

SAVERIO CINTI¹

Obesità, diabete e organo adiposo

¹ Direttore Scientifico Centro Obesità, Università Politecnica delle Marche

Dal punto di vista anatomico il tessuto adiposo è contenuto in strutture disseccabili dal resto del corpo che occupano compartimenti superficiali (sottocutaneo) e profondi (viscerali del tronco). Il tessuto adiposo è quindi distinto in sottocutaneo e viscerale.

Il colore del tessuto adiposo è bianco nei piccoli mammiferi e giallastro nell'essere umano, ma in alcune sedi il colore è decisamente bruno.

Nel topo, la sede bruna più consistente è nel compartimento sottocutaneo a livello della regione interscapolare, nell'uomo la sede bruna più consistente è posta in stretto rapporto con l'aorta e ai suoi rami principali.

In queste sedi le cellule adipose hanno caratteristiche diverse rispetto a quelle degli adipociti bianchi. Infatti, questi ultimi hanno tipicamente forma sferica (che consente massimo volume nel minimo spazio) e il 90% del loro contenuto è formato da una singola goccia di lipide (trigliceride). Il citoplasma è formato da una sottile rima con pochi organuli privi di caratteristiche specifiche e il nucleo è a forma di semiluna, schiacciato dal lipide.

L'anatomia degli adipociti delle aree brune è caratterizzata da dimensioni ridotte (circa 1/3 di quelle degli adipociti bianchi), una forma poligonale e citoplasma con numerosi piccoli vacuoli lipidici. I mitocondri sono numerosi, voluminosi e ricchi di creste. Gli adipociti delle aree brune, che appunto sono denominati adipociti bruni, sono molto diversi dagli adipociti bianchi. Essi si organizzano in un tessuto adiposo ricco di vasi sanguigni (che concorrono al colore bruno) e di fibre nervose adrenergiche parenchimali che prendono contatto, con le loro espansioni sinaptoidi, direttamente con le singole cellule adipose.

Gli adipociti bruni hanno funzioni diametralmente opposte a quelle degli adipociti bianchi: disperdono l'energia bruciando gli acidi grassi e producendo

calore. L'azione è guidata dallo stimolo adrenergico che si attiva all'esposizione al freddo e stimola i beta3 recettori degli adipociti bruni. Tale stimolo induce l'attivazione della beta ossidazione degli acidi grassi. La presenza di una proteina disaccoppiante nei mitocondri (UCP1), vanifica il gradiente protonico che deriva dalla beta ossidazione e il risultato netto è la produzione di calore. Poiché i vacuoli lipidici sono in forma multiloculare la quantità di acidi grassi liberata dallo stimolo adrenergico è enorme e poiché i mitocondri sono numerosi, grossi e ricchi di creste, il calore prodotto è fisiologicamente rilevante. Se si considera che il corpo umano debba essere mantenuto costantemente a una temperatura corporea di circa 37°C, mentre quella ambientale varia da circa -70 a circa +50 si intuisce facilmente come siano più importanti i sistemi termogenetici rispetto a quelli di termo dispersione e il tessuto adiposo bruno è tra i sistemi termogenetici più importanti dell'organismo.

In sintesi quindi l'organo adiposo è formato da strutture disseccabili formate da due tessuti con morfologia e funzione diverse: il tessuto adiposo bianco e il tessuto adiposo bruno (Cinti, 2018). Infatti, gli organi sono strutture disseccabili, formati da almeno due tessuti che cooperano tra loro a un preciso scopo funzionale. Ad esempio lo stomaco è disseccabile e composto sia da ghiandole che producono succo gastrico che da muscoli che fanno peristalsi. Ghiandole e muscoli sono tessuti diversi che cooperano al fine comune della digestione. Tutto ciò impone una domanda: qual è la cooperazione tra tessuto adiposo bianco e bruno?

PLASTICITÀ DELL'ORGANO ADIPOSO

Per rispondere a questa domanda abbiamo esaminato l'organo adiposo sottoposto a diverse condizioni sperimentali. Negli animali esposti al freddo, l'organo cambia colore e diventa più bruno. Accurati studi sperimentali condotti su due diversi ceppi murini hanno dimostrato che questo "browning" dell'organo adiposo è dovuto a un aumento significativo delle cellule adipose brune e alla riduzione equivalente delle cellule adipose bianche in assenza di variazione del numero totale degli adipociti dell'organo adiposo (Vitali et al., 2012). Tali dati confermano quanto abbiamo ipotizzato circa 20 anni orsono con esperimenti che dimostravano che il tessuto adiposo bianco di ratti anziani sottoposti a stimolo farmacologico con agonisti dei recettori adrenergici beta3 si trasforma in tessuto adiposo bruno (Himms-Hagen et al., 2000; Barbatelli et al., 2010).

Dati del laboratorio di Christian Wolfrum hanno confermato con moderne tecniche di genetica molecolare (lineage tracing) i nostri risultati (Rosenwald et al., 2013).

Tutto ciò offre una risposta alla domanda sulla cooperazione tra il tessuto adiposo bianco e bruno. Infatti, si può pensare che in condizioni di particolare stimolo cronico al freddo, la parte bianca dell'organo si converte in bruna per incrementare la termogenesi. D'altra parte la cronica positivizzazione del bilancio energetico impone un incremento delle capacità d'immagazzinamento dei lipidi e la conversione del bruno in bianco contribuisce a soddisfare questa esigenza.

In sintesi, la cooperazione consisterebbe proprio nella particolare plasticità delle cellule adipose che sarebbero, capaci, in particolari situazioni fisiologiche, di convertirsi reciprocamente per distribuire l'energia intrinseca dei lipidi verso la termogenesi o verso la riserva metabolica.

L'ORGANO ADIPOSO OBESO

Dal 2003 esiste un ampio consenso sul fatto che i tessuti adiposi obesi di topi e umani siano infiammati. Questa infiammazione cronica di basso grado è sostenuta principalmente dai macrofagi ed è collegata all'insulino-resistenza (Xu et al., 2003; Weisberg et al., 2003). Dati del nostro e di altri laboratori suggeriscono che la resistenza all'insulina induce iperattività delle cellule beta pancreatiche, ma un progressivo aumento della densità delle fibre nervose noradrenergiche delle isole di Langerhans, con attività inibitoria della secrezione di insulina, causa un declino della secrezione di insulina e il conseguente diabete di tipo 2 (T2D) (Giannulis et al., 2014; Cinti et al., 2021). La causa dell'infiammazione del grasso obeso era sconosciuta e nel 2005 abbiamo dimostrato che essa è dovuta alla morte degli adipociti obesi. I giganteschi detriti derivati dalla morte degli adipociti richiedono l'infiltrazione di macrofagi per la loro rimozione. I macrofagi fagocitanti attivi circondano i detriti, formati principalmente da grandi goccioline lipidiche libere, e formano crown-like structures (CLS) che sono ora considerate l'aspetto istopatologico di base dell'infiammazione (Cinti et al., 2005).

Gli adipociti viscerali sono più piccoli degli adipociti sottocutanei sia nel grasso normale che in quello obeso sia nei topi che negli uomini. Poiché esiste una correlazione positiva tra la dimensione degli adipociti e il numero di macrofagi infiltranti il grasso (o il numero di CLS), ci si aspettava una maggiore infiammazione nel grasso sottocutaneo, ma i dati hanno mostrato il contrario (Murano et al., 2008). Nonostante la minore dimensione degli

adipociti viscerali, l'infiammazione è risultata più intensa nel grasso viscerale. Questi dati hanno sollevato l'ipotesi che gli adipociti viscerali sono più fragili e muoiono a dimensioni inferiori rispetto agli adipociti sottocutanei, inducendo così un livello di infiammazione più elevato nel grasso viscerale. Per spiegare il fenomeno, nel 2009 abbiamo proposto la teoria della dimensione critica che induce la morte (critical death size: CDS) dell'adipocita. Essa prevede che gli adipociti viscerali abbiano un CDS più basso di quello degli adipociti sottocutanei perché hanno una diversa origine. Essi deriverebbero principalmente da una conversione degli adipociti bruni in adipociti bianchi (Cinti, 2009). Questa teoria offre una spiegazione ai ben noti dati clinici che affermano che l'obesità viscerale è la condizione più frequentemente collegata alle complicanze legate all'obesità e principalmente al diabete di tipo 2 (Björntorp e Rosmond, 1999). La teoria è stata dimostrata nel 2018: utilizzando topi Adipose Triglyceride Lipase-KO abbiamo dimostrato che i bruni convertiti in adipociti bianchi con le stesse dimensioni degli adipociti bianchi sottocutanei muoiono con una frequenza maggiore di circa sei volte (Kotzbeck et al., 2018). Il meccanismo che induce la morte degli adipociti ipertrofici era sconosciuto. Nel 2013 abbiamo dimostrato che gli adipociti obesi presentano una serie di alterazioni degli organuli cellulari. Queste alterazioni possono essere quantificate e, in linea con i dati clinici e la teoria della CDS, sono risultate più pronunciate nel grasso viscerale. Inoltre siamo stati in grado di mostrare la presenza di cristalli di colesterolo negli adipociti obesi e nelle CLS collegate. I cristalli di colesterolo possono attivare l'inflammosoma NLRP3 e indurre il processo che termina con una morte cellulare per piroptosi (Giordano et al., 2013).

CONCLUSIONI

43 anni di studi sui tessuti adiposi ci hanno convinto che essi siano organizzati a formare un vero e proprio organo. Esso è dotato di plasticità che consente una reciproca conversione del tessuto adiposo bianco in bruno. Ciò apre nuove prospettive di studio nell'ambito della biologia cellulare e nuove prospettive terapeutiche per l'obesità e il diabete. Quest'ultimo sembra infatti direttamente legato alle modifiche delle cellule adipose bianche e brune dovute all'eccesso di calorie introdotte. Recenti scoperte farmacologiche vanno nella direzione indicata e offrono quindi nuove speranze nel panorama terapeutico futuro.

BIBLIOGRAFIA

- BARBATELLI G., MURANO I., MADSEN L., HAO Q., JIMENEZ M., KRISTIANSEN K., GIACOBINO J.P., DE MATTEIS R., CINTI S. (2010): *The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation*, «Am J Physiol Endocrinol Metab.», Jun, 298 (6): E1244-53. doi: 10.1152/ajpendo.00600.2009. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20354155.
- BJÖRNTORP P., ROSMOND R. (1999): *Visceral obesity and diabetes*, «Drugs», 58, Suppl 1, pp. 13-18; discussion 75-82. doi: 10.2165/00003495-199958001-00005. PMID: 10576519.
- CINTI F., MEZZA T., SEVERI I., SULEIMAN M., CEFALO C.M.A., SORICE G.P., MOFFA S., IMPRONTA F., QUERO G., ALFIERI S., MARI A., PONTECORVI A., MARSELLI L., CINTI S., MARCHETTI P., GIACCARI A. (2021): *Noradrenergic fibers are associated with beta-cell dedifferentiation and impaired beta-cell function in humans*, «Metabolism.», Jan, 114, 154414. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154414. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33129839.
- CINTI S., MITCHELL G., BARBATELLI G., MURANO I., CERESI E., FALOIA E., WANG S., FORTIER M., GREENBERG A.S., OBIN M.S. (2005): *Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans*, «J Lipid Res. Nov», 46 (11), pp. 2347-2355. doi: 10.1194/jlr.M500294-JLR200. Epub 2005 Sep 8. PMID: 16150820.
- CINTI S. (2018): *Adipose Organ Development and Remodeling*, «Compr Physiol.», Sep 14, 8 (4), pp. 1357-1431. doi: 10.1002/cphy.c170042. PMID: 30215863.
- CINTI S. (2009): *Reversible physiological transdifferentiation in the adipose organ*, «Proc Nutr Soc.», Nov, 68 (4), pp. 340-349. doi: 10.1017/S0029665109990140. Epub 2009 Aug 24. PMID: 19698198.
- GIANNULIS I., MONDINI E., CINTI F., FRONTINI A., MURANO I., BARAZZONI R., BARBATELLI G., ACCILI D., CINTI S. (2014): *Increased density of inhibitory noradrenergic parenchymal nerve fibers in hypertrophic islets of Langerhans of obese mice*, «Nutr Metab Cardiovasc Dis.», Apr, 24 (4), pp. 384-392. doi: 10.1016/j.numecd.2013.09.006. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24462047; PMCID: PMC4082304.
- GIORDANO A., MURANO I., MONDINI E., PERUGINI J., SMORLESI A., SEVERI I., BARAZZONI R., SCHERER P.E., CINTI S. (2013): *Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis*, «J Lipid Res.», Sep, 54 (9), pp. 2423-2436. doi: 10.1194/jlr.M038638. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23836106; PMCID: PMC3735940.
- HIMMS-HAGEN J., MELNYK A., ZINGARETTI M.C., CERESI E., BARBATELLI G., CINTI S. (2000): *Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes*, «Am J Physiol Cell Physiol.», Sep, 279 (3), C670-81. doi: 10.1152/ajpcell.2000.279.3.C670. PMID: 10942717.
- KOTZBECK P., GIORDANO A., MONDINI E., MURANO I., SEVERI I., VENEMA W., CECCHINI M.P., KERSHAW E.E., BARBATELLI G., HAEMMERLE G., ZECHNER R., CINTI S. (2018): *Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation*, «J Lipid Res.», May, 59 (5), pp. 784-794. doi: 10.1194/jlr.M079665. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29599420; PMCID: PMC5928436.
- MURANO I., BARBATELLI G., PARISANI V., LATINI C., MUZZONIGRO G., CASTELLUCCI M., CINTI S. (2008): *Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice*, «J Lipid Res.», Jul, 49 (7), pp. 1562-1568. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200. Epub 2008 Apr 3. PMID: 18390487.

- ROSENWALD M., PERDIKARI A., RÜLICHE T., WOLFRUM C. (2013): *Bi-directional inter-conversion of brite and white adipocytes*, «Nat Cell Biol.», Jun, 15 (6), pp. 659-667. doi: 10.1038/ncb2740. Epub 2013 Apr 28. PMID: 23624403.
- VITALI A., MURANO I., ZINGARETTI M.C., FRONTINI A., RICQUIER D., CINTI S. (2012): *The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes*, «J Lipid Res.», Apr, 53 (4), pp. 619-629. doi: 10.1194/jlr.M018846. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22271685; PMCID: PMC3307639.
- WEISBERG S.P., MCCANN D., DESAI M., ROSENBAUM M., LEIBEL R.L., FERRANTE A.W. JR. (2003): *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*, «J Clin Invest.», Dec, 112 (12), pp. 1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246. PMID: 14679176; PMCID: PMC296995.
- XU H., BARNES G.T., YANG Q., TAN G., YANG D., CHOU C.J., SOLE J., NICHOLS A., ROSS J.S., TARTAGLIA L.A., CHEN H. (2003): *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*, «J Clin Invest.», Dec, 112 (12), pp. 1821-1830. doi: 10.1172/JCI19451. PMID: 14679177; PMCID: PMC296998.