clement K, Bihain B, Kadowaki T, Froguel P: Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* **11**, 2607-2614, 2002
92. Stumvoll M, Tschritter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, Machicao F, Haring H: Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* **51**, 37-41, 2002
93. Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, Berg AH, Warram JH, Scherer PE, Trischitta V, Doria A: A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* **51**, 2306-2312, 2002
94. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T: Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* **51**, 536-540, 2002
95. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* **51**, 2325-2328, 2002
96. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, Sayama K, Uno S, Iwahashi H, Yamagata K, Miyagawa J, Matsuzawa Y: Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **25**, 1665-1666, 2002
97. Diez JJ, Iglesias P: The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* **148**, 293-300, 2003
98. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Dicembrini I, Bardini G, Brogi M, Terreni A, Caldini A, Messeri G, Rotella CM: Plasma adiponectin and hyperglycaemia in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* **41**, 1131-1135, 2003
99. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87-91, 1993
100. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* **95**, 2409-2415, 1995
101. Hube F, Birgel M, Lee YM, Hauner H: Expression pattern of tumour necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* **29**, 672-678, 1999
102. Stears AJ, Byrne CD: Adipocyte metabolism and the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **3**, 129-142, 2001
103. Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, Ebeling P, Zegari N, Andreelli F, Jardel C, Donner M, Meyer L, Moulin P, Hainque B, Riou JP, Laville M, Koivisto VA, Vidal H: Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* **30**, 302-310, 2000
104. Stears AJ, Byrne C: Adipocyte metabolism and the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Meta-*

- bolism **3**, 129-142, 2001
105. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 4196-4200, 1997
106. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixle EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP: Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 1313-1316, 1997
107. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR: Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* **5**, 207-215, 1994
108. Saye JA et al: Angiotensinogen gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol* **256**, C448-451, 1989
109. Frederich Jr et al: Tissue specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* **19**, 339-344, 1992
110. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrel MA: The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **280**, E827-847, 2001
111. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC, Collen D: Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* **35**, 250-253, 1986
112. Juhan-Vague I, Alessi MC: PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemostasis* **78**, 656-660, 1997
113. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* **2**, 800-803, 1996
114. DeFronzo RA: Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* **37**, 667-687, 1988

---

*Corrispondenza a: prof. Carlo M. Rotella, Unità Operativa di Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze, Viale Pieraccini 6, 50134 Firenze e-mail: c.rotella@dfc.unifi.it*

*Pervenuto in Redazione il 24/3/2003 – Accettato per la pubblicazione il 2/4/2004*