

## Rassegna

# Tessuto adiposo come organo endocrino

### RIASSUNTO

L'obesità è una malattia cronica e multifattoriale, che ha ormai raggiunto le proporzioni di un'epidemia globale. Si tratta di una condizione caratterizzata da un eccesso di massa corporea, dovuto essenzialmente all'accumulo di grasso nell'organo adiposo, di ampiezza tale da produrre patologie correlate. L'espansione della massa adiposa è causata dalla combinazione dell'aumento di dimensioni degli adipociti (iperplasia) e del differenziamento adipocitario *de novo* (iperplasia). Oltre alla sua funzione primaria come serbatoio energetico, il tessuto adiposo bianco viene considerato sempre più come una sorgente di ormoni, cioè come un organo endocrino. Nell'obesità, la secrezione dell'organo adiposo, e in particolare la secrezione di ormoni peptidici come la leptina e l'adiponectina, è alterata e associata alla sindrome metabolica, caratterizzata da obesità viscerale complicata da ipertensione arteriosa, insulino-resistenza, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL, con un incremento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. Come conseguenza, la funzione secretoria del tessuto adiposo bianco è vista in primo luogo in un contesto di obesità correlata a diverse patologie. Tuttavia, anche per eseguire il suo normale ruolo fisiologico, l'organo adiposo comunica attivamente con altri organi, ricevendo e inviando differenti tipi di segnale. In questo articolo di revisione della letteratura presenteremo una panoramica di questi segnali nel contesto della fisiologia dell'organo adiposo, focalizzando la nostra attenzione in particolare sul tessuto adiposo bianco.

### SUMMARY

*Adipose tissue as an endocrine organ*

*Obesity is a chronic, multifactorial disorder that has reached epidemic proportions globally, affecting persons of virtually all ages in both developed and developing countries. Obesity is primarily characterized by an increased mass of fat, or adipose organ, with development of different related disorders. Expansion of adipose organ, in particular of white adipose mass, is caused by a combination of size increase of preexisting adipocytes (hypertrophy) and de novo adipocyte differentiation (hyperplasia). In*

## L. Tedesco, M.O. Carruba, E. Nisoli

Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità, Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano; Istituto Auxologico Italiano, Milano

Corrispondenza: prof. Enzo Nisoli, Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, via Vanvitelli 32, 20129 Milano  
e-mail: enzo.nisoli@unimi.it

G It Diabetol Metab 2008;28:90-100

*Pervenuto in Redazione il 20-12-2007*

*Accettato per la pubblicazione il 04-03-2008*

Parole chiave: obesità, sindrome metabolica, diabete mellito, adipochine, leptina, adiponectina, mitocondri, lipidi, organo adiposo, proteine secretorie

Key words: obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, adipokines, leptin, adiponectin, mitochondria, lipids, adipose organ, secretory proteins

*addition to its primary function as an energy reservoir and a passive role as the body's insulator, white adipose tissue is increasingly seen as a source of hormones, i.e. as an endocrine organ. In obesity, adipose organ secretion, in particular the secretion of peptide hormones such as leptin and adiponectin, is disturbed, which in turn is associated with diseases such as metabolic syndrome, characterized by visceral obesity with high blood pressure, insulin resistance, high circulating triglyceride levels and low HDL-cholesterol, with an increased risk to develop cardiovascular diseases. As a consequence, the secretory function of white adipose tissue is primarily viewed in the context of obesity related diseases. However, also to perform its normal physiological role, adipose organ actively communicates with other organs by sending and receiving different types of signals. Here, we present an overview of these signals in the context of adipose organ physiology, by focusing on white fat.*

## Introduzione: la fisiologia del tessuto adiposo bianco

Il tessuto adiposo bianco contiene diversi tipi cellulari oltre agli adipociti. È dotato di una vascolarizzazione ben organizzata ed è abbondantemente innervato. I vasi sanguigni e i nervi collegano l'organo adiposo all'intero organismo per una regolazione metabolica integrata. I precursori cellulari adipocitari, i preadipociti, sono presenti nella frazione vasculostromale<sup>1</sup> e, nell'obesità, il tessuto adiposo è spesso infiltrato dai macrofagi<sup>2,3</sup>.

Il processo di differenziamento adipocitario, o adipogenesi, corrisponde alla maturazione dei preadipociti in adipociti<sup>4</sup>. Nel differenziamento, dedifferenziamento, transdifferenziamento e apoptosi/necrosi, il numero di preadipociti e adipociti all'interno del tessuto adiposo si trova in uno stato di equilibrio dinamico, in risposta allo stato nutrizionale, a modifiche ambientali, alla gravidanza e all'allattamento<sup>5</sup>, alle terapie farmacologiche e all'"adiposità" delle cellule<sup>3</sup>. Gli adipociti bianchi possono accumulare e rilasciare gli acidi grassi, rappresentando questi le basi della loro funzione. Gli adipociti conservano l'energia sotto forma di trigliceridi durante i periodi di abbondanza calorica e facilitano il recupero durante periodi di scarsità di cibo e deficit calorico, come il digiuno, la fame e l'esercizio fisico protratto<sup>6</sup>. I trigliceridi immagazzinati forniscono un enorme serbatoio di carburante metabolico. Nell'uomo, i trigliceridi vengono principalmente prelevati dalla circolazione, dato che la capacità del tessuto adiposo per una lipogenesi *de novo* sembra essere ridotta, paragonata ai roditori<sup>7</sup>, e il contributo della lipogenesi *de novo* nel tessuto adiposo per coprire il metabolismo generale sembra essere insignificante rispetto a quella che avviene nel fegato, tranne in condizioni di sovralimentazione con una dieta ricca in carboidrati<sup>8</sup>. I trigliceridi provenienti dalla dieta e i trigliceridi sintetizzati *de novo* dal fegato vengono trasportati al tessuto adiposo sotto forma di particelle lipoproteiche. I trigliceridi non vengono assorbiti direttamente, ma vengono prima idrolizzati da una lipoprotein lipasi extracellulare, LPL, e quindi entrano nella cellula come acidi grassi. Questi acidi grassi vengono poi attivati rapidamente e i derivati CoA risultanti sono trasferiti al gli-

cerolo, nella forma 3-fosfato-glicerolo. Questo intermedio essenziale nella biosintesi lipidica proviene principalmente dalla glicolisi, che rende il glucosio un importante substrato nella formazione dei trigliceridi negli adipociti.

Quando l'organismo necessita di lipidi, la lipolisi si attiva negli adipociti e i trigliceridi vengono idrolizzati in glicerolo e in acidi grassi non esterificati (NEFA). Il fattore limitante di maggior importanza nello stimolare la lipolisi è la lipasi ormone-sensibile (HSL), ma ulteriori lipasi, come la trigliceride-lipasi del tessuto adiposo, possono giocare un ruolo essenziale nella lipolisi basale<sup>9</sup>. I NEFA, come substrati energetici, vengono rilasciati nella circolazione e vengono trasportati ai vari tessuti in una forma legata all'albumina. Qui vengono ossidati per fornire energia, in particolare al muscolo. Inoltre, i NEFA sono molecole di segnale e substrati per la produzione di lipoproteine dal fegato. In condizioni normali, gli adipociti sono capaci di mantenere l'equilibrio tra sintesi (lipogenesi) e catabolismo (lipolisi) dei trigliceridi in risposta al fabbisogno fisiologico. La capacità di immagazzinare trigliceridi da parte del tessuto adiposo permette di mantenere l'omeostasi energetica e di prevenire un aumento anormale dei NEFA plasmatici, di per sé dannoso (lipotossicità).

Il ruolo essenziale dell'organo adiposo può essere illustrato dalle conseguenze che derivano dal possedere troppo o troppo poco tessuto adiposo bianco. Quando la massa adiposa è deficitaria (lipoatrofia), si manifestano complicanze simili al diabete di tipo 2 anche nell'uomo<sup>10</sup>. In modelli lipoatrofici di topo, l'ablazione del tessuto adiposo bianco porta a conseguenze gravi che variano dalla morte precoce dopo la nascita al diabete lipoatrofico (o lipodistrofico) con insulino-resistenza, dislipidemia, iperfagia e steatosi epatica<sup>11</sup>. In realtà, è stato dimostrato che il trapianto chirurgico del tessuto adiposo nei topi lipoatrofici contrasta il diabete<sup>12</sup>. Dall'altra parte, il sovrappeso e l'obesità rappresentano i maggiori fattori di rischio per le malattie croniche. La sindrome metabolica, conosciuta anche come "sindrome X", o "sindrome dell'insulino-resistenza", è caratterizzata da un gruppo di fenotipi che, sia individualmente sia collettivamente, contribuiscono a un elevato rischio di malattie cardiovascolari. Le caratteristiche della sindrome metabolica sono insulino-resistenza, alterata regolazione del metabolismo del glucosio, dislipidemie, ipertensione arteriosa, obesità viscerale e microalbuminuria<sup>13</sup>. La sindrome metabolica, l'insulino-resistenza, e alla fine il diabete di tipo 2, causato da un malfunzionamento delle cellule  $\beta$ -pancreatiche, sono fortemente correlati all'obesità. È stimato che tra il 60 e il 90% dei casi di diabete di tipo 2 sono legati all'obesità<sup>14</sup>.

Gli adipociti esercitano un'azione protettiva contro il danno lipotossico dei tessuti, attraverso la loro capacità di immagazzinare il grasso. La complessa funzione secretoria degli adipociti è strettamente integrata alla funzione regolatrice metabolica e fisiologica in tutto il tessuto adiposo. Alcuni dei fattori secreti dagli adipociti esercitano azioni locali autocrine e paracrine, che riguardano principalmente il rimodellamento, l'adipogenesi e l'angiogenesi del tessuto adiposo stesso e non vengono ritrovati in circolo. Altri fattori permettono all'adipocita di giocare ruoli importanti nei meccanismi di feedback a livello sistemico, come il controllo del bilancio

energetico, la regolazione del comportamento alimentare, dell'apporto calorico, della disponibilità di glucosio e della spesa energetica.

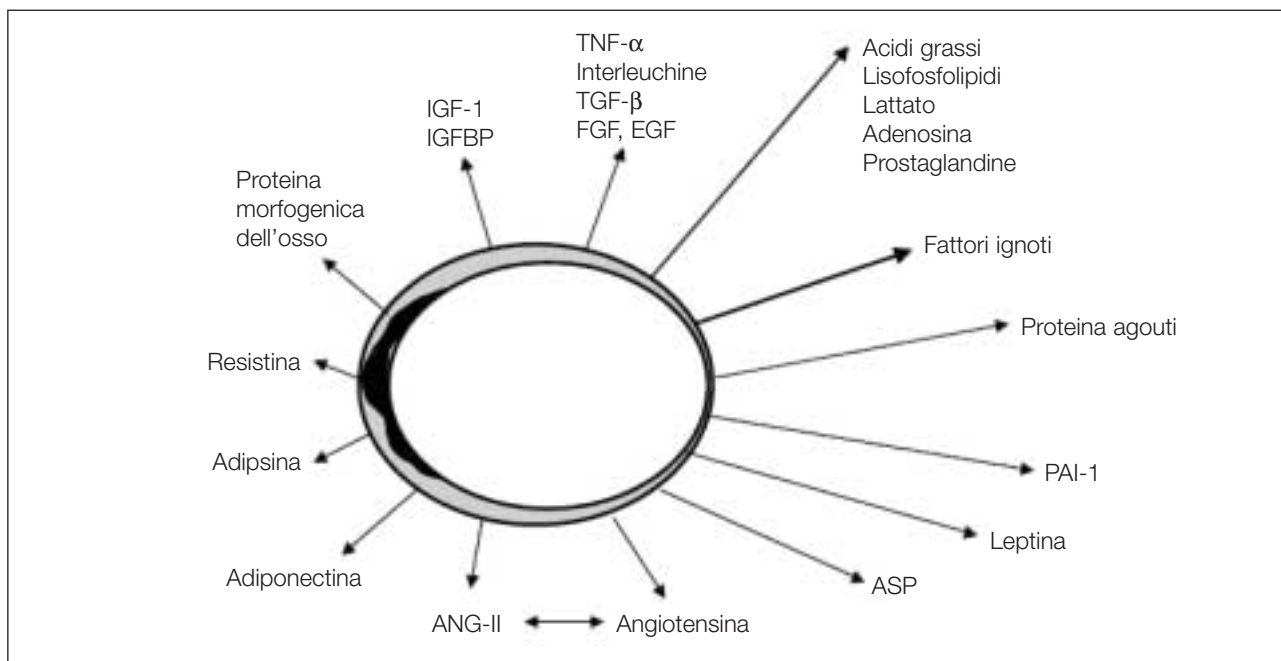
Nei prossimi paragrafi analizzeremo diversi aspetti dell'attività secretoria del tessuto adiposo in relazione alla modulazione della propria funzione e della sua partecipazione alla regolazione della fisiologia dell'organismo nel suo insieme. Bisogna rendersi conto, tuttavia, che il tessuto adiposo è influenzato anche da molteplici segnali esterni a esso, inclusi l'attività del sistema nervoso autonomo, la circolazione sanguigna e il ricco repertorio di substrati e ormoni plasmatici<sup>6</sup>. La tabella 1 riassume alcuni di questi fattori.

La regolazione della funzione adipocitaria, in diverse condizioni, è specie-specifica. Esistono anche importanti differenze di sesso riguardanti la massa grassa, la sua distribuzione, le risposte locali e la lipolisi. Inoltre, sono state dimostrate differenze specifiche dipendenti dai diversi depositi grassi per quanto riguarda il metabolismo e i profili di secrezione<sup>15,16</sup>. Convenzionalmente, il tessuto adiposo viene diviso, all'interno della regione addominale, in depositi sottocutanei e viscerali. Si sospetta che il tessuto adiposo viscerale in particolare abbia un forte legame con lo sviluppo dell'insulino-resistenza e delle patologie cardiovascolari<sup>17</sup>. Tale deposito dimostra anche di possedere un'attività metabolica maggiore per quanto riguarda l'*uptake* di glucosio indotto dall'insulina nell'uomo<sup>18</sup>.

## L'organo endocrino e le adipochine

### Funzione secretoria

La funzione secretoria è un'importante caratteristica del tessuto adiposo, che si manifesta in particolare attraverso il rilascio degli acidi grassi durante il digiuno. Inoltre, gli adipociti sono altamente specializzati per la secrezione proteica. Per illustrare questo dato, numerosi studi hanno caratterizzato la funzione secretoria del tessuto adiposo e degli adipociti, utilizzando le informazioni disponibili dei profili di espressione<sup>19</sup>. Questo è stato fatto identificando per primi i geni tessuto-specifici che erano espressi circa 10 volte rispetto alla mediana di tutti i tessuti esaminati e calcolando, poi, la proporzione dei geni che codificano le proteine secrete in questo set di geni tessuto-specifici. Il midollo osseo e il muscolo scheletrico sono stati usati come paragone. Anche se il midollo osseo e il muscolo scheletrico sono tessuti connettivi e hanno uno stretto legame con il tessuto adiposo per quanto riguarda l'origine e lo sviluppo, il tessuto adiposo possiede più proteine secrete tessuto-specifiche rispetto al midollo osseo, sia nell'uomo sia nei roditori. Anche confrontato con un altro tessuto metabolicamente importante, come il muscolo scheletrico, il tessuto adiposo è molto più attivo nell'esprimere proteine che possono essere secrete (Fig. 1).



**Figura 1** Proteine secrete dagli adipociti. L'elenco delle proteine e dei fattori secreti dalla cellula adiposa sta crescendo rapidamente. Diverse di queste proteine e fattori agiscono come ormoni endocrini, per esempio la leptina, l'IL-6, mentre altre/i agiscono localmente, per esempio il TNF- $\alpha$  e i fattori di crescita. Le proteine o i fattori endocrini vengono proposti come modulatori della funzionalità di organi distanti, come il fegato, il muscolo scheletrico o il cervello. Anche i fattori paracrini/autocrini possono influenzare la sensibilità all'insulina promuovendo o inibendo la proliferazione e/o il differenziamento cellulare degli adipociti [modificata da: Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(suppl)4:S12-21].

**Tabella 1** Regolatori della funzione del tessuto adiposo non di origine adiposa.

Livello	Regolatore	Processo
<b>Lipogenesi</b>		
Ormone	Insulina	Attiva la lipoprotein lipasi e le vie di esterificazione
	Steroidi sessuali	Inibiscono la quantità e la distribuzione dei tessuti adiposi
Flusso sanguigno	Glucocorticoidi	Stimolano la lipogenesi mediata in parte a livello del sistema nervoso centrale
	Ormone della crescita	Diminuisce la lipogenesi inibendo l'attività della lipoprotein lipasi
	Prolattina	Può diminuire la lipogenesi inibendo l'attività della lipoprotein lipasi
	Fattori nutrizionali	Alimenti
Fattori nutrizionali	Acido eicosapentaenoico (EPA)	Riducono l'adiposità tramite la biogenesi mitocondriale e attraverso l'aumento del catabolismo degli acidi grassi
	Acido docosaenoico (DHA)	
	Flavonoidi	Riducono l'adiposità attraverso la mitocondriogenesi (nei roditori) e aumentando il catabolismo degli acidi grassi
	Vitamina A/acido retinoico	Riduce l'adiposità attraverso l'inibizione dell'adipogenesi (nei roditori), aumenta la spesa energetica e l'acquisizione delle proprietà simili al tessuto adiposo bruno nel tessuto adiposo bianco
<b>Lipolisi</b>		
Neurotrasmettitore	Catecolammine (noradrenalina, adrenalina)	Attivano i recettori $\beta$ -adrenergici, stimolano la lipolisi attivando HSL attraverso la fosforilazione di cAMP-PKA
Ormone	Insulina	Inibisce la lipolisi inattivando HSL attraverso la defosforilazione
	Ormone della crescita	Aumenta la lipolisi
Flusso sanguigno	Alimenti	Sostengono il rilascio dei NEFA aumentando l'apporto di albumina nel plasma
<b>Differenziamento dei preadipociti in adipociti</b>		
Ormone	Insulina/fattore di crescita I simile all'insulina (IGF-I)	Stimola il differenziamento, possibilmente attivando le vie ras e/o PKB e forse anche la via SREBP-1c
	Glucocorticoidi	Stimolano il differenziamento attivando il recettore dei glucocorticoidi e forse anche la via SREBP-1c
	Ormone della crescita	Può stimolare la proliferazione preadipocitaria nei roditori e promuovere il differenziamento, <i>in vitro</i>
	Prolattina	Può promuovere il differenziamento nei roditori e <i>in vitro</i>
Fattori nutrizionali	Acidi grassi liberi	Stimolano il differenziamento attraverso la prostaglandina J2, attivando il PPAR $\gamma$
Farmaci	Tiazolidinedioni (TZDs)	Stimolano il differenziamento, attivando il PPAR $\gamma$
<b>Trans-differenziamento adipocitario</b>		
Ambiente	Esposizione al freddo	Adipociti bianchi in adipociti bruni nei roditori
Ambiente	Esposizione al caldo	Adipociti bruni in adipociti bianchi nei roditori
Farmaci	Adrenergici	Adipociti bianchi in adipociti bruni nei roditori
Gravidanza	Gestazione	Adipociti in cellule epiteliali mammarie nei roditori

## Organo endocrino

L'identificazione della leptina nel 1994<sup>20</sup> ha portato alla consapevolezza generale che il tessuto adiposo bianco svolge anche una funzione endocrina importante. Tuttavia, già nel 1987, Siiteri aveva identificato il ruolo endocrino del tessuto adiposo basandosi sulla produzione di steroidi sessuali<sup>21</sup>. Nel 1996, Smith definiva il tessuto adiposo come "organo endocrino" basandosi sul ruolo giocato dalla leptina<sup>22</sup>. Nel 1998, Mohamed-Ali e coll. hanno raccolto tutti i dati disponibili nella prima *overview* dei prodotti attivi secreti dal tessuto adiposo bianco, identificando le sostanze endocrine (ormoni) e le sostanze paracrine sintetizzate dal tessuto adiposo<sup>23</sup>. In letteratura, l'"organo endocrino" non è un termine ben definito. Esso è usato comunemente per definire un tessuto od organo che attualmente non appartiene al sistema endocrino, come l'intestino, il polmone e anche la pelle. Dal momento che quasi tutti gli organi sono in grado di secernere alcune molecole nel plasma con un bersaglio indiretto, azione definita come endocrina dal Medical Subject Heading (MeSH) degli US National Institutes of Health (NIH), il termine "organo endocrino" non sembra avere una definizione univoca. Comunque, applicare questo titolo al tessuto adiposo enfatizza il suo ruolo attivo, il che contrasta con il titolo originale più "passivo" di "tessuto connettivo". In origine, Mohamed-Ali e coll. avevano attribuito uguale importanza alla funzione paracrina e avevano definito il tessuto adiposo "un organo endocrino e paracrina". Al momento prevale una maggiore tendenza a riassumere queste caratteristiche nel solo "organo endocrino".

## Adipochine

Il termine "adipocitochine" è stato utilizzato per la prima volta nel 1999<sup>24</sup>. Anche se molte di queste molecole sono implicate nei processi infiammatori, questo termine non esaurisce tutta la serie delle loro funzioni. Quindi, oggi si preferisce utilizzare il termine di "adipochine"<sup>25</sup>, usato per identificare tutte le molecole sintetizzate e secrete dal tessuto adiposo. Tuttavia, altri tipi cellulari presenti nel tessuto adiposo contribuiscono all'insieme delle proteine secrete. Recentemente, un numero considerevole di "adipochine", specialmente quelle correlate all'infiammazione, è stato rinvenuto principalmente nella frazione vasculo-stromale e nella matrice del tessuto adiposo, ma non negli adipociti<sup>2,25</sup>. Quindi, in una definizione più rigorosa, il termine "adipochine" si riferirebbe solo alle proteine secrete in maniera specifica dagli adipociti o da preparazioni arricchite in adipociti<sup>26</sup>. Ma, a questo punto, non è chiaro come definire una sintesi/secrezione da adipociti o da preparazioni arricchite in adipociti, dal momento che nella maggior parte dei casi manca l'informazione sui livelli d'espressione e di secrezione da parte degli altri tipi cellulari o tissutali. Come conseguenza, una lunga lista di proteine denominate "adipochine" occupa le revisioni della letteratura, con definizioni miste, come menzionato sopra. Qui preferiamo definire le adipochine come proteine e prodotti peptidici secreti dagli adipociti, indipendentemente dal livello di secrezione relati-

vo a quello degli altri tipi cellulari presenti nel tessuto adiposo o a quello degli altri organi dell'organismo.

La tabella 2 riassume le molecole secrete dagli adipociti e dal tessuto adiposo. Esse agiscono in maniera autocrina, paracrina e/o endocrina, e svolgono una funzione nel differenziamento adipocitario, nel metabolismo energetico, nella captazione e nel trasporto lipidico, nella risposta immune e nell'infiammazione, nello sviluppo neuronale e vascolare, e nel rimodellamento della matrice extracellulare. Non descriveremo dettagliatamente tutti questi prodotti, ma ci limiteremo a cinque adipochine in relazione al metabolismo energetico per illustrare alcune differenze tra le specie, la comparsa e la presenza di funzioni specifiche e l'assenza di specificità adiposa.

## La secrezione e il metabolismo energetico

La funzione endocrina dell'organo adiposo è ben illustrata dalla secrezione della leptina e dell'adiponectina, entrambe importanti nella regolazione del metabolismo energetico. La leptina viene prodotta nel tessuto adiposo ed esercita i suoi effetti sul bilancio energetico e sulla riproduzione agendo su specifici recettori cerebrali, principalmente ipotalamici, muscolari e localizzati in altri tessuti<sup>27</sup>. I livelli circolanti sono strettamente correlati alla massa grassa e l'espressione e la secrezione della leptina è aumentata nell'obesità. Tuttavia, oltre a tale aumento si instaura anche resistenza alla leptina<sup>28</sup>. La leptina non viene prodotta solamente dagli adipociti, ma anche dallo stomaco<sup>29</sup>, dalla placenta e dai tessuti fetali<sup>30</sup>. Le funzioni della leptina non si limitano alla regolazione dell'apporto di cibo, del peso corporeo e della spesa energetica, ma rivestono un ruolo cruciale nella riproduzione<sup>31</sup> e nella plasticità neuronale<sup>32</sup>.

L'adiponectina è uno dei geni più attivamente espressi negli adipociti<sup>33</sup>. La proteina viene prodotta specificamente negli adipociti e secreta in circolo in quantità significative. Recentemente si è messo in luce come la funzionalità mitocondriale delle cellule adipose sia essenziale per la sintesi e la secrezione dell'adiponectina<sup>34</sup>. È stato dimostrato che i recettori dell'adiponectina sono espressi in organi bersaglio dell'insulina, negli adipociti, nel fegato e nel muscolo scheletrico. L'adiponectina circolante sensibilizza l'organismo all'insulina stimolando la fosforilazione e l'attivazione della proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), che regola il metabolismo energetico<sup>35</sup>. I suoi livelli circolanti sono ridotti nell'obesità.

In contrasto con altri ormoni, per la leptina e l'adiponectina non è stata osservata una regolazione acuta, suggerendo una loro funzione cronica. Possono servire come indicatori a lungo termine dell'apporto e della richiesta energetica corporea.

Altre proteine coinvolte nel metabolismo energetico sono piuttosto oscure per quanto riguarda la sorgente, la funzione e la rilevanza nell'uomo. La visfatina è una nuova "adipochina" studiata intensamente perché sembrerebbe mimare gli

<b>Tabella 2</b> <i>Fattori secreti dagli adipociti e dal tessuto adiposo bianco.</i>				<i>(segue)</i>
<b>Categoria funzionale</b>	<b>Fattore</b>	<b>Modalità d'azione</b>	<b>Funzioni</b>	<b>Sorgente all'interno del tessuto adiposo</b>
<b>Lipidi</b>				
Acidi grassi non-esterificati		Autocrina Paracrina Endocrina/ paracrina	Stimola l' <i>uptake</i> e il metabolismo lipidico Promuove il differenziamento adipocitario Riguarda la secrezione e la sensibilità insulinica	Adipociti
Monogliceridi		Paracrina	Pro-angiogenico	Adipociti
Eicosanoidi	PG E2, J2	Autocrina/ paracrina?	Promuovono il differenziamento adipocitario	Preadipociti, adipociti
Ormoni steroidei	Ormoni sessuali	Endocrina/ autocrina?	Modificano la bioattività locale dell'ormone sessuale e sono associati a ridotta fertilità	Adipociti
	Oleoil-estrone	Autocrina/ paracrina/ endocrina?	Diminuisce l'apporto calorico e il grasso corporeo possibilmente modificando l'effetto estrogenico	Adipociti
	Cortisolo, cortisone	Endocrina/ autocrina?	Modifica la bioattività dei glucocorticoidi locali	Adipociti
<b>Proteine/peptidi</b>				
Metabolismo energetico	Leptina	Endocrina (cervello)	Agisce attraverso il sistema simpatico. Inibisce la spesa energetica nei roditori. Indicatore di fame ma non fattore di sazietà negli uomini	Adipociti
	Adiponectina	Endocrina	Sensibilizzatore dell'insulina, stimola il catabolismo degli acidi grassi e del glucosio, indicatore della richiesta energetica corporea	Adipociti
	Resistina	Endocrina?	Attività anti-insulinica nel fegato dei roditori, funzione ignota nell'uomo	Adipociti macrofagi
	Visfatina	Endocrina?	Potrebbe mimare l'azione insulinica sul metabolismo glucidico <i>in vitro</i> e nei roditori, ma non nell'uomo; correlata al metabolismo del NAD nell'uomo	Gli adipociti potrebbero non rappresentare la sorgente principale
	Vaspina	Autocrina/ paracrina?	Indotta nel tessuto adiposo viscerale e/o sottocutaneo in modo non chiaro ma correlato all'obesità, all'insulino-resistenza e al metabolismo glucidico	Adipociti
<i>Uptake</i> e trasporto lipidico	Lipoprotein lipasi	Autocrina	Media l' <i>uptake</i> lipidico	Adipociti
	Proteina stimolante l'acetilazione	Autocrina/ paracrina	Aumenta la lipogenesi e inibisce la lipolisi	Adipociti?
	Fattore adiposo indotto dal digiuno	Autocrina/ paracrina/ endocrina?	Inibisce la lipoprotein lipasi, diminuisce l'adiposità nei roditori	Principalmente dagli adipociti
	Proteina legante il retinolo	Endocrina?	Può interferire con l'azione insulinica nel fegato e nel muscolo	Adipociti
Risposta di difesa	Fattore di necrosi tumorale- $\alpha$	Autocrina	Citochina proinfiammatoria, induce apoptosi, diminuisce la lipogenesi e stimola la lipolisi; regola la produzione di altre citochine	Principalmente non dagli adipociti
	Interleuchina 6	Endocrina/ autocrina/ paracrina	Citochina proinfiammatoria diminuisce la lipogenesi, stimola il metabolismo energetico e il rilascio di ormoni regola la produzione di altre citochine	Principalmente non dagli adipociti

(continua) **Tabella 2** *Fattori secreti dagli adipociti e dal tessuto adiposo bianco.*

Categoria funzionale	Fattore	Modalità d'azione	Funzioni	Sorgente all'interno del tessuto adiposo
	IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, IL-18, IL-17D, fattore di crescita trasformante- $\beta$ , proteina chemoattrattiva dei monociti-1	Endocrina/paracrina	Molecole pro-infiammatorie?	Principalmente non dagli adipociti
	Fattore che inibisce la migrazione macrofagica	Endocrina/paracrina	Infiltrazione macrofagica	Adipociti e altri tipi cellulari
	Componenti del complemento	Autocrina/paracrina	Proteina stimolante la acetilazione	Adipociti
	Omentina	Endocrina?	Difesa contro batteri intestinali; può regolare l'azione insulinica	Cellule vasculo-stromali, ma non dagli adipociti
Vascularizzazione e neuroni	Inibitore 1 attivatore del plasminogeno	Paracrina/endocrina?	Inibizione della fibrinolisi	Adipociti
	Angiotensinogeno	Autocrina/paracrina	Aumenta la pressione sanguigna? Stimola l'adipogenesi attraverso prostaciline	Adipociti
	Fattore derivante dal pigmento epiteliale	Paracrina/endocrina?	Protegge i neuroni e inibisce l'angiogenesi	
	Adreno-medullina	Paracrina/autocrina/endocrina?	Diminuisce la pressione sanguigna, diminuisce la lipolisi	Preadipociti, adipociti
	Fattore di crescita vascolare endoteliale	Paracrina/endocrina?	Angiogenesi	Principalmente non dagli adipociti
	Fattori di crescita dei fibroblasti	Paracrina	Sviluppo del tessuto adiposo, angiogenesi, adipogenesi	Adipociti e frazione vasculo-stromale
Matrice extracellulare	Collageni	Autocrina/paracrina	Coinvolti nel differenziamento, stimolano la crescita tumorale?	Adipociti, cellule endoteliali
	Trombospondina 1	Autocrina/paracrina	Interazioni matrice-cellule e cellule-cellule	Adipociti, piastrine
	Inibitori delle metalloproteinasasi	Autocrina/paracrina	Modulano il differenziamento	Adipociti
	Metalloproteinasasi della matrice	Autocrina/paracrina	Modulano il differenziamento	Adipociti, macrofagi
	Proteina acida secreta e ricca in cisteina	Autocrina/paracrina	Modula l'adesione cellulare, il differenziamento e l'angiogenesi	Adipociti

effetti dell'insulina<sup>36</sup> e come tale potrebbe legare obesità e insulino-resistenza. Tuttavia, studi successivi in soggetti umani hanno riportato risultati contraddittori per quanto

riguarda la sua correlazione con l'adiposità<sup>37</sup>, con il grasso viscerale e sottocutaneo<sup>37</sup> e con l'insulino-resistenza<sup>37</sup>, suggerendo che il ruolo di questa proteina nello sviluppo dell'o-

besità e dell'insulino-resistenza non è ancora chiaro. La visfatina è una riscoperta del *cytokine-like protein Pre-B-cell colony-enhancing factor 1* ed è funzionalmente caratterizzata come una fosforibosiltransferasi nicotinamide citosolica<sup>38</sup>, coinvolta nella biosintesi del dinucleotide nicotinamide adenina (NAD<sup>+</sup>). Sembra essere coinvolta nei meccanismi di resistenza cellulare allo stress ossidativo e nei processi legati all'invecchiamento. Anche se la visfatina è stata considerata come un ormone rilasciato dal tessuto adiposo, è espressa in maniera ubiquitaria nell'organismo. Tra i diversi tessuti umani, l'espressione massima è stata osservata nel fegato e nei leucociti periferici. Apparentemente, gli adipociti e il tessuto adiposo non rappresentano l'organo che contribuisce in maniera preponderante alla sua elevata concentrazione circolante nell'uomo (10-40 ng/ml). Recenti studi hanno dimostrato che i livelli circolanti di visfatina sono associati ai livelli del colesterolo-HDL nei soggetti umani non affetti da fenomeni infiammatori<sup>39</sup>. Il legame tra visfatina e il metabolismo lipidico può essere spiegato per la sua funzione nella biosintesi del NAD<sup>+</sup>, perché uno dei precursori del NAD, l'acido nicotinico, è in grado di aumentare considerevolmente il colesterolo HDL. Questo suggerisce che la visfatina potrebbe costituire un nuovo modulatore del metabolismo del colesterolo-HDL. Studi recenti hanno mostrato che l'espressione della visfatina viene fortemente indotta nelle cellule bianche del sangue dalle citochine e dai lipopolisaccaridi in corso di infiammazione sperimentale e nella sepsi clinica<sup>40</sup>. È risaputo che i lipopolisaccaridi e la sepsi hanno effetti su un ampio spettro di apolipoproteine, enzimi plasmatici, fattori di trasporto lipidico e recettori che sono coinvolti nel metabolismo delle HDL. Non va dimenticato però, a questo punto, che recentemente il lavoro originale sulla scoperta della visfatina<sup>36</sup> pubblicato su *Science*, è stato ritrattato dagli autori in quanto non tutti i risultati sembrano ripetibili con un lotto diverso rispetto a quello utilizzato nel primo lavoro (*Retraction in Science* 2007;318:565). Malgrado ciò, l'interesse per tale ormone rimane alto per la sua rilevanza sia concettuale sia potenzialmente terapeutica.

La vaspina è un membro della famiglia degli inibitori delle serin-proteasi (SERPIN); contiene un dominio simile all'antitripsina ed è omologa per il 60% all'antitripsina, sia nel topo sia nell'uomo. Comunque, la proteina ricombinante della vaspina non inibisce le serin-proteinasi<sup>41</sup>, così come un'altra SERPIN secreta dagli adipociti, il fattore derivato dal pigmento dell'epitelio. La vaspina è stata inizialmente identificata come un nuovo gene, OL-64, espresso specialmente nel tessuto adiposo viscerale di ratti OLETF obesi-diabetici di tipo 2. È stato anche riportato che la vaspina viene espressa esclusivamente dagli adipociti maturi e non dalla frazione vasculo-stromale. La vaspina è anche abbondantemente espressa nella cute ed è rilevabile nel fegato e nel cuore. L'analisi dell'espressione genica nel ratto ha mostrato che la vaspina può giocare un ruolo nella sensibilizzazione all'insulina. Nell'uomo, il gene della vaspina non è espresso costitutivamente nel tessuto adiposo, ma può essere indotto nel tessuto adiposo viscerale e/o sottocutaneo in caso di obesità, insulino-resistenza e alterato metabolismo glucidico<sup>42</sup>. L'omentina è un'altra proteina i cui livelli sono correlati al

deposito adiposo viscerale e in grado di regolare l'azione dell'insulina. È stata identificata dapprima come intelectina 1 coinvolta nella difesa dell'organismo, essendosi dimostrata in grado di legarsi al galactofuranosio dei batteri. Anche se l'omentina è correlata alla massa adiposa, non è secreta dagli adipociti, ma dalle cellule vasculo-stromali. Nell'uomo, oltre che nel tessuto adiposo è abbondantemente espressa nei vasi, nell'intestino tenue, nel colon, nel cuore e nel timo. Recenti studi si sono focalizzati sul suo ruolo in risposta alle infezioni e solo pochi studi hanno analizzato il suo ruolo nell'obesità e nell'azione insulinica<sup>43</sup>.

## Secrezione e infiammazione

Dunque, gli adipociti sono in grado di secernere citochine. Tuttavia, studi condotti per identificare le maggiori sorgenti di citochine nel tessuto adiposo hanno dimostrato che i macrofagi, e non gli adipociti, sono le cellule più coinvolte. Un sovraccarico di lipidi negli adipociti può iniziare uno stato di stress cellulare e un'attivazione delle vie di segnale dell'infiammazione, la quale porta a un'augmentata produzione di citochine proinfiammatorie adipocitarie, incluso il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), l'interleuchina 6 e molecole chemoattrattive, come la proteina chemoattrattiva monocitaria di tipo 1 (*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1) e il fattore inibitorio della migrazione macrofagica. Queste reclutano i monociti nel tessuto adiposo, tramite il supporto delle cellule endoteliali e attraverso l'interazione delle molecole di adesione con le integrine e i recettori delle chemochine espressi sulla superficie dei monociti, che differenziano in macrofagi<sup>44</sup>. Un altro possibile meccanismo è che i macrofagi siano reclutati nel tessuto adiposo per spazzare via i detriti adipocitari, in particolare i residui lipidici che conseguono alla morte della cellula adiposa<sup>3</sup>. La necrosi degli adipociti è approssimativamente tre volte maggiore nei soggetti obesi rispetto ai normopeso ed è anche aumentata nell'ipertrofia adipocitaria<sup>3</sup>.

## Secrezione e componenti della matrice extracellulare

Diversi studi hanno dimostrato che le proteine della matrice extracellulare, in particolare i diversi tipi di collagene, contribuiscono significativamente al profilo delle proteine secrete dai preadipociti e dagli adipociti<sup>45</sup>. La secrezione di questi collagene è attivamente regolata, non solo durante il differenziamento adipocitario, ma anche negli adipociti maturi, tramite stimoli come l'insulina e il rosiglitazone. Uno studio sul rinnovamento proteico cellulare ha confermato che i diversi tipi di collagene sono attivamente sintetizzati negli adipociti 3T3-L1 e sono tra le proteine con il più elevato turnover in questo tipo di cellula<sup>46</sup>. Tuttavia, altri studi di proteomica in adipociti primari di ratto non hanno confermato questi risultati. Questo ha portato a chiedersi se il legame tra i diversi tipi di collagene e gli adipociti non possa per caso costituire un artefatto delle colture *in vitro*.

Ciononostante, gli studi sin qui condotti evidenziano come in tutte le specie animali gli adipociti posseggano un'abbondante matrice extracellulare. Ogni adipocita è supportato da una membrana basale, composta da collageni e proteine della matrice extracellulare, come si evince tramite indagini immunoistochimiche. Del resto, anche un'indagine su larga scala dei geni attivi nel tessuto adiposo umano, condotta tramite *microarray*, ha dimostrato che le proteine della matrice extracellulare, come il collagene di tipo I, III, IV e VI, sono predominanti ed espresse a livelli molto elevati<sup>33</sup>. Il tasso di sintesi del collagene di un'altra linea cellulare, 3T3-M2, incapace di accumulare grasso, è quasi la metà di quello dei preadipociti 3T3-L1. Inoltre, l'utilizzo degli acidi grassi nel lievito è consentito dalla presenza sia dei geni che regolano il metabolismo sia di quelli che regolano la morfologia cellulare<sup>47</sup>. Questo è ulteriormente rafforzato dal ruolo permissivo che l'interazione tra le metalloproteinasi ancorate alla membrana e il collagene di tipo 1 pericellulare svolgono nell'adipogenesi<sup>48</sup>. Tali risultati implicano che il legame tra collagene e adipociti non sia semplicemente un artefatto delle colture cellulari *in vitro*. A questo riguardo, i componenti della matrice extracellulare, in particolare i collageni, costituiscono potenziali bersagli per l'intervento farmacologico nell'obesità e nelle malattie correlate. Questo aspetto è supportato dal ruolo che la matrice extracellulare gioca nell'angiogenesi del tessuto adiposo.

## Funzione secretoria nella biologia adipocitaria

Oltre alla leptina, l'adiponectina e altri fattori endocrini, diverse altre proteine secrete dagli adipociti agiscono localmente. La lipoproteina lipasi è essenziale nell'*uptake* dei lipidi da parte degli adipociti, i componenti della matrice extracellulare determinano e sostengono la morfologia degli adipociti come se fossero dei fragili contenitori di grasso, l'angiotensinogeno è coinvolto nel reclutamento di nuovi adipociti attraverso l'adipogenesi, il fattore inibitorio della migrazione macrofagica è coinvolto nel reclutamento dei macrofagi nel tessuto adiposo per rimuovere le cellule morte<sup>3</sup>, il fattore derivato dal pigmento epiteliale e il fattore di crescita nervoso (*nerve growth factor*, NGF) possono essere coinvolti nella modulazione dell'innervazione e le componenti della matrice extracellulare possono essere coinvolte nell'angiogenesi. Generalmente si considera che le citochine agiscano localmente in maniera paracrina o autocrina piuttosto che in maniera endocrina. Questi fattori autocrini e paracrini giocano ruoli importanti nella fisiologia e nello sviluppo del tessuto adiposo e in questo senso possono determinare l'eziologia e le complicazioni dell'obesità e delle malattie correlate. Dunque, non solo il processo adipogenetico e gli adipociti possono rappresentare bersagli per nuovi interventi farmacologici nella terapia dell'obesità e le sue complicazioni, ma anche l'azione paracrina delle sostanze rilasciate dagli adipociti può rappresentare un bersaglio farmacologico. Per esempio, il tessuto adiposo appare il più sensibile dei tessu-

ti non maligni agli inibitori dell'angiogenesi, come illustrato dalla perdita di peso, senza altri effetti collaterali, in un modello genetico di topo obeso trattato con fattori antiangiogenetici<sup>49</sup>. Nei topi resi obesi da una dieta ricca in grassi, un peptide *killer* sintetizzato in modo tale da sopravvivere nei vasi sanguigni del tessuto adiposo si è dimostrato in grado di indurre apoptosi dei vasi e causare l'ablazione specifica del tessuto adiposo bianco con conseguente perdita di peso<sup>50</sup>.

Ogni cellula comunica con altre cellule vicine e/o poste a distanza. Quindi, la funzione endocrina/paracrina/autocrina non rende gli adipociti e il tessuto adiposo speciali rispetto ad altre cellule o tessuti od organi. La natura realmente speciale dell'adipocita e del tessuto adiposo è la sua abilità di mantenere l'omeostasi lipidica tramite l'accumulo di grassi e la lipolisi.

Importante da sottolineare è il fatto che la funzione secretoria del tessuto adiposo deve essere coordinata al metabolismo energetico. Quando il catabolismo lipidico viene attivato dal rosiglitazone negli adipociti maturi 3T3-L1 si determina una repressione generalizzata dei geni che codificano per le proteine secretorie. Si ritiene che questo processo coinvolga un meccanismo generale, dove lo stato energetico e la secrezione proteica sono correlate. Una recente pubblicazione che analizza il ruolo del potenziale redox nella secrezione è in linea con questa ipotesi. Scherer e il suo gruppo hanno dimostrato che i legami disolfidici della resistina e dell'adiponectina sono di importanza critica per la loro bioattività e la secrezione e possono essere regolati dal potenziale redox della via secretoria<sup>51</sup>. Il potenziale redox è governato dal livello di glutazione e alla fine dai radicali liberi (ROS). I ROS sono prodotti di scarto della respirazione mitocondriale, che potrebbero essere aumentati con il metabolismo energetico negli adipociti. Scherer ipotizza, inoltre, che tutte le proteine secretorie, la cui secrezione dipende dai legami disolfidici, possono essere regolate da meccanismi simili<sup>51</sup>. Si è dimostrato, inoltre, che il metabolismo del glutatione è significativamente mutato dal trattamento con rosiglitazone. Il profilo dell'espressione genica indica che la maggior parte dei geni per la glutatione S-transferasi sono down-regolati, mentre l'utilizzo del glutatione per disintossicare i perossidi lipidici può essere aumentato dal rosiglitazone<sup>52</sup>. Questo può causare una diminuzione del livello cellulare di glutatione e, successivamente, una riduzione dei processi secretori. Per far fronte a ciò, l'espressione genica delle proteine secrete potrebbe essere repressa da un feedback negativo. In questo contesto, il metabolismo energetico è centrale negli adipociti e la funzione secretoria è sotto il controllo dello stato energetico cellulare.

I fattori endocrini, inclusi gli acidi grassi liberi, ci costringono a considerare la fisiologia degli adipociti e del tessuto adiposo in un contesto più ampio, a livello dell'organismo, con interazioni tra i diversi organi. Non solo il tessuto adiposo, ma anche il fegato, il muscolo scheletrico, il pancreas e il cervello sono coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi lipidica e glucidica. Le interazioni del tessuto adiposo con questi organi giocano un ruolo nella fisiologia normale del tessuto adiposo, mentre il sistema immunitario può interagire con il tes-

suto adiposo in condizioni patologiche. Nel chiarire l'eziologia della sindrome metabolica e del diabete di tipo 2, l'interazione tra il tessuto adiposo e questi organi è stata intensivamente studiata, portando a una visione generale che considera globalmente il flusso dei metaboliti e degli ormoni<sup>44</sup>. Anche la produzione delle adipochine non è semplicemente un risultato degli adipociti/tessuto adiposo, ma della cooperazione con altri organi. Per esempio, la produzione della proteina che stimola l'acetilazione (*acetilation stimulating protein*, ASP) suggerisce fortemente un coinvolgimento del fegato. Questa proteina, chiamata anche C3adesArg, viene prodotta dal processamento idrolitico del complemento C3, fattore B e adipsina. L'adipsina e il complemento C3, ma non il fattore B del complemento, sono proteine secrete abbondantemente dagli adipociti, sia nel topo sia nell'uomo. Nell'uomo, il fegato è l'organo principale che produce il fattore B, ma tale organo non produce l'adipsina<sup>19</sup>. Quindi, per la produzione di ASP nell'uomo, si deve instaurare una stretta cooperazione tra fegato e tessuto adiposo.

## Conclusioni

La funzione secretoria e l'attività degli adipociti non possono essere separate dall'accumulo e dal metabolismo lipidico intracellulare. Per capire a fondo la funzione secretoria di queste cellule bisogna considerare gli adipociti come un sistema cellulare dove i vari processi molecolari operano in maniera coordinata. Inoltre, la funzione secretoria adipocitaria andrebbe inquadrata in un ambito più generale che tenga in considerazione le interazioni tra i vari organi e i sistemi dell'organismo in toto. Per concludere, il tessuto adiposo è un organo deputato all'accumulo dei substrati energetici, funzione supportata dall'attività secretoria delle cellule adipose. In questo contesto, le attività paracrine e autocrine degli adipociti andrebbero maggiormente studiate e tenute in considerazione anche in vista di possibili nuovi approcci farmacologici all'obesità e alle malattie correlate.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

- Hauner H, Wabitsch M, Pfeiffer EF. *Differentiation of adipocyte precursor cells from obese and nonobese adult women and from different adipose tissue sites*. Horm Metab Res Suppl 1988;19:35-9.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. J Clin Invest 2003;112:1796-808.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E et al. *Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans*. J Lipid Res 2005;46:2347-55.
- Rosen ED, Spiegelman BM. *Molecular regulation of adipogenesis*. Annu Rev Cell Dev Biol 2000;16:145-71.
- Morrone M, Giordano A, Zingaretti MC, Boiani R, De Matteis R, Kahn BB et al. *Reversible transdifferentiation of secretory epithelial cells into adipocytes in the mammary gland*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:16801-6.
- Lafontan M. *Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005;45:119-46.
- Shrago E, Spennetta T, Gordon E. *Fatty acid synthesis in human adipose tissue*. J Biol Chem 1969;244:2761-6.
- Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR. *Contributions of de novo synthesis of fatty acids to total VLDL-triglyceride secretion during prolonged hyperglycemia/hyperinsulinemia in normal man*. J Clin Invest 1996;98:2008-17.
- Arner P, Langin D. *The role of neutral lipases in human adipose tissue lipolysis*. Curr Opin Lipidol 2007;18:246-50.
- Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA, Rutt BK. *Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism*. J Lipid Res 2007;48:1433-44.
- Reitman ML, Mason MM, Moitra J, Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Eckhaus M et al. *Transgenic mice lacking white fat: models for understanding human lipotrophic diabetes*. Ann NY Acad Sci 1999;892:289-96.
- Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL et al. *Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipotrophic mice*. J Clin Invest 2000;105:271-8.
- World Health Organization. *Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization 1999.
- Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. *Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies*. J Am Coll Nutr 2003;22:331-9.
- Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. *Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies*. Acta Physiol Scand 2005;183:13-30.
- Klaus S, Keijer J. *Gene expression profiling of adipose tissue: individual, depot-dependent, and sex-dependent variabilities*. Nutrition 2004;20:115-20.
- Despres JP. *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Ann Med 2006;38:52-63.
- Virtanen KA, Lonroth P, Parkkola R, Peltoniemi P, Asola M, Viljanen T et al. *Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3902-10.
- Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D et al. *A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:6062-7.
- 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.
- Siiteri PK. *Adipose tissue as a source of hormones*. Am J Clin Nutr 1987;45:277-82.
- Smith SR. *The endocrinology of obesity*. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25:921-42.
- 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.

24. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M et al. *Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity*. Intern Med 1999;38:202-6.
25. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ 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.
26. Rajala MW, Scherer PE. *The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis*. Endocrinology 2003;144:3765-73.
27. Harvey J, Ashford ML. *Leptin in the CNS: much more than a satiety signal*. Neuropharmacology 2003;44:845-54.
28. Jequier E. *Leptin signaling, adiposity, and energy balance*. Ann NY Acad Sci 2002;967:379-88.
29. Cinti S, Matteis RD, Pico C, Ceresi E, Obrador A, Maffei C et al. *Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin*. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24:789-93.
30. Cervero A, Dominguez F, Horcajadas JA, Quinonero A, Pellicer A, Simon C. *The role of the leptin in reproduction*. Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18:297-303.
31. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. *Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin*. Science 1997;275:88-90.
32. Valerio A, Ghisi V, Dossena M, Tonello C, Giordano A, Frontini A et al. *Leptin increases axonal growth cone size in developing mouse cortical neurons by convergent signals inactivating glycogen synthase kinase-3 $\beta$* . J Biol Chem 2006;281:12950-8.
33. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K. *Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue*. Gene 1997;190:227-35.
34. Koh EH, Park JY, Park HS, Jeon MJ, Ryu JW, Kim M et al. *Essential role of mitochondrial function in adiponectin synthesis in adipocytes*. Diabetes 2007;56:2973-81.
35. 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.
36. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. Science 2005;307:426-30.
37. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R et al. *Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3165-70.
38. Revollo JR, Grimm AA, Imai S. *The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells*. J Biol Chem 2004;279:50754-63.
39. Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K. *Visfatin concentration in Asian Indians is correlated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1*. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:667-72.
40. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD et al. *Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis*. J Clin Invest 2004;113:1318-27.
41. Hida K, Wada J, Zhang H, Hiragushi K, Tsuchiyama Y, Shikata K et al. *Identification of genes specifically expressed in the accumulated visceral adipose tissue of OLETF rats*. J Lipid Res 2000;41:1615-22.
42. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR et al. *Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes*. Biochem Biophys Res Commun 2006;339:430-6.
43. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J et al. *Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity*. Diabetes 2007;56:1655-61.
44. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. *Inflammation and insulin resistance*. J Clin Invest 2006;116:1793-801.
45. Wang P, Mariman E, Keijer J, Bouwman F, Noben JP, Robben J et al. *Profiling of the secreted proteins during 3T3-L1 adipocyte differentiation leads to the identification of novel adipokines*. Cell Mol Life Sci 2004;61:2405-17.
46. Bouwman F, Renes J, Mariman E. *A combination of protein profiling and isotopomer analysis using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry reveals an active metabolism of the extracellular matrix of 3T3-L1 adipocytes*. Proteomics 2004;4:3855-63.
47. Smith JJ, Sydorsky Y, Marelli M, Hwang D, Bolouri H, Rachubinski RA et al. *Expression and functional profiling reveal distinct gene classes involved in fatty acid metabolism*. Mol Syst Biol 2006;2:2006.0009.
48. Chun TH, Hotary KB, Sabeh F, Saltiel AR, Allen ED, Weiss SJ. *A pericellular collagenase directs the 3-dimensional development of white adipose tissue*. Cell 2006;125:577-91.
49. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R et al. *Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature*. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:10730-5.
50. Kolonin MG, Saha PK, Chan L, Pasqualini R, Arap W. *Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue*. Nat Med 2004;10:625-32.
51. Scherer PE. *Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ*. Diabetes 2006;55:1537-45.
52. Wang P, Renes J, Bouwman F, Bunschoten A, Mariman E, Keijer J. *Absence of an adipogenic effect of rosiglitazone on mature 3T3-L1 adipocytes: increase of lipid catabolism and reduction of adipokine expression*. Diabetologia 2007;50:654-65.