

Termogenesi adattativa: un fattore sottovalutato nell'approccio all'obesità?

Gian Franco Pagano
Università degli Studi di Torino

Per termogenesi adattativa (o facoltativa) (TA) si intende la produzione di calore in risposta alla variazione di temperatura ambientale (esposizione al freddo) o all'assunzione di alimenti (termogenesi post-alimentare). Alcuni studiosi inseriscono in questa definizione anche la termogenesi legata all'attività fisica spontanea (SPA) e la termogenesi legata ai movimenti della postura, al tono muscolare a riposo e a eventuali stati di agitazione (*non-exercise activity thermogenesis*, NEAT). Tutte queste condizioni si aggiungono al cosiddetto metabolismo di base (o *resting metabolic rate*, RMR) e contribuiscono, assieme all'attività fisica e lavorativa propriamente detta, alla spesa energetica totale (*total energy expenditure*, TEE). Le componenti della TEE sono state oggetto di ricerca avanzata sia negli animali sia nell'uomo, mentre, anche nella pratica clinica, sarebbe opportuno riservare una maggiore attenzione allo specifico capitolo della TA, soprattutto in considerazione del rischio sovrappeso/obesità, notoriamente un problema di salute pubblica di crescente importanza a livello mondiale (1).

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un **percorso di formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmec.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

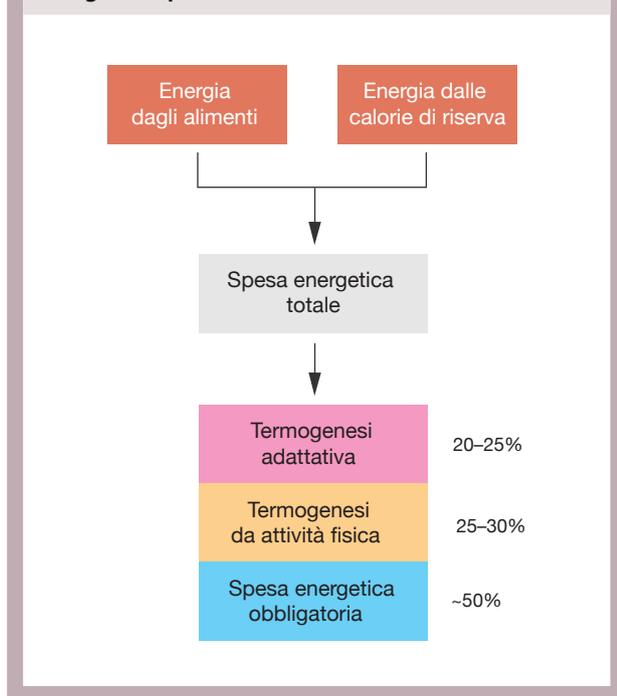
Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmec.org>

La TA serve a mantenere l'organismo nelle condizioni di temperatura standard nonostante una possibile riduzione della temperatura ambientale e a mantenere stabile il peso standard, dissipando sotto forma di calore l'eccesso di energia introdotta con gli alimenti. Questa componente della TEE può svolgere un ruolo importante nei riguardi del rischio di sovrappeso e obesità sia attraverso un diverso condizionamento su base genetica sia in risposta alla variabile presenza di determinanti ambientali (temperatura, qualità e quantità degli alimenti, SPA). Una migliore conoscenza di questi fenomeni, una più estesa misurazione nella pratica clinica della spesa energetica adattativa ed eventuali interventi farmacologici mirati potrebbero contribuire a migliorare il bilancio energetico e a favorire un migliore controllo del peso corporeo (2).

Un importante contributo alla comprensione dei meccanismi molecolari che stanno alla base della termogenesi adattativa è stato pubblicato una decina di anni fa, ma può considerarsi del tutto attuale e ne è consigliabile la lettura (3), ovviamente integrando quei dati con le informazioni più recenti raccolte in questi ultimi anni. Ne riportiamo, aggiornandola, la figura relativa agli aspetti termodinamici della spesa energetica globale (Figura 1). L'energia necessaria al mantenimento delle funzioni vitali e all'attività fisica deriva dall'assunzione degli alimenti e, nei periodi post-assorbitivi, dalla mobilitazione di energia dai tessuti di deposito (*in primis* il tessuto adiposo). La TEE può essere suddivisa in 3 componenti: spesa energetica obbligatoria (RMR) necessaria per la funzione cellulare e dei diversi organi, spesa energetica da attività fisica volontaria e spesa energetica facoltativa (come più sopra definita).

La stabilità del peso corporeo dipende dal mantenimento di un equilibrio tra le entrate alimentari e le diverse componenti della spesa energetica e va sottoli-

Figura 1 Partizione approssimativa della spesa energetica quotidiana



La termogenesi adattativa si compone a sua volta di 3 componenti: da freddo, da alimentazione e da comportamento. L'attività fisica può essere ampiamente variabile tra soggetto e soggetto (sedentarietà; lavori pesanti; attività fisica anche di tipo sportivo). La spesa energetica di base o obbligatoria corrisponde al consumo di energia da parte del metabolismo cellulare e della funzione degli organi

neato che anche piccole variazioni sia delle entrate sia delle uscite possono diventare importanti se persistenti nel tempo.

Nel soggetto a riposo la spesa energetica obbligatoria può essere misurata direttamente con la calorimetria diretta o indirettamente con la valutazione del consumo di ossigeno (calorimetria indiretta). Può essere qui anticipato che la spesa energetica misurata durante il sonno vale dal 5 al 10% in meno di quella misurata nel soggetto vigile a riposo e la differenza tra le due rilevazioni può essere attribuita alla NEAT. Per quanto riguarda la termogenesi da freddo (senza brivido) può essere anticipato che essa in media vale il 5% della TEE, mentre la termogenesi post-alimentare, ovviamente ampiamente influenzata dalla quantità e qualità degli alimenti, può valere intorno al 10-20% della TEE. Questi dati orientativi indicano che la spesa energetica adattativa può quindi valere dal 20 al 40% della TEE.

Maggiori particolari verranno proposti e discussi nelle successive sezioni.

Regolazione centrale della termogenesi da freddo

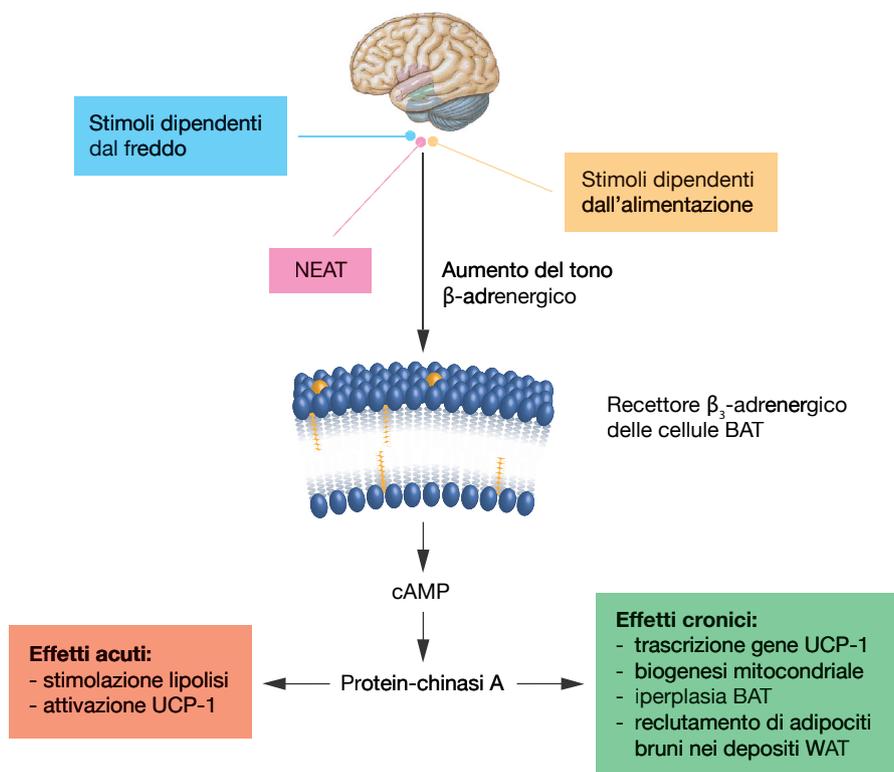
Numerosi studi, condotti soprattutto negli animali di laboratorio, hanno dimostrato sia nella termogenesi da freddo sia in quella post-alimentare il ruolo preminente dell'attivazione del sistema nervoso simpatico, con qualche distinzione nei riguardi della TA, della SPA e della NEAT (2, 3).

A seguito della liberazione di catecolamine si avvia un'attivazione dei recettori adrenergici β_3 presenti sulle cellule del tessuto adiposo bruno (BAT) e dei muscoli scheletrici, con conseguente incremento del consumo di energia e della dissipazione di questa sotto forma di calore (3). Studi sui roditori hanno mostrato che il blocco del sistema nervoso simpatico (SNS) o la mancata produzione di catecolamine impediscono agli animali di mantenere la temperatura corporea durante l'esposizione al freddo, che la somministrazione di agonisti dei recettori β -adrenergici aumenta la spesa energetica del 50-150% e che tale effetto risulta molto simile a quello prodotto dalla esposizione al freddo (4). Anche nell'uomo la somministrazione endovenosa di adrenalina e noradrenalina produce un aumento della TEE paragonabile a quello provocato dalla esposizione al freddo (25-36% di aumento della RMR) (5) e sempre nell'uomo è stato dimostrato che il controllo della termogenesi adattativa è mediato dai recettori adrenergici β e non dagli α -adrenorecettori. Una visione semplificata del fenomeno è riportata in Figura 2.

L'encefalo influenza la spesa energetica anche attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide con meccanismi che non sono ancora del tutto chiariti e che comprendono il riciclo di substrati e di ioni e la fuoriuscita di protoni dai mitocondri (6). In complesso si può sostenere che, in genere, i livelli plasmatici di ormoni tiroidei tendono ad aumentare con l'incremento dell'apporto calorico e a ridursi nelle condizioni di digiuno, contribuendo in tal modo all'adattamento fisiologico della spesa energetica.

Va ancora segnalato che una moderna visione dell'omeostasi energetica si può spiegare non solo sulla base delle nozioni tradizionali ma anche attraverso il concetto della plasticità sinaptica, secondo cui i neuroni ipotalamici imparano a cambiare la loro capacità di risposta agli stimoli sistemici e locali, con ruolo predominante svolto dal nucleo arcuato (7). Secondo questo studio la capacità del nucleo arcuato di rimodularsi dinamicamente in risposta alla variazione dei segnali

Figura 2 Rappresentazione schematica degli effetti della attivazione β -adrenergica da parte del SNC a seguito di stimoli adeguati della termogenesi adattativa



BAT: brown adipose tissue; WAT: white adipose tissue; UCP-1: UnCoupling Protein-1; cAMP: adenosin-monofosfato ciclico

afferenti ne garantisce la capacità di controllare il bilancio energetico e di condizionare i circuiti che regolano l'assunzione di cibo. Anche leptina e ghrelina, che si legano preferenzialmente alle cellule dell'area tegumentale ventrale, sono in grado di partecipare alla regolazione adrenergica del bilancio energetico.

Per quanto riguarda la leptina, è noto da tempo che l'attivazione dei recettori a livello del SNC di questo ormone causa una riduzione dell'appetito e aumenta l'attività del sistema nervoso simpatico, con successiva attivazione delle cellule BAT e incremento della spesa energetica (8). Studi più recenti hanno dimostrato che i neuroni dell'ipotalamo dorso-mediale mediano la risposta termogenica alla iperleptinemia degli animali resi obesi con la dieta (notoriamente leptino-resistenti e affetti da sindrome metabolica), con conseguente aumento del tono simpatico; ne potrebbero derivare, almeno in parte, la più elevata frequenza cardiaca, l'ipertensione e l'incremento della produzione epatica di

glucosio che sono stati segnalati in questi animali e, più genericamente, nella sindrome metabolica (9).

Per quanto riguarda i rapporti tra ghrelina e TA i dati sono scarsi, ma concordano nel sostenere non soltanto un'azione orexigena centrale (attraverso l'attivazione dei nuclei su ricordati), ma anche alla periferia, in cui si assiste, almeno nell'animale da esperimento, all'aumento del grasso bianco retroperitoneale e inguinale e alla diminuzione dei depositi di BAT (10) che potrebbero giustificare sia la ridotta TA sia l'incremento dell'adiposità che si associano all'invecchiamento. A conferma di questa ipotesi, nei topi con ablazione del recettore della ghrelina sono stati dimostrati un aumento della termogenesi e una diminuzione della insulino-resistenza, alterazioni che aprono il campo all'impiego in futuro di farmaci antagonisti del recettore della ghrelina, in grado di spostare l'equilibrio energetico da una condizione anabolica a una termogenetica (11).

Una rappresentazione schematica della complessa regolazione centrale della termogenesi da freddo è riportata nella Figura 3, elaborata e semplificata da Morrison et al. (12). Lo schema descrive la via afferente (recettori cutanei termici, distinti per il caldo e per il freddo) che si articola sulla classica sequenza di 3 neuroni, con invio del segnale al subnucleo ipotalamico laterale esterno, a parte del nucleo parabrachiale laterale (LPBel) e al subnucleo preottico mediano (MnPO). Da questi nuclei parte la via efferente che consiste essenzialmente nell'attivazione simpatica delle cellule BAT. I neuro-regolatori centrali più importanti sono rappresentati dal glutamato (GLU), dalla serotonina (5HT) e dalla prostaglandina E2 (che si lega ai recettori EP3). I neuroni preottici per il freddo e per il caldo inibiscono a temperatura ambiente i neuroni simpato-eccitatori del nucleo dorso-mediale dell'ipotalamo (DMH) e l'inibizione viene rimossa quando giunge

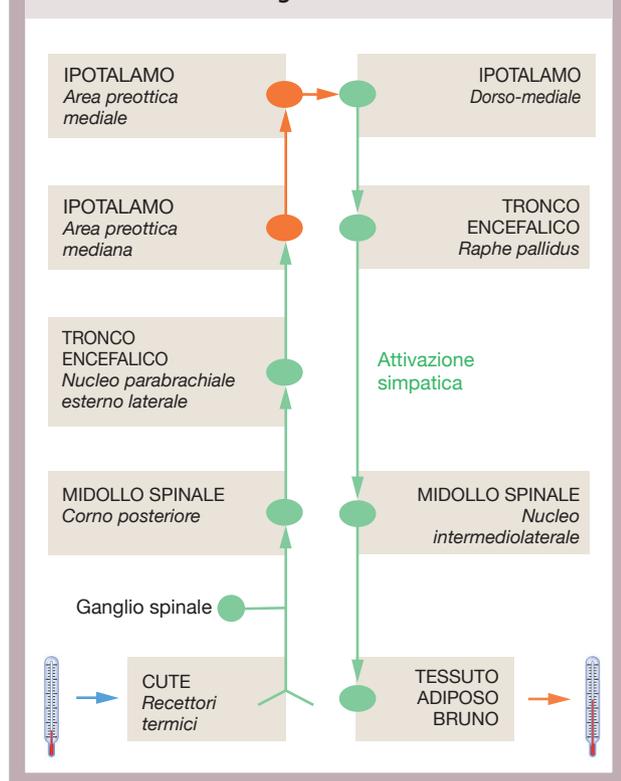
dalla periferia il segnale di bassa temperatura (attivazione dei gangli presinaptici nel nucleo spinale intermedio, IML), con attivazione secondaria delle cellule BAT. I neuroni sensibili alla orexina, localizzati nella zona perifornicale dell'ipotalamo laterale (PeF-LH), attivano i neuroni del rafe rostrale pallido, con incremento della attività simpatica. Per maggiori dettagli vedere il lavoro citato (12).

Sedi della termogenesi adattativa: il tessuto adiposo bruno

Nei roditori la presenza del BAT è stata dimostrata da molto tempo ed esso è considerato il principale organo effettore della TA; l'attivazione delle cellule BAT avviene a opera degli agenti β -agonisti, che attivano un recettore specifico che, a sua volta, attiva la UCP-1 (*uncoupling protein-1*, proteina localizzata sulla superficie interna della membrana mitocondriale) (13). A livello mitocondriale in ogni tipo di cellula gli elettroni donati da NADH e FADH entrano nella catena di trasporto elettronico, dove i protoni vengono pompati all'esterno del mitocondrio creando un gradiente elettrochimico. I protoni rientrano in seguito nel mitocondrio sfruttando la loro differenza di concentrazione tra l'esterno e la parte interna del mitocondrio stesso. Il rientro dei protoni nel mitocondrio attiva la ATP-sintetasi che trasforma l'ADP in ATP, aumentando la riserva energetica cellulare. In presenza di elevate riserve energetiche (e quindi di bassi livelli di ADP) la catena ossidativa rallenta, adeguandosi alle esigenze energetiche cellulari. Nelle cellule del BAT la presenza di UCP-1 porta a una prevalente dissipazione dell'energia disponibile nella catena ossidativa sotto forma di calore, con incremento del consumo di ossigeno e bilancio energetico negativo: ciò è dovuto a una regolazione della permeabilità della membrana mitocondriale che porta alla fuoriuscita di protoni e al rilascio dell'energia sotto forma di calore (in luogo della resintesi di nuovo ATP). La prima parte del processo in queste cellule può essere così riassunta:

- legame dell'agente β_3 -agonista (liberato ad es. in conseguenza di esposizione al freddo) con il recettore specifico localizzato sulle cellule adipose brune;
- produzione di cAMP e attivazione secondaria di PKA (protein-chinasi A);
- fosforilazione di cAMP-response element binding (CREB) che induce la trascrizione di alcuni geni, tra

Figura 3 **Rappresentazione schematica delle vie afferenti (sensori del freddo), dei centri regolatori ipotalamici e delle vie efferenti del complesso sistema della termoregolazione da freddo**



I termometri indicano la risposta termoregolatoria che in pratica consiste nel mantenimento della temperatura corporea. Non sono riportati per semplicità i diversi mediatori neurochimici e neuroormonali. Mod. da (12)

- cui ha la massima importanza la attivazione/induzione della sintesi di UCP-1;
- fosforilazione di *thyroid hormone response element* (TREB) con conseguente attivazione della desiodasi DII e aumento secondario della sintesi di triiodotironina (T3);
 - attivazione da parte di cAMP della lipasi ormonosensibile (HSL), con liberazione di acidi grassi liberi (FFA) che attivano la UCP-1 e la PGC-1 (*peroxisome proliferator-activator receptor- γ coactivator-1 α*), importante regolatore della biogenesi e della funzione mitocondriale;
 - attivazione di UCP-1 con aumentata produzione di calore.

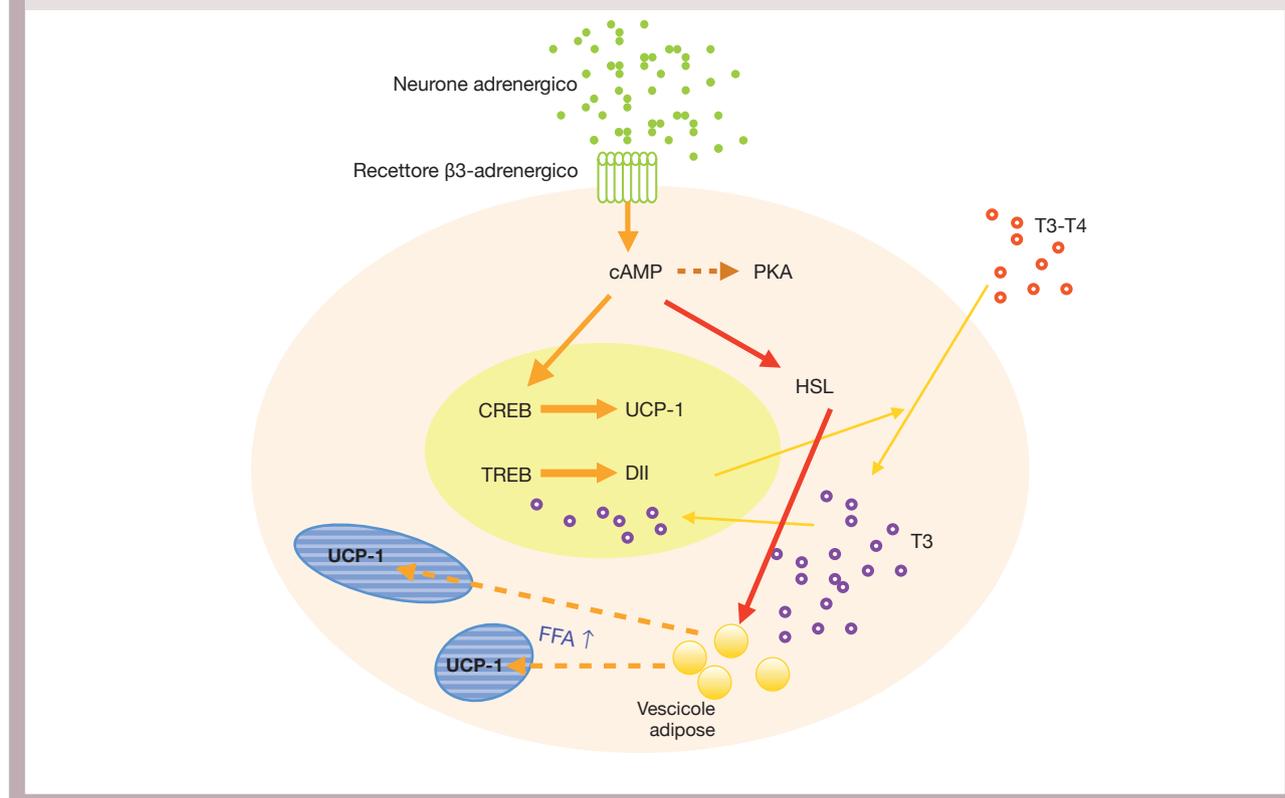
Una rappresentazione grafica di questa sequenza di eventi è riportata in Figura 4.

In relazione al meccanismo descritto, si ricorda che nelle cellule adipose bianche si ha un aumento dei livelli della lipasi ormono-sensibile cAMP-dipendente

e, secondariamente, un incremento dei livelli plasmatici di FFA e di glucosio. Questi meccanismi biochimici sono stati ulteriormente discussi in una recente revisione che ha evidenziato nuovi aspetti del problema (14).

Uno degli aspetti che sino a poco tempo fa si riteneva di incerta interpretazione riguardava la effettiva presenza di BAT nell'uomo adulto, considerata dubbia e probabilmente di trascurabile importanza sia in fisiologia sia nei riguardi di possibili interventi preventivi o curativi dell'obesità. Negli ultimi anni, però, sono stati prodotti alcuni lavori molto convincenti sulla presenza e sulla funzione del BAT nell'uomo. Nel 2009 sullo stesso numero del *New England Journal of Medicine* sono comparsi in successione tre lavori, condotti da diversi gruppi di ricercatori, che hanno impiegato la tecnica della tomografia a emissione di positroni (PET) dopo somministrazione di ^{18}F -fluorodesossiglucosio (^{18}F -FDG) allo scopo di identificare il BAT e le sue variazioni in funzione dell'esposizione al freddo. Il lavoro di

Figura 4 Rappresentazione schematica della attivazione adrenergica delle cellule BAT



La stimolazione del β_3 -recettore adrenergico porta a un aumento di concentrazione intracellulare di triiodotironina (T3) ad opera della desiodasi 5' di tipo 2 (DII); il T3 stimola la trascrizione della UCP-1 che causa il passaggio di protoni dalla porzione interna dei mitocondri (zone tratteggiate in blu), con dissipazione dell'energia in calore. L'attivazione della lipasi ormono-sensibile (HSL) induce lipolisi dei trigliceridi con aumento degli FFA citoplasmatici. FFA: acidi grassi liberi; PKA: protein-chinasi A; CREB: cAMP response element; TREB: thyroid hormone response element; T4: T4 thyroxine. Mod. da (18)

Cypess e coll. (15) ha studiato con la tecnica PET, integrata da tomografia computerizzata (PET-CT), 1972 pazienti con l'obiettivo di individuare sostanziali depositi metabolicamente più attivi nell'ambito del restante tessuto adiposo. Sono stati considerati compatibili con la presenza di BAT depositi di tessuto a più elevata assunzione di ^{18}F -FDG (almeno 2 g per millilitro) di almeno 4 mm di diametro. In alcuni soggetti sono state eseguite biopsie mirate nelle zone ipercaptanti con la dimostrazione istochimica di positività per UCP-1. Deposit cellulari identificabili come BAT sono stati riconosciuti nella zona anteriore del collo e del torace anteriore nel 7,5% delle donne e nel 3,1% dei maschi (rapporto 2:1, $p < 0,001$); nelle donne, inoltre, sia la quantità di tessuto sia l'assunzione di ^{18}F -FDG sono risultati significativamente maggiori. La probabilità di visualizzare BAT è stata inversamente proporzionale all'età, alla temperatura esterna dell'ambiente d'esame, all'uso di β -bloccanti e, negli anziani, all'indice di massa corporea (BMI).

Van Marken Lichtenbelt e coll. (16) hanno studiato con tecnica PET-CT 24 maschi suddivisi tra normopeso e obesi, esaminando i soggetti sia a temperatura ambiente (22 °C) sia dopo esposizione a temperatura moderatamente inferiore (16 °C). In questi soggetti sono anche state valutate la composizione corporea e la spesa energetica a riposo. La presenza di BAT è stata individuata in 23/24 soggetti solo in condizioni di bassa temperatura e l'attività di captazione del ^{18}F -FDG è stata inferiore nei soggetti obesi ($p=0,007$). La percentuale di grasso corporeo e il BMI sono risultati inversamente correlati con il BAT, mentre il metabolismo a riposo si è dimostrato correlato in maniera positiva. Una ulteriore conferma di questi risultati è venuta dal lavoro di *Virtanen e coll.* (17) che hanno studiato con tecnica analoga 5 soggetti esposti al freddo, su cui si sono effettuate biopsie nelle zone di maggiore captazione del ^{18}F -FDG (tessuto adiposo paracervicale e supraclavicolare): accanto all'aumento di 15 volte della captazione del ^{18}F -FDG rispetto alle zone circostanti, gli autori hanno evidenziato nel materiale biotico prelevato RNA messaggero di UCP-1, oltre alla presenza della proteina stessa. Il dato quindi avvalorava precedenti lavori, documentando che un tessuto compatibile con il BAT è dimostrabile nel tessuto adiposo dell'uomo e che questo tessuto aumenta di attività metabolica a seguito dell'esposizione al freddo.

L'interessante editoriale che ha accompagnato questi lavori ha sottolineato che, pur con i limiti dovuti agli

studi osservazionali, sembra confermato che BAT attivo è presente anche nell'uomo adulto e che la sua attività è inversamente proporzionale all'adiposità e agli indici della sindrome metabolica (18). L'editoriale auspica la ricerca di interventi "naturali" mirati ad aumentare l'attività di questo tessuto per stimolare la spesa energetica, controllare il peso corporeo e correggere il sovrappeso/obesità. A questo progetto stanno lavorando diversi ricercatori.

Il BAT si distingue per molti aspetti dal tessuto adiposo bianco sia dal punto di vista morfologico e funzionale sia sotto l'aspetto citogenetico. Per quanto riguarda le funzioni, si possono riassumere qui di seguito le principali differenze (19):

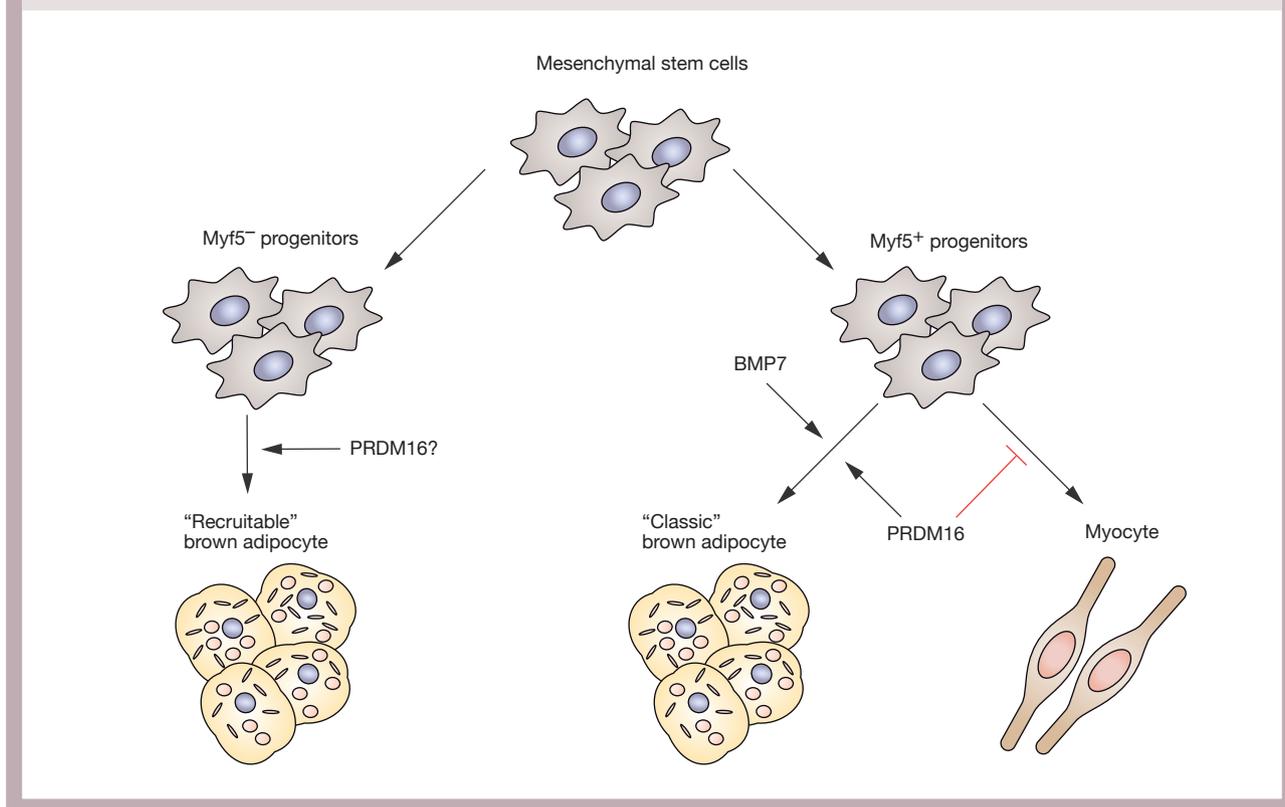
- tessuto adiposo bianco
 - conserva energia sotto forma di trigliceridi
 - le cellule contengono grandi gocciole lipidiche uniloculari
 - il nucleo è localizzato alla periferia della cellula
 - le cellule contengono pochi mitocondri
 - è dimostrata una grande secrezione di adipochine;
- tessuto adiposo bruno
 - consuma energia dissipandola in calore
 - è molto vascolarizzato
 - presenta una ricca innervazione simpatica
 - le cellule contengono piccole gocciole lipidiche multiloculari
 - il nucleo è localizzato al centro della cellula
 - le cellule hanno un elevato contenuto in mitocondri
 - le cellule esprimono la proteina disaccoppiante (UCP-1).

In passato si riteneva che le cellule adipose brune e quelle bianche derivassero da un progenitore comune, ma questa teoria è stata riconsiderata sulla base di studi di genetica cellulare secondo cui risulta molto probabile che le cellule brune possano derivare da un progenitore comune alle cellule muscolari (20). Secondo altri studiosi esisterebbero almeno due tipi cellulari di adipociti bruni: quelli classici che si trovano in distinte sedi anatomiche (depositi interscapolari, perirenali e ascellari), ben evidenti nei mammiferi neonati e quelli che compaiono dopo adeguata stimolazione da freddo nell'ambito dello stesso tessuto adiposo bianco (21). È infatti dimostrato che l'esposizione per periodi lunghi al freddo o una adeguata stimolazione β -adrenergica inducono lo sviluppo di adipociti bruni nell'ambito del tessuto adiposo bianco, ma l'origine di questi adipociti bruni è al momento poco chiara. La presenza di due diversi *pool* di adipociti bruni suggerisce la possibilità che dif-

ferenti interventi possano essere applicati per sviluppare l'uno o l'altro di questi pool. La problematica su riportata può essere ben rappresentata dalla Figura 5, ripresa dal lavoro di *Lidell ed Enerback* (19): questi autori sottolineano che la capacità innata del BAT a spendere energia attraverso la produzione di calore può costituire una nuova via per trattare condizioni come l'obesità, la sindrome metabolica e il diabete tipo 2 (DMT2). Analoghe conclusioni sono state raggiunte da altri ricercatori che in una rassegna sul ruolo del tessuto adiposo bruno nell'uomo parlano di un "rinascimento epocale" (22). Essi sottolineano che, dopo la ormai chiara documentazione dell'esistenza di BAT nell'uomo e della sua adattabilità a situazioni ambientali variabili (esposizione al freddo) e alla dimostrazione della presenza di un nuovo fattore trascrizionale (PRDM16 = PR domain zinc finger protein 16) che ne può controllare l'induzione, sono necessari ulteriori sforzi per produrre farmaci utili a promuovere l'adipogenesi di BAT per il trattamento dell'obesità.

La quantità di energia che il BAT è in grado di dissipare è considerata elevata e può corrispondere sino al 20% della spesa calorica giornaliera per una massa di BAT pari a 50 g (23); per ora i dati ottenuti nell'uomo indicano quantità per lo più inferiori, con ampia variabilità interindividuale, compresa tra 12 e 63 g (24). Una maggiore o minore espressione del BAT nell'uomo sembra ovviamente poter condizionare una diversa capacità di utilizzo delle calorie introdotte in eccesso rispetto al fabbisogno energetico o producendo calore o lasciandole a disposizione delle riserve (tessuto adiposo); ne deriverebbe una potenziale resistenza o propensione verso l'obesità. Nell'uomo sono ora proponibili ulteriori studi con l'applicazione delle nuove metodologie di indagine prima ricordate, che potranno essere utilizzate per studiare l'influenza non soltanto del freddo sulla termogenesi e sull'espressione di BAT, ma anche di altri determinanti della termogenesi facoltativa, come la termogenesi post-prandiale (TPP) e la termogenesi prodotta dall'attività fisica spontanea (la già citata NEAT).

Figura 5 Probabile origine degli adipociti bruni



I fattori che controllano la induzione di PRDM16 non sono ancora conosciuti, ma uno di questi potrebbe essere la citochina BMP7. L'elemento differenziale delle due linee di adipociti bruni è dato dalla espressione (o mancata espressione) di Myf5. BMP7: bone morphogenetic protein 7; Myf5: myogenic factor 5; PRDM16: PR domain zinc finger protein 16. Mod. da (19)

Sedi della termogenesi adattativa: altre sedi

L'identificazione nell'uomo di alcuni analoghi della UCP-1 al di fuori del BAT ha aperto un nuovo interesse sulla termogenesi potenziale in altre sedi, in particolare nel tessuto muscolo-scheletrico (25). Sono stati individuati diversi analoghi strutturali della UCP-1, tra cui UCP-2 e UCP-3, che dimostrano una omologia strutturale con UCP-1 superiore al 50%. La UCP-2 è presente nella milza, nel polmone, nello stomaco e nel tessuto adiposo bianco; il suo ruolo nella termogenesi è considerato di poco peso e probabilmente la sua funzione principale riguarda essenzialmente la protezione contro il danno indotto delle cosiddette specie reattive dell'ossigeno (ROS). Un maggiore interesse da parte dei ricercatori è stato dedicato alla UCP-3 in quanto presente soprattutto nel muscolo scheletrico; è stato evidenziato nell'uomo che la componente proteica della UCP-3 misurabile era positivamente correlata con la spesa energetica, ma studi sugli effetti di una blanda esposizione al freddo non hanno documentato alcuna variazione significativa. È probabile che il suo ruolo termogenetico sia trascurabile mentre la protezione verso l'eccesso di ROS sembra preminente, verosimilmente mediata dalla riduzione del gradiente protonico (26). UCP-4 e UCP-5 sono espressi essenzialmente nel sistema nervoso centrale, dove presumibilmente svolgono un ruolo protettivo contro le ossidazioni e di prevenzione del danno neuronale. Il contributo di questi analoghi dell'UCP-1 alla TA è quindi al momento non confermato. Altri meccanismi, come il *turnover* proteico e il riciclo degli acidi grassi, potrebbero concorrere a spiegare il contributo muscolare alla termogenesi adattativa.

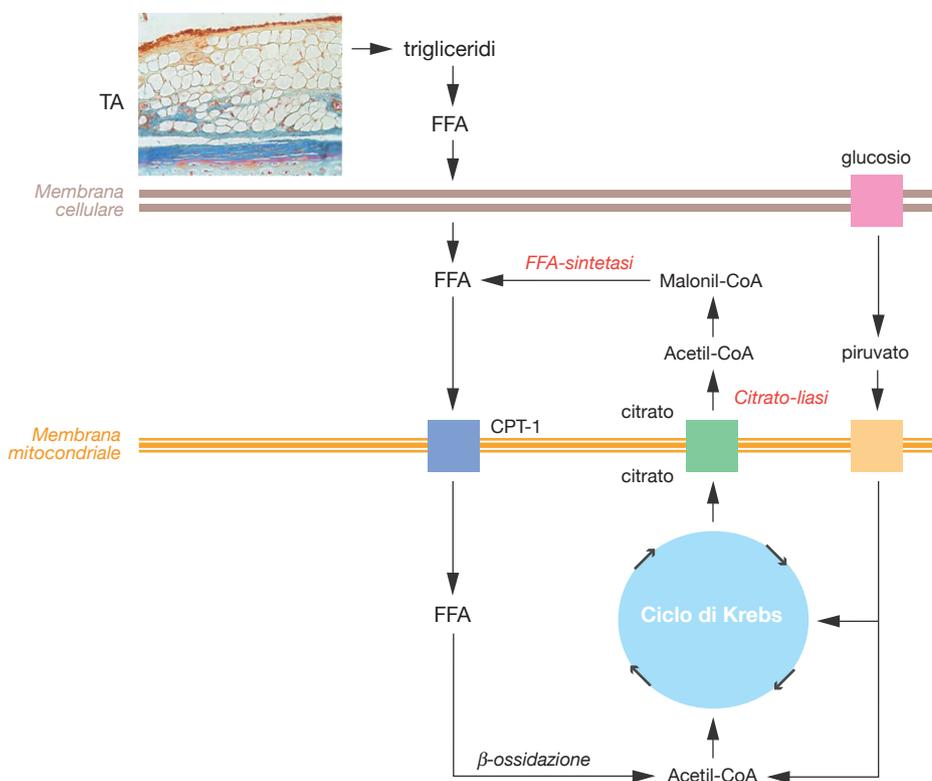
Il *turnover* delle proteine è un processo dinamico che comprende la demolizione e la sintesi delle proteine, la loro degradazione in urea o la conversione in glucosio (27). Il tasso di *turnover* proteico giornaliero nell'uomo è ampiamente in eccesso sull'assunzione alimentare di proteine (da 50 a 80 g/die), essendo compreso tra 300 e 400 g/die. Dal momento che il *turnover* proteico dipende dalla disponibilità di ATP, esso richiede energia e consuma in media dal 15 al 20% della RMR. È interessante notare che il tessuto muscolare contribuisce per almeno il 25% al consumo energetico da *turnover* proteico e potenzialmente può far variare questo valore sulla base della maggiore o minore disponibilità di fibre muscolari e di massa muscolare. È stato peraltro segnalato che l'esposizione al freddo di ratti o di vitelli non sembra in grado di modificare la termogenesi da

turnover proteico; questa quindi non sembra giocare un ruolo importante nella TA (dati riportati da Wijers e coll.) (2).

Un potenziale contributo alla TA può anche essere dato dal cosiddetto riciclo degli acidi grassi liberi (*fatty acid cycling*). Questo ciclo iterativo è stato studiato nell'uomo in occasione di gravi ustioni, in cui rappresenta, assieme al *turnover* proteico, un'importante causa di aumento della spesa energetica (28). Il riciclo consiste in un sovraccarico del ciclo di Krebs ad opera dell'eccessiva lipolisi e della disponibilità intracellulare di FFA (e potenzialmente di glucosio); ne deriva un eccesso di produzione di citrato a livello mitocondriale che si traduce, a livello citoplasmatico, in un'attivazione allosterica di acetyl-CoA-carbossilasi con resintesi di FFA. Ossidazione e resintesi di acidi grassi costituirebbero quindi un classico "ciclo futile" che consuma energia senza un apparente vantaggio metabolico. Una rappresentazione grafica semplificata del ciclo è riportata nella Figura 6, tratta dal lavoro di Solinas e coll. (29), cui si rinvia per maggiori particolari. Questo lavoro sottolinea inoltre la funzione regolatrice, a livello muscolare, svolta dalla leptina che, legandosi a un recettore specifico, aumenta la concentrazione di AMPK (*AMP-activated protein kinase*) che a sua volta, assieme a PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*), concorre a incrementare la dispersione di energia attivando la sintesi *de novo* di acidi grassi e la ossidazione lipidica. È anche stato dimostrato che una esposizione al freddo aumenta il riciclo degli acidi grassi (come prima descritto), confermando il contributo potenziale svolto dai muscoli scheletrici nel controllo della termogenesi (30).

Un altro ciclo futile potenzialmente importante ai fini del consumo energetico riguarda il riciclo del calcio dal reticolo sarcoplasmatico (RS) e dai T-tubuli (cui è legato) al citoplasma per intervento di recettori del RS, noti come *ryanodine receptors* (Ryr); questi recettori sono attivati dall'acetilcolina e permettono la fuoriuscita di Ca²⁺ libero nel citoplasma. Il bilancio delle concentrazioni di calcio intracellulare deve essere mantenuto stabile e ciò si realizza con un sistema di pompa che recupera calcio dall'esterno della cellula con l'intervento di una Ca²⁺-ATPasi (Serca-1 Ca²⁺-ATPasi): ciò comporta aumento del consumo di energia. Questo ciclo è capace di generare molto calore, soprattutto in alcune condizioni patologiche come l'ipertermia maligna in cui il Ryr, mutato, si attiva in presenza di svariati anestetici, producendo una eccessiva e spesso incontrollabile quantità di calore (31). La già citata ras-

Figura 6 Rappresentazione schematica del ciclo futile trigliceridi-acidi grassi liberi, rappresentato dalla ossidazione lipidica e dalla resintesi *ex novo* a livello dei muscoli scheletrici



I quadrati colorati indicano i trasportatori specifici. CPT-1: carnitina palmitoil-transferasi 1; TA: tessuto adiposo. Mod. da (29)

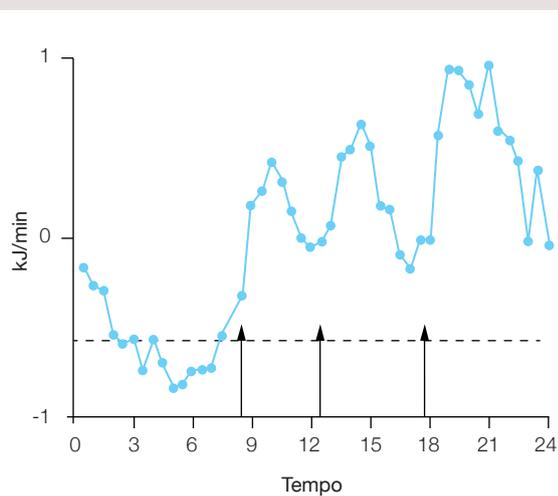
segna di Wijers e coll. (2) ricorda che in un modello di ratto carente di UCP-1 l'esposizione al freddo induce l'attivazione del sistema Serca-2 con conseguente aumento della produzione di calore, ma precisa anche che non sono disponibili dati sull'uomo. Al momento il peso di questo ciclo futile nella termogenesi adattativa dell'uomo rimane pertanto da definire.

Termogenesi post-alimentare

Lo studio della termogenesi post-alimentare è stato intenso tra gli anni '80 e l'inizio del nuovo secolo, con riduzione degli apporti scientifici negli ultimi 10 anni. I dati sperimentali raccolti sull'uomo hanno riguardato soggetti sia normopeso sia obesi e hanno impiegato tecniche di studio differenti per la misurazione della spesa energetica a digiuno, dopo un pasto misto o, in studi più recenti, dopo somministrazione di alimenti con precise caratteristiche qualitative e quantitative.

La spesa energetica è stata per lo più misurata con il sistema con casco a flusso aereo (calorimetria indiretta) o mediante la camera respiratoria (calorimetria diretta): nel primo caso le misurazioni sono state per lo più ripetute ogni 30 min, con un massimo di 4-6 ore dopo l'assunzione di alimenti oppure *una tantum* dopo un tempo prefissato (ad es. 5,5 ore). Negli studi condotti con la camera respiratoria l'osservazione è stata invece quasi sempre protratta sino a 24 ore dopo il pasto o con l'osservazione dell'effetto termico dei 3 pasti standard. Un esempio della misura ai 3 pasti è proposto nella interessante rassegna di Westerterp (32), da cui proponiamo la Figura 7 che ben rappresenta l'effetto termico post-prandiale nei diversi momenti della giornata. In questa rassegna sono stati presi in considerazione i risultati di 15 studi che riportavano adeguate informazioni sull'assunzione di energia, sulla composizione della dieta e sulle misure del consumo energetico condotte in fase post-prandiale. Dall'analisi dei dati è emerso che la termogenesi post-alimentare

Figura 7 **Andamento medio della termogenesi durante una giornata di osservazione in camera respiratoria di soggetti sani a riposo, espressa come termogenesi residua sulla differenza tra spesa totale e attività fisica**



Mod. da (32)

può essere compresa tra il 5 e il 15% della spesa energetica totale e che il valore è maggiore a seguito di assunzione di alcol e di proteine. In questa analisi per i diversi componenti alimentari la termogenesi indotta dall'alimentazione vale come segue: dallo zero al 30% della spesa energetica totale per i grassi, dal 5 al 10% per i carboidrati, dal 20 al 30% per le proteine e altrettanto per l'alcol. È anche stato calcolato che l'incremento dell'1% della frazione proteica della dieta aumenta la spesa energetica post-prandiale dello 0,22%. In conclusione, questa rassegna sottolinea che i maggiori determinanti della termogenesi post-alimentare sono rappresentati dal contenuto calorico totale e dalla frazione di alcol etilico e di proteine della dieta e che, probabilmente, le proteine alimentari giocano un ruolo importante nella regolazione del peso anche in conseguenza del maggiore senso di sazietà che esse sono in grado di provocare.

In linea con questi dati sono i risultati riportati dal lavoro sperimentale di *Johnstone et al.* (33) che ha sottoposto 10 ragazze di un campus a una alimentazione ricca in proteine (dal 15 al 30% dell'energia totale) per un giorno e, dopo adeguato periodo di dieta normale, a un altro giorno di dieta normoproteica ricca in carboidrati. La termogenesi post-prandiale è stata misurata a 2,5 ore dai 3 pasti e i dati sono stati tra loro paragonati.

La termogenesi post-prandiale è stata due volte maggiore nel giorno di dieta iperproteica rispetto alla dieta ricca in carboidrati, senza variazione del quoziente respiratorio, della creatininemia e del filtrato glomerulare. Va sottolineato che questi risultati tranquillizzanti sono stati ottenuti dopo una dieta iperproteica di 24 ore e quindi non si possono derivare previsioni sugli effetti a distanza. Giustamente, nelle conclusioni, gli autori raccomandano, ai fini della sicurezza, di non superare nella pratica dietetica l'apporto massimo giornaliero di 2 g di proteine per kg di peso corporeo.

Un diverso approccio è stato seguito da *Petzke e Klaus* (34) che hanno confrontato gli effetti sulla spesa energetica e sulla ossidazione lipidica di due diverse diete, una a basso tenore proteico (3,9% dell'energia totale) e una normoproteica (11,4%) con apporto calorico stabile di circa 3100 kJ/die. La spesa energetica post-prandiale è stata inferiore dopo il pasto a basso contenuto proteico ma l'ossidazione dei grassi alimentari è stata significativamente maggiore. La discussione dei risultati, un po' scarna, non ha analizzato adeguatamente il significato delle osservazioni ai fini interpretativi.

Un approccio più approfondito a questo stesso problema è stato presentato di recente da *Acheson et al.* (35). Questi autori hanno studiato in 23 soggetti magri l'effetto potenzialmente differente che tre proteine alimentari, rispettivamente del siero del latte, della caseina o della soia, hanno a parità di peso sulla spesa energetica post-prandiale (misurata 5,5 ore dopo il pasto misto), sul senso di sazietà e su alcuni parametri del metabolismo intermedio (variazione glicemica e insulinemica). Lo studio ha dimostrato che l'effetto termico è maggiore per le proteine del siero del latte rispetto a caseina e soia ($14,4 \pm 0,5$ del BMR vs $12 \pm 0,6$ vs $11,6 \pm 0,5\%$) e che l'effetto iperglicemizzante è minore del 32% per le 3 proteine rispetto agli altri componenti della dieta, dato particolarmente evidente per la proteina del siero del latte che, peraltro, risulta associata a minore effetto saziante. Questo studio, molto interessante, apre prospettive di intervento qualitativo sulla dieta, a complemento di quello quantitativo comunemente impiegato per la prevenzione/trattamento del sovrappeso/obesità.

Altri aspetti qualitativi della dieta con possibile influenza sulla spesa energetica post-prandiale sono stati oggetto di studi specifici. *Cocate e coll.* (36) hanno esaminato in 15 ciclisti le risposte metaboliche a pasti a basso e alto indice glicemico, seguiti da 90 minuti di esercizio fisico aerobico. A parte l'aumento delle aree

post-prandiali di glicemia e insulinemia prevedibile con il pasto contenente carboidrati ad alto indice glicemico, l'effetto termico post-prandiale non è risultato diverso dopo i due pasti (misurato a 90 minuti dal pasto di prova). Gli autori segnalano che il pasto a basso indice glicemico comporta una maggiore ossidazione dei carboidrati e quello ad alto indice glicemico una maggiore ossidazione dei grassi nei giorni 1 e 5 successivi al test; il dato è di incerta interpretazione.

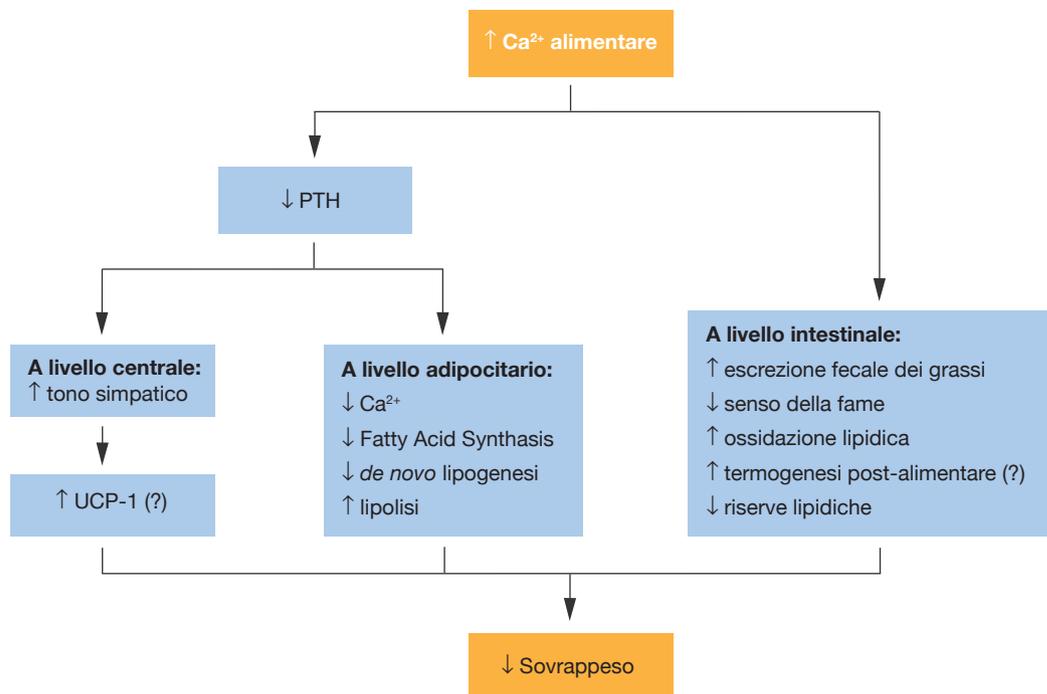
Il ruolo delle fibre alimentari sia sulla termogenesi post-alimentare sia sulla ossidazione dei grassi è stato studiato in 10 soggetti sani normopeso che sono stati sottoposti al mattino a digiuno a due differenti pasti di prova in due diverse occasioni: entrambi i pasti contenevano circa il 40% del fabbisogno calorico quotidiano ed erano costituiti da 65% di carboidrati, 23% lipidi e 12% di proteine (37). La differenza tra i due pasti era rappresentata dal basso (9,2 g) o elevato (25,5 g) contenuto di fibre (ottenute da piselli essiccati) aggiunte ai due pasti standard. La misurazione della termogenesi post-prandiale, del senso di sazietà e di alcuni parametri metabolici dopo i due pasti a diverso contenuto di fibre alimentari ha dato i seguenti risultati: riduzione della termogenesi post-alimentare dopo la dieta ricca di fibre e analogo diminuzione della ossidazione dei grassi ($p < 0,0001$), mentre i valori dei vari parametri metabolici misurati (glicemia, insulinemia, ecc.) non sono stati significativamente differenti nei due pasti di prova. Ovviamente il senso di sazietà risultava maggiore dopo il pasto ricco in fibre, che comportava anche riduzione del desiderio di assumere alimenti nelle ore successive. Questo lavoro, quindi, da un lato indica che un pasto ricco in fibre non serve ad aumentare la termogenesi post-alimentare (che anzi viene ridotta), ma che lo stesso pasto può essere utile ai fini del controllo ponderale in quanto capace di indurre un maggiore senso di sazietà e un minor desiderio di alimentarsi nelle ore successive.

Per quanto riguarda la relazione tra la termogenesi post-alimentare e la frequenza dei pasti, lo studio di *Farshchi e coll.* (38) riporta i risultati ottenuti su 10 donne obese ($37,1 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$) che durante un periodo di trattamento di 14 giorni sono state sottoposte a due pasti al giorno e per un analogo periodo a 3-9 pasti al giorno, con valutazione di alcuni parametri metabolici e della risposta termica post-alimentare a un pasto misto somministrato alla fine dei due periodi di studio. L'assunzione regolare dei pasti, nei confronti del "mangiucchiamento", ha prodotto una serie di risultati posi-

tivi e interessanti: minore assunzione giornaliera di calorie alimentari nel regime regolare con aumento significativo ($p < 0,01$) della termogenesi post-alimentare e inoltre riduzione della colesterolemia a digiuno e delle concentrazioni insulinemiche. Non è dato conoscere se simili effetti siano presenti anche nei soggetti normopeso, nei quali peraltro la frequenza del "mangiucchiamento" è bassa.

Un altro aspetto interessante riguarda il ruolo che il calcio contenuto nella dieta sembrerebbe svolgere sul controllo del metabolismo energetico e della termogenesi post-prandiale: secondo alcuni studi un aumento del calcio della dieta potrebbe attenuare la tendenza all'incremento di peso o accelerare la perdita di peso. Il ruolo del calcio a livello cellulare, come possibile attore di un ciclo futile che consuma energia e che potrebbe aumentare la termogenesi di base, è stato ricordato nei paragrafi precedenti, ma qui si vuole fare riferimento al ruolo che potrebbe giocare nell'alimentazione abituale. Facendo riferimento all'ottima rassegna di *Soares et al.* (39), si ricorda che era stato segnalato in passato che una dieta ricca di calcio (yogurt) poteva produrre una riduzione del grasso corporeo e una redistribuzione del grasso fuori dell'addome e che studi sull'animale avevano evidenziato che il calcio intracellulare svolgeva un ruolo fondamentale nella deposizione del grasso e nello sviluppo dell'obesità. Le tappe di questo ruolo del calcio alimentare sono riassunte nella Figura 8, rielaborata dalla citata rassegna. Una prima tappa può essere riconosciuta nell'attivazione del paratormone (PTH) ad opera del calcio assunto con la dieta, che comporterebbe una mobilitazione del calcio dai depositi (compresi gli adipociti); una seconda, forse indirettamente mediata dall'insulina, riguarderebbe la riduzione dell'espressione delle sintetasi degli acidi grassi (FAS), con conseguente diminuzione dei depositi di grasso. Un incremento della ossidazione dei grassi e della termogenesi è anche prospettabile sulla base di alcuni dati sperimentali che hanno evidenziato un'attivazione della UCP-1. Accanto a questi aspetti metabolici può essere sottolineato che il calcio contenuto nella dieta può aumentare l'escrezione fecale dei grassi e contribuire al mantenimento del peso corporeo, inducendo senso della sazietà e riducendo il senso di fame nelle ore successive ai pasti. Questi effetti sono verosimilmente mediati da leptina, adipochine o altri ormoni secreti nel tratto gastrointestinale, non ancora del tutto identificati. Infine, poiché è stata sostenuta una diminuita attivazione del sistema nervo-

Figura 8 Rappresentazione semplificata dei potenziali meccanismi di regolazione della termogenesi e del metabolismo intermedio ad opera del calcio alimentare



Non è riportato il ruolo potenziale della vitamina D nei riguardi dell'aumento della insulino-sensibilità e della riduzione del senso della fame. Mod. da (39)

so simpatico nella patogenesi dell'obesità, il cronico abbassamento dei livelli circolanti di PTH prodotto da una dieta ricca in calcio potrebbe aumentare il tono simpatico, con incremento della lipolisi e della termogenesi. Un possibile aumento della termogenesi per una maggiore assunzione di calcio, proposta a seguito di alcune osservazioni, non appare al momento confermata da studi condotti *ad hoc*. Anche il ruolo sul bilancio energetico della vitamina D addizionata alla dieta, come prospettato in alcuni studi clinici controllati, merita ulteriori approfondimenti.

In sintesi, si può ben affermare che la termogenesi post-alimentare è una entità ben dimostrata, influenzata da determinanti genetici poco noti nell'uomo (quelli sull'animale non sono stati trattati in questa sede), con aspetti qualitativi e quantitativi interessanti e non ancora sufficientemente studiati che, se meglio conosciuti, potrebbero aprire nuovi fronti in tema di patogenesi, prevenzione e trattamento dell'obesità. Se è vero infatti che la quantità di energia dissipata come termogenesi post-alimentare è modesta (in media il

10% della spesa energetica totale), è anche vero che un suo piccolo aumento protratto nel tempo potrebbe portare a risultati termodinamicamente importanti.

Termogenesi associata all'attività fisica spontanea

La termogenesi dovuta alla SPA, non dipendente dalla pratica sportiva o altri esercizi fisici volontari, è indicata dalla letteratura anglosassone con l'acronimo NEAT; è considerata una parte importante della termogenesi adattativa e, in complesso, risulta poco studiata, soprattutto nell'uomo. In una definizione "ristretta" la NEAT corrisponde alla spesa energetica derivante dai continui movimenti impiegati per il mantenimento della postura, oltre che dai movimenti associati a stati emotivi, all'agitazione, al parlare e ad altre attività fisiche di tutti i giorni. In una definizione più ampia la SPA comprende l'impegno fisico di ogni giorno con l'esclusione dell'attività sportiva e degli esercizi finalizza-

ti allo sviluppo e al mantenimento del benessere (*fitness*). In questo secondo caso la variabilità della NEAT tra individuo e individuo può risultare molto ampia, anche dell'ordine di 1500–2000 kcal/die (40). Si pensi ad esempio all'impegno fisico che hanno un agricoltore o un operaio con mansioni strettamente manuali rispetto a un impiegato o un intellettuale con attività prevalentemente sedentaria. In questa più larga accezione del termine NEAT diventano preponderanti la componente occupazionale e quella che dipende dall'attività fisica volontaria. Data la ampia variabilità di questa accezione "allargata" del termine NEAT, che renderebbe difficile paragonare tra loro gruppi a comportamento differente, la letteratura ha in pratica limitato l'interesse dello studio della NEAT alle situazioni che considerano il consumo energetico spontaneo e non quello da esercizio (definizione "ristretta").

Ci sono numerosi modelli sperimentali, soprattutto nei topi, che hanno affrontato questo problema dal punto di vista sia fisiologico (compresi i determinanti genetici) sia patologico, ritenendo la NEAT come indicatore del rischio di sviluppo di obesità o di resistenza alla sovralimentazione. *Girardier e coll.* (41) hanno dimostrato che topi magri od obesi, lasciati liberi di muoversi nella camera termica, mostravano un'attività molto diversa: i topi magri percorrevano spontaneamente $8,69 \pm 0,57 \text{ mh}^{-1}$ e gli obesi soltanto $3,71 \pm 0,61 \text{ mh}^{-1}$ ($p < 0,01$), mentre durante l'esposizione al freddo gli aumenti del RMR risultavano simili tra i due gruppi di animali. In tutti gli animali l'attività spontanea valeva in media il 25% della TEE, confermando che la NEAT è una componente importante della TEE.

Teske e coll. (42) hanno studiato topi *Sprague-Dawley* resistenti all'obesità e controlli non modificati, valutando nel tempo le curve di crescita corporea e la variazione della massa magra e grassa per un periodo di osservazione da 1 a 18 mesi. I ratti resistenti all'obesità hanno manifestato una crescita della massa grassa totale più lenta, una minore accelerazione della crescita corporea in giovane età, una significativa maggiore spesa energetica spontanea e una minore assunzione calorica cumulativa. Lo studio, quindi, ribadisce che l'elevata e continua attività spontanea nei topi in via di sviluppo è in grado di prevenire nella vita successiva l'aumento di massa grassa e di favorire lo sviluppo della massa magra.

Anche nell'uomo sono stati condotti alcuni studi sul possibile ruolo della NEAT nella regolazione della termogenesi e nella protezione dal rischio dell'incremento

di peso in presenza di alimentazione incongrua. *Levine et al.* (43) hanno preso in esame 16 volontari non obesi cui sono stati somministrati per 8 settimane 1000 kcal/die di alimenti in eccesso sul singolo fabbisogno energetico. La composizione corporea è stata valutata con tecnica DXA (*Dual X-ray Absorptiometry*) e la spesa energetica per mezzo della somministrazione di acqua doppiamente marcata. I risultati sono stati molto interessanti: in media circa la metà delle calorie in eccesso sulla dieta abituale è stata conservata e metà circa dissipata mediante l'aumento della spesa energetica. Inoltre, mentre le variazioni misurate del metabolismo di base e della termogenesi post-prandiale non sono risultate correlate con l'acquisto di massa grassa, le modificazioni della termogenesi da attività spontanea hanno mostrato una buona correlazione ($r=0,77$, $p < 0,001$) con l'incremento di adipe. Come prevedibile, l'acquisto di massa grassa nei vari individui è stato molto variabile, andando da 0,36 a 4,23 kg, con una correlazione inversa con la spesa energetica giornaliera ($r=0,86$, $p < 0,001$). I cambiamenti della NEAT concorrono quindi a spiegare la variazione fino a 10 volte dell'accumulo di grasso tra i vari soggetti e indicano che l'attivazione della NEAT può dissipare l'eccesso di energia assunta con gli alimenti per preservare il peso corporeo di base, mentre il mancato incremento della termogenesi risulta in un guadagno di grasso e peso corporeo. Le conseguenze pratiche dello studio sono interessanti per chiarire il diverso comportamento che la popolazione presenta nei riguardi di aumenti anche modesti dell'apporto calorico giornaliero, anche se i meccanismi, come vedremo di seguito, sono poco approfonditi soprattutto nell'uomo.

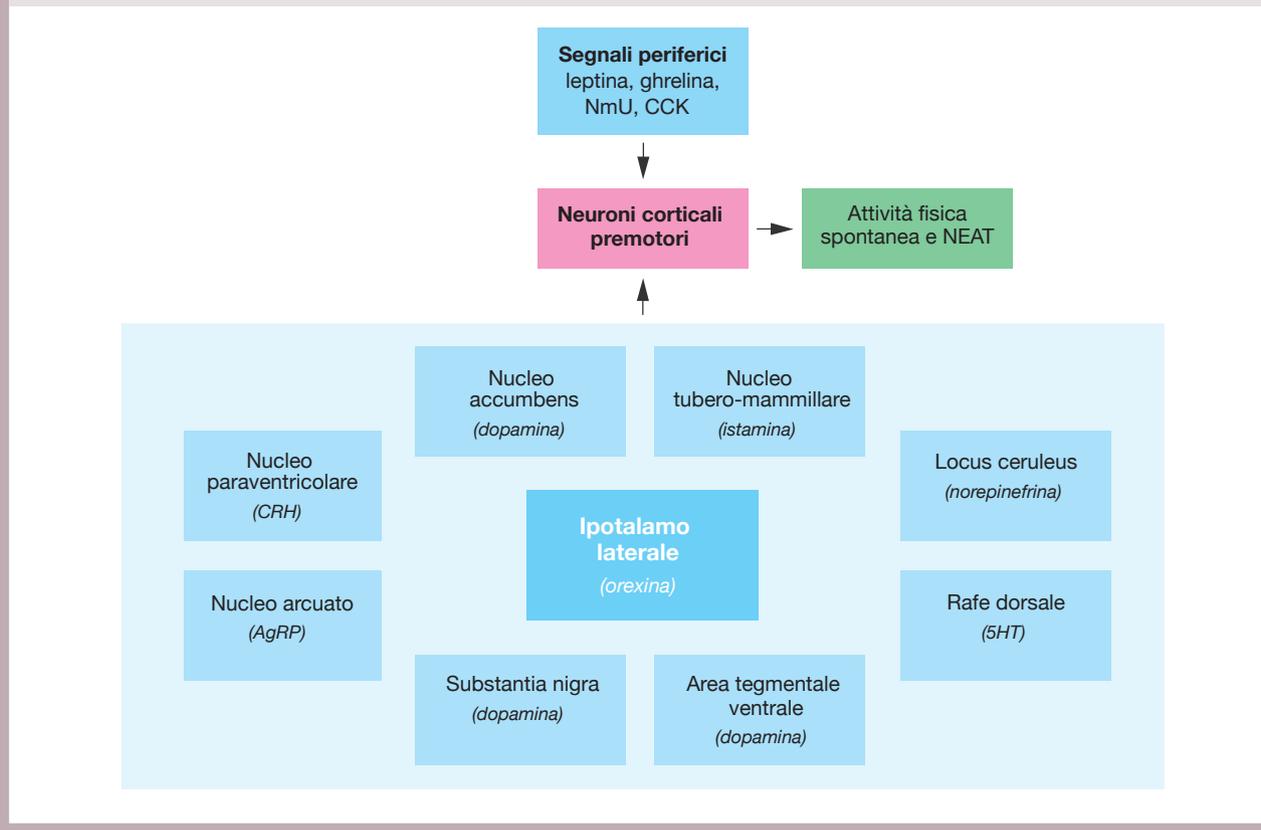
In linea con i dati precedenti, può essere ricordato che alcuni partecipanti a una Conferenza internazionale sull'obesità (2009) hanno ridiscusso criticamente il problema della spesa energetica necessaria per contrastare la tendenza di una larga parte della popolazione verso l'obesità (44). A proposito della NEAT i relatori hanno sottolineato che i livelli di SPA sono ampiamente variabili da soggetto a soggetto, che sono ereditabili e che la innata tendenza a spendere calorie sotto forma di SPA contribuisce a spiegare la predisposizione o la resistenza all'aumento di peso per alimentazioni incongrue. Il loro suggerimento è di affrontare il problema della termogenesi muscolo-scheletrica, di primaria importanza pratica per l'ampia variabilità che presenta tra i diversi individui e data la grande estensione del territorio muscolare (in media il 40% della

massa totale), studiando strategie e farmaci capaci di incrementare la spesa energetica abituale con un nuovo approccio alla prevenzione/terapia dell'obesità. La proposta è in linea con quanto prospettato qualche anno prima da *Levine* (40), come già segnalato; questo ricercatore, dopo aver valutato l'ampia variabilità della NEAT tra individuo e individuo (fino a 2000 kcal/die), ha sottolineato che la NEAT è implicata in prima linea nella genesi dell'obesità nell'uomo e in molti animali, con determinanti genetici e metabolico-ormonali complessi e poco conosciuti, per concludere che interventi mirati ad aumentare la SPA e la NEAT nell'uomo sono di primaria importanza per la prevenzione/terapia dell'obesità. A questo proposito propone un approccio basato sull'incremento quotidiano dell'attività fisica di base (andare a piedi al lavoro, camminare a passo spedito, ecc.) secondo un programma personalizzato che deve essere adeguatamente controllato (metodo STRIPE). Questo approccio apre la possibilità che un certo

livello di attività fisica programmata (esercizio fisico o attività sportiva) possa essere consigliato in alcune situazioni per integrare la NEAT ove gli interventi ordinari (comportamento nella vita di tutti i giorni) non siano sufficienti a produrre gli effetti desiderati.

Un problema che merita particolare attenzione, anche ai fini di possibili futuri interventi farmacologici miranti ad aumentare la NEAT, è il controllo centrale di questo processo complesso, con identificazione dei principali meccanismi neuro-regolatori e del loro controllo umorale. Facendo riferimento alla bella rassegna di *Kotz e coll.* (45) e alla **Figura 9**, che si riporta semplificata da questo lavoro, si può riassumere quanto segue: la regolazione centrale della NEAT vede l'intervento di numerose sostanze e meccanismi solo parzialmente conosciuti. Quelli più noti sono rappresentati dalle orexine, dall'*agouti gene-related protein* (AgRP), dalla ghrelina e dalla neuromedina U (NmU), ma altri regolatori intervengono nel complesso *network* regola-

Figura 9 Rappresentazione schematica del ruolo centrale dell'ipotalamo, dell'orexina e di altri neuropeptidi sul controllo della termogenesi non da esercizio



AgRP: agouti gene-related peptide; CRH: corticotropin releasing hormone; CCK: colecistochinina; NmU: neuromedina U; 5HT: 5 idrossi-triptamina. Mod. da (47)

torio. Queste informazioni dovrebbero integrare quanto prima ricordato a proposito della regolazione centrale della termogenesi da freddo (Figura 3).

Orexina

L'orexina A è il neuro-modulatore multifunzionale espresso nel cervello sicuramente più rilevante per il controllo della spesa energetica. I peptidi orexina A e B sono abbondanti nelle regioni ipotalamiche ed extraipotalamiche e i recettori delle orexine sono ampiamente distribuiti in tutto l'encefalo. La somministrazione centrale di orexina A induce nell'animale aumento sia acuto sia cronico della NEAT e un antagonista recettoriale della orexina A blocca l'azione di questo peptide nei riguardi della SPA. A differenza di altri neuropeptidi le orexine stimolano sia la SPA sia il senso dell'appetito, ma l'effetto preminente è quello svolto sulla NEAT (il bilancio finale dell'azione della orexina consiste essenzialmente in un aumento della TEE) (46). La stimolazione dei recettori per la orexina può essere un'attrattiva interessante per arrestare la tendenza all'aumento di peso con l'età per l'effetto modulatore sulla SPA e la conseguente capacità di contrastare il sovrappeso. Il rapido sviluppo di nuove tecniche neuro-chimiche ha permesso di avanzare le nostre conoscenze sulla neurofisiologia, così come le tecniche di indagine computerizzata condotte sul cervello potrebbero contribuire ad applicazioni future per aumentare la NEAT e ostacolare la tendenza all'obesità (47).

Agouti gene-related protein

AgRP è un peptide di 132 aminoacidi che, oltre all'azione di stimolo dell'assunzione di cibo, provoca una riduzione dell'attività motoria, con esito in un progressivo aumento di peso negli animali transgenici che iperesprimono AgRP. Altri studi sperimentali hanno peraltro fornito risultati differenti (46).

Ghrelin

La ghrelina è un peptide di 28 aminoacidi sintetizzato e secreto da cellule endocrine gastriche; i suoi recettori sono distribuiti in sedi ipotalamiche ed extraipotalamiche spesso connesse con le zone di produzione di AgRP e neuropeptide Y. La sua azione oressizzante viene riferita all'attivazione di questi neuroormoni, mentre la sua azione sulla regolazione della SPA è incerta, con dati a favore di uno stimolo soprattutto se la ghrelina viene associata alla stimolazione dopaminergica e cocainica.

Neuromedina U

Come le altre neuromedine, NmU deriva da un precursore di 174 aminoacidi, la cui somministrazione intracerebrale determina una riduzione di lunga durata dell'assunzione di cibo e aumenta transitoriamente l'attività motoria. Le neuromedine sono secrete soprattutto dai neuroni ipotalamici assieme ad altri ormoni ad azione anoressizzante, prodotti dal nucleo arcuato e dal nucleo paraventricolare. Le neuromedine quindi, in ragione dei due diversi meccanismi, esercitano un netto effetto negativo sul bilancio energetico.

Altri mediatori della NEAT

La colecistochinina, ormone prodotto sia nell'intestino sia nell'encefalo, può provocare un aumento o una riduzione della SPA a seconda della sede centrale in cui venga somministrata (47). Simile variabile effetto è anche descritto per il neuropeptide Y, noto fondamentalmente come agente oressigeno. La leptina e i suoi recettori encefalici sono implicati nel mantenimento dell'attività fisica e la dopamina è considerata un neurotrasmettitore importante per controllare l'attività motoria.

In sintesi, una migliore conoscenza di queste vie di regolazione centrale può aprire la porta a interventi farmacologici che abbiano come obiettivo l'aumento della NEAT senza importanti effetti collaterali.

Considerazioni conclusive

L'insieme di questi dati sommariamente riferiti sembra indicare che la valutazione della TA potrebbe concorrere a stimare meglio il rischio sovrappeso-obesità nella popolazione generale. È evidente che i soggetti che hanno una scarsa SPA e una bassa NEAT sono più esposti al rischio dell'aumento della massa grassa in condizioni di sedentarietà ed eccesso calorico alimentare e che un loro precoce riconoscimento potrebbe permettere interventi preventivi mirati sulla parte della popolazione a rischio.

L'analisi attenta dell'intera questione solleva però un secondo problema, sicuramente più complesso da risolvere nella pratica clinica: la difficoltà a identificare il meccanismo che è alla base della spesa energetica adattativa. Come su segnalato, infatti, il difetto potrebbe riguardare solo una delle 3 componenti della spesa energetica adattativa (termogenesi da freddo, termogenesi post- alimentare o termogenesi da SPA) o tutte e tre, in

ragione di alcuni comuni meccanismi di regolazione centrale in qualche modo alterati (geneticamente?). Anche questo aspetto risulta poco indagato nell'uomo e meriterebbe un adeguato approfondimento in studi futuri.

Dal punto di vista teorico risulta evidente che lo studio della TA dovrebbe essere eseguito in giovane età (almeno in età adolescenziale), raccogliendo opportune informazioni sulle diverse componenti della spesa energetica mediante impiego delle tecniche disponibili (calorimetria diretta e indiretta, utilizzo di pedometri e accelerometri, analisi diretta tramite sistemi video), applicate in protocolli che valutino la spesa energetica da freddo, post-prandiale e da SPA. Sarà inoltre necessario disporre di una coorte di studio adeguatamente ampia per stimare la variabilità dei fenomeni misurati nella popolazione generale e per verificarne il valore predittivo sulla crescita della massa grassa nei successivi anni (studio trasversale e prospettico).

Per quanto riguarda l'approccio pratico, schematicamente si possono indicare gli interventi proponibili per aumentare il consumo energetico in ciascuna delle 3 componenti della TA: azione sulla termogenesi da freddo, termogenesi post-prandiale e SPA.

1. L'incremento della termogenesi da freddo si può impostare ricorrendo, dove possibile, a interventi di razionalizzazione della spesa energetica ai fini della calorigenesi: indossare abiti meno pesanti, riscaldare meno le abitazioni e i posti di lavoro nei mesi freddi, ecc. È probabile però che questi interventi influiscano poco sul bilancio energetico giornaliero e sul peso corporeo e che occorra prevedere azioni più incisive. In tal senso la farmacologia è intervenuta con prodotti in grado di aumentare le catecolamine circolanti o di legare i recettori delle cellule BAT in modo da attivare la UCP-1 e quindi la termogenesi. Questo approccio è stato coronato da successo nei roditori, ma molto meno nell'uomo, vuoi per gli effetti collaterali metabolici (aumento della lipolisi) e cardiovascolari (tachicardia, ipertensione), vuoi perché gli effetti in termini di riduzione del peso corporeo sono stati in complesso modesti e transitori (48). Una nuova strategia all'obiettivo di incremento della attività del BAT è resa potenzialmente disponibile dalla identificazione di PRDM16 come protagonista dello sviluppo delle cellule BAT ed è stato ipotizzato che una sua stimolazione ad opera della proteina morfogenetica 7 potrebbe portare a un aumento della massa BAT (49). Un approccio ancora più futuribile riguarda il trapianto auto-

logo di BAT, ottenuto con ingegnerizzazione delle cellule adipose *ex vivo*, che ha già fornito risultati promettenti nei roditori (50).

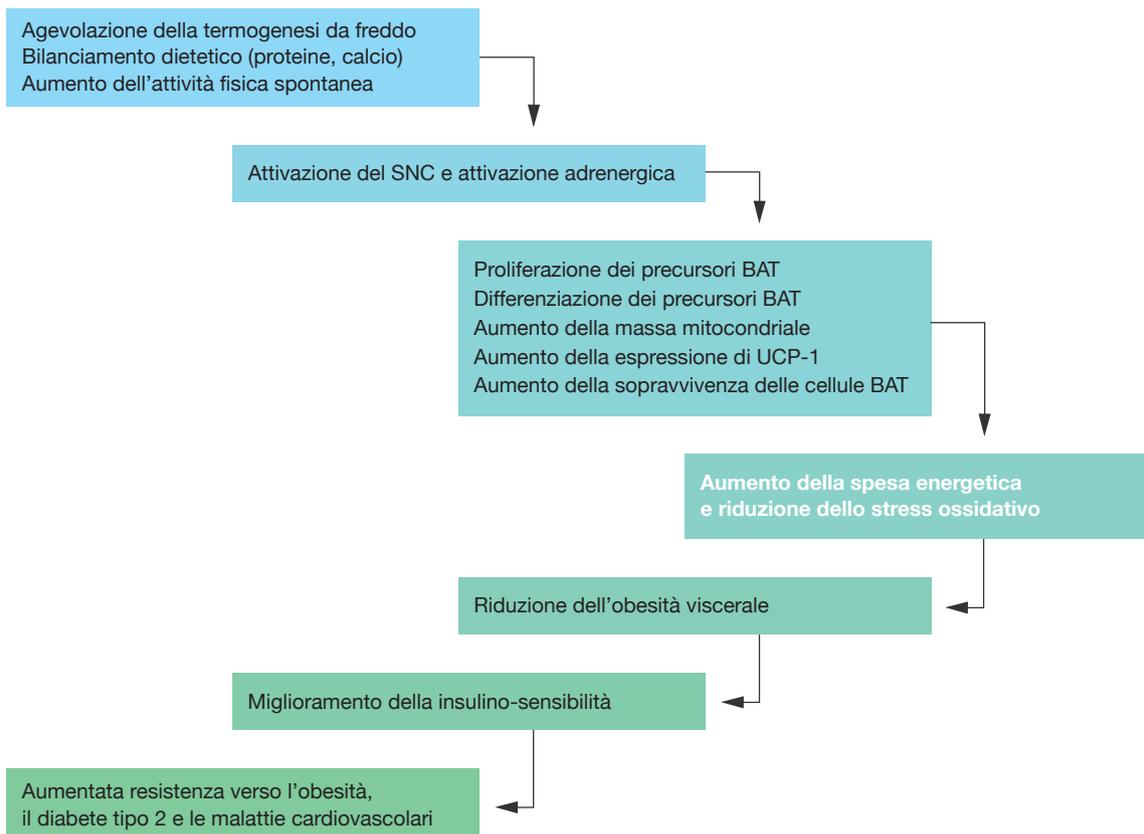
2. Un intervento sulla termogenesi post-alimentare è stato prospettato da tempo con la predilezione della dieta a più elevato tenore proteico, la cui efficacia in termini di diminuzione/mantenimento del peso corporeo è stata sostenuta da molti lavori, come prima ricordato (33–35). Una rassegna relativamente recente sull'utilità e sul significato delle diete a più alto tenore proteico ha evidenziato che l'aumento della spesa energetica indotto dalle proteine e il senso di sazietà che ne deriva contribuiscono a ottenere il calo ponderale che, a parità di riduzione calorica globale, è uguale o superiore per le diete a più elevato contenuto proteico (51). Il risultato a 12 mesi è significativo nei riguardi non solo del calo ponderale ma anche della preservazione della massa magra e del miglioramento di alcuni parametri che misurano il rischio cardiovascolare, mentre l'efficacia sul metabolismo glucidico, sostenuta da alcuni lavori, non appare al momento dimostrata. Un più recente lavoro ha confrontato in soggetti obesi 4 schemi alimentari con simile restrizione calorica, caratterizzati da: normale apporto glucidico e proteico, normale apporto di proteine e bassi glucidi, alto contenuto proteico e normali glucidi, alte proteine e bassi glucidi (52). Lo studio ha documentato che la perdita di peso era statisticamente collegata al relativamente più elevato tenore proteico ($1,1 \pm 0,2$ g/kg di peso corporeo verso $0,7 \pm 0,1$ g/kg) e non al basso contenuto di glucidi o al contenuto in lipidi, confermando l'utilità delle diete relativamente iperproteiche almeno per regimi di non lunga durata (mancano dati a lungo tempo).
3. L'intervento sulla SPA appare quello più promettente sia perché il peso di questa quota del dispendio energetico adattativo è il più considerevole (dal 20 al 40% della TEE) sia perché ci sono interessanti prospettive di sviluppo di farmaci e agevoli possibilità di approcci comportamentali. L'incremento della SPA e il conseguente aumento della spesa energetica rappresentano la caratteristica fisionomica dei soggetti resistenti all'obesità (47). Il complesso *network* che controlla la SPA è già stato citato (Figura 9) e sulla base di queste conoscenze si è ipotizzato lo sviluppo di neuro-modulatori capaci di aumentare la SPA e la NEAT. Si è già accennato al ruolo potenziale di una serie di mediatori neurali

importanti nel regolare la SPA e la NEAT; tra essi un ruolo rilevante è svolto da orexina A, dopamina, AgRP, ghrelina e NmU, mentre rivestono un ruolo meno definito il neuropeptide Y, il CRH (*corticotropin releasing hormone*), la colecistochinina, gli estrogeni e la leptina. L'identificazione dei circuiti cerebrali che sostengono la resistenza all'obesità permetterà nel futuro un migliore controllo del rischio di sovrappeso/obesità. Nell'attesa di nuovi, efficaci e sicuri interventi farmacologici, capaci di attivare la SPA e la NEAT, rimane la conoscenza dell'importanza dell'incremento dell'attività fisica nella vita di tutti i giorni. Come già citato prima, la raccomandazione di applicare sistematicamente nella popolazione generale un approccio basato sull'aumento quotidiano della attività fisica di base (andare a piedi al lavoro, camminare a passo spedito, fare le scale

invece di usare gli ascensori, ecc.) può dare risultati positivi nel senso di incremento sia di SPA sia di NEAT: *Levine* (40) propone un metodo di training personalizzato e verificato di buona efficacia pratica (metodo STRIPE). Altri approcci sono ben noti nell'ambito metabolico e cardiovascolare: basti pensare alle linee guida dell'*American Heart Association* che suggeriscono nella popolazione generale, tra l'altro, da 30 a 60 minuti al giorno di camminata a passo spedito a seconda del peso e del rischio cardiovascolare individuale, con la raccomandazione di dedicarsi nel tempo libero sistematicamente a una qualunque forma di attività fisica di interesse (ballo, giardinaggio, escursioni a piedi, ciclismo, ecc.) (53).

Una visione d'insieme degli esiti prevedibili degli interventi su presentati è riportata nella *Figura 10*, liberamente tratta da *Mattson* (54). È proponibile il perseguire

Figura 10 Possibili meccanismi che vengono attivati a seguito della stimolazione della termogenesi da freddo, della termogenesi post-alimentare e della NEAT



Mod. da (54)

mento di questi interventi pratici, con una discreta probabilità di ottenere risultati positivi nel controllo del peso corporeo, in attesa che nuovi studi rafforzino le nostre conoscenze in questo ambito specifico e rendano possibili interventi mirati ancora più efficaci.

Bibliografia

1. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *The Lancet* 378: 804–814, 2011.
2. Wijers SL, Saris WH, van Marken Lichtenbelt WD. Recent advances in adaptive thermogenesis: Potential implications for the treatment of obesity. *Obes Rev* 10: 218–226, 2009.
3. Lovell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 404: 652–660, 2000.
4. Landsberg L, Saville ME, Young JB. Sympathoadrenal system and regulation of thermogenesis. *Am J Physiol* 247: E181–E189, 1984.
5. Lesna I, Vybrál S, Jansky L, Zeman V. Human non shivering thermogenesis. *J Therm Biol* 24: 63–69, 1999.
6. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid* 5: 481–492, 1995.
7. Abizaid A, Horvath TL. Brain circuits regulating energy homeostasis. *Regul Pept* 149: 3–10, 2008.
8. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, et al. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 33: 542–547, 1999.
9. Enriori PJ, Sinnaya P, Simonds SE, et al. Leptin action in dorso-medial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance. *J Neurosci* 31: 12189–12197, 2011.
10. Davies JS, Kotocorpi P, Eccles SR, et al. Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention. *Mol Endocrinol* 23: 914–924, 2009.
11. Lin L, Saha PK, Henshaw IO, et al. Ablation of ghrelin receptor reduces adiposity and improves insulin sensitivity during aging by regulating fat metabolism in white and brown adipose tissue. *Aging Cell* 10: 996–1010, 2011.
12. Morrison FS, Madden CJ, Tupone D. Central control of brown adipose tissue thermogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3: 5–24, 2012.
13. Klingenberg M, Huang SG. Structure and function of the uncoupling protein from brown adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 1415: 271–296, 1999.
14. Shabalina IG, Ost M, Petrovic N, et al. Uncoupling protein-1 is not leaky. *Biochim Biophys Acta* 1797: 773–784, 2010.
15. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 360: 1509–1517, 2009.
16. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommelring JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 360: 1500–1508, 2009.
17. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 360: 1518–1525, 2009.
18. Celi FS. Brown adipose tissue. When it pays to be inefficient. *N Engl J Med* 360: 1553–1556, 2009.
19. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue: A new role in humans? *Nat Rev Endocrinol* 6: 319–325, 2010.
20. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 4401–4406, 2007.
21. Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 454: 961–967, 2008.
22. Ravussin E, Kozak LP. Have we entered the brown adipose tissue renaissance? *Obes Rev* 10: 265–268, 2009.
23. Rothwell NJ, Stock MJ. Luxuskonsumtion, diet-induced thermogenesis and brown fat: The case in favour. *Clin Sci (London)* 64: 19–23, 1983.
24. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adults humans: Effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 58: 1526–1531, 2009.
25. Fleury C, Neverova M, Collins S, et al. Uncoupling protein-2: A novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 15: 269–272, 1997.
26. Echtay KS. Mitochondrial uncoupling proteins – what is their physiological role? *Free Radic Biol Med* 43: 1351–1371, 2007.
27. Schutz Y. Protein turnover, ureagenesis and gluconeogenesis. *Int J Vitam Nutr Res* 81: 101–107, 2011.
28. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, et al. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 317: 403–408, 1987.
29. Solinas G, Summermatter S, Mainieri D, et al. The direct effect of leptin on skeletal muscle thermogenesis is mediated by substrate cycling between de novo lipogenesis and lipid oxidation. *FEBS Lett* 577: 539–544, 2004.
30. Vallerand AL, Zamecnik J, Jones PJ, Jacobs I. Cold stress increases lipolysis, FFA Ra and TG/FFA cycling in humans. *Aviat Space Environ Med* 70: 42–50, 1999.
31. Dulhunty AF, Beard NA, Pouliquin P, Kimura T. Novel regulators of RyR Ca²⁺ release channels: Insight into molecular changes in genetically-linked myopathies. *J Muscle Res Cell Motil* 27: 351–365, 2006.
32. Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. *Nutrition & Metabolism* 1: 1–5, 2004.
33. Johnstone CS, Day CS, Swan PD. Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women. *J Am Coll Nutrition* 21: 55–61, 2002.
34. Petzke KJ, Klaus S. Reduced postprandial energy expenditure and increase exogenous fat oxidation in young woman after ingestion of test meals with a low protein content. *Nutrition & Metabolism* 5: 25–32, 2008.
35. Acheson KJ, Blondel-Lubrano A, Oguey-Araymon S, et al. Protein choices targeting thermogenesis and metabolism. *Am J Clin Nutr* 93: 525–534, 2011.
36. Cocate PG, Pereira LG, Marins JCB, et al. Metabolic responses to high glycemic index and low glycemic index meals: A controlled crossover clinical trial. *Nutrition J* 10: 1–9, 2011.
37. Raben A, Christensen NJ. Decreased postprandial thermogenesis and fat oxidation but increased fullness after a high fiber meal compared with a low fiber meal. *J Clin Nutr* 59: 1386–1394, 1994.

38. Farshchi HM, Taylor MA, Macdonald IA. Beneficial metabolic effects of regular meals frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women. *Am J Clin Nutr* 81: 16–24, 2005.
39. Soares MJ, Murhadi LL, Kurpad AV, et al. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obes Rev* 13: 592–605, 2012.
40. Levine JA. Noexercise activity thermogenesis: Liberating the life-force. *J Intern Med* 262: 273–287, 2007.
41. Girardier L, Clark MG, Seydoux J. Thermogenesis associated with spontaneous activity: An important component of thermoregulatory needs in rats. *J Physiol* 488: 779–787, 1995.
42. Teske JA, Billington CJ, Kuskowski MA, Kotz CM. Spontaneous physical activity protects against fat mass gain. *Int J Obesity* 36: 603–613, 2012.
43. Levine JA, Ebehardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 283: 212–214, 1999.
44. Clarke IJ, Henry BA. Targeting Energy expenditure in muscle as a means of combating obesity. *Cli Exp Pharmacol Physiol* 37: 121–124, 2010.
45. Kotz CM, Teske JA, Billington CJ. Neuroregulation of nonexercise activity thermogenesis and obesity resistance. *Am J Physiol Regul Integr Physiol* 294: R699–R710, 2008.
46. Nixon JP, Kotz CM, Novak CM, et al. Neuropeptides controlling energy balance: Orexins and neuromedins. *Handb Exp Pharmacol* 209: 77–109, 2012.
47. Kotz C, Nixon J, Butterick T, et al. Brain orexin promotes obesity resistance. *Ann NY Acad Sci* 1264: 72–86, 2012.
48. Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 53: 482–491, 2006.
49. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 454: 1000–1004, 2008.
50. Tran TT, Kahn CR. Transplantation of adipose tissue and stem cells: Role in metabolism and disease. *Nat Rev Endocrinol* 6: 195–213, 2010.
51. Brehm BJ, D'Alessio DA. Benefits of high-protein weight loss diets: Enough evidence for practice? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15: 416–421, 2008.
52. Soenen S, Bonomi AG, Lemmens SGT, et al. Relatively high protein or “low-carb” energy-restricted diets for body weight loss and body weight maintenance? *Physiol Behav* 107: 374–380, 2012.
53. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 114: 82–96, 2006.
54. Mattson MP. Does brown fat protect against diseases of ageing? *Ageing Res Rev* 9: 69–76, 2010.

