

# il Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023



## – RASSEGNE

Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future

Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk

Il Counselor nel team diabetologico

## – EDITORIALI

Trent'anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi

Screening e diagnosi del diabete gestazionale

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria

## – JOURNAL CLUB

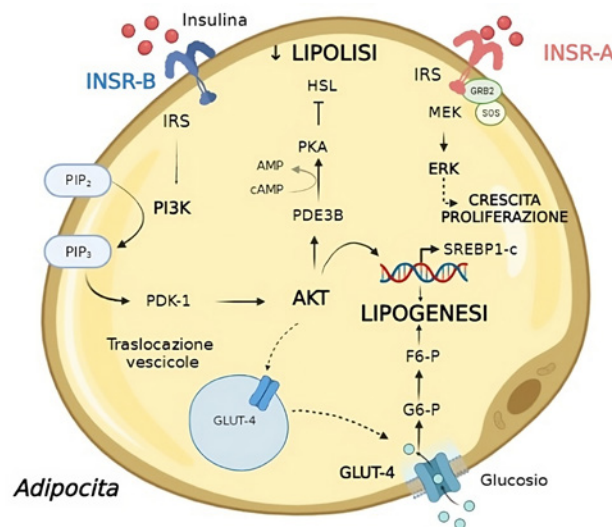
## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Ruolo dell'insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

## – AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?

## – LA VITA DELLA SID



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## *Direttore Scientifico*

Sebastiano Squatrito (Catania)

## *Co-direttori*

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## *Comitato di Redazione*

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## **CONSIGLIO DIRETTIVO SID**

### *Presidente*

Angelo Avogaro (Padova)

### *Presidente Eletto*

Raffaella Buzzetti (Roma)

### *Tesoriere*

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### *Segretario*

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### *Consiglieri*

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## **UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024**

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## *Responsabili di Redazione*

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

**CROSS-TALK INTERORGANO: QUANDO LA COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA È “WIRELESS”**

63 **Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future**

*Francesca Cinti, Andrea Giaccari*

70 **Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk**

*Annalisa Natalicchio, Nicola Marrano, Francesco Giorgino*

77 **Il Counselor nel team diabetologico**

*Livio Luzi, Mery Azman*

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

84 **Trent’anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi**

*Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli*

94 **Screening e diagnosi del diabete gestazionale**

*a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza: Maria Angela Sculli, Cristina Bianchi, Silvia Burlina, Gloria Formoso, Elisa Manicardi, Veronica Resi, Laura Sciacca*

98 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

**Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria**

99 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

102 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

**Ruolo dell’insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo**

*Valentina Annamaria Genchi, Celeste Lauriola, Angelo Cignarelli, Francesco Giorgino*

– **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

123 **Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?**

*Daniela Bruttomesso, Federico Boscarì*

## **- LA VITA DELLA SID**

- 133 **Congresso Regionale AMD-SID Toscana, Pisa, 10 giugno 2023**  
**L'impatto e i rischi delle complicanze del diabete: dalle complicanze tradizionali alle complicanze emergenti**
- 146 **È nato EUDF Italia, network indipendente di discussione e proposta, a livello nazionale nell'ambito dell'European Diabetes Forum**
- 148 **SID: la prima società scientifica di diabetologia nella World Obesity Federation**
- 149 **Firmato protocollo d'intesa tra il CONI, l'Intergruppo parlamentare Obesità e Diabete, FeSDI, SID e AMD per la tutela della pratica sportiva degli atleti con diabete e per la promozione di corretti stili di vita attraverso lo sport**
- 151 **Aumenta il diabete nelle città: firmato il Protocollo d'intesa tra FeSDI, Intergruppi Parlamentari 'Obesità e Diabete' - 'Qualità di Vita nelle Città' e Sport e Salute per la promozione dell'attività fisica e sportiva come strumento di prevenzione**

GOLDEN CIRCLE



# il Diabete

---

Vol. 35, N. 2, luglio 2023

**Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

**Direttore Responsabile**

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-316-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2302

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

**Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

*Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## CROSS-TALK INTERORGANO: QUANDO LA COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA È “WIRELESS”

### Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future *Organ-specific cytokines in diabetes: updates and future perspectives*

Francesca Cinti, Andrea Giaccari

UOS Centro Malattie Endocrine e Metaboliche, UOC Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS e Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302a>

#### ABSTRACT

*The adipose organ is composed by two types of tissue: the white adipose tissue and the brown adipose tissue. Recently, it has been classified as a real endocrine organ whose dysfunction is involved in different diseases, mainly obesity and type 2 diabetes. The adipose tissues produce specific cytokines named adipokines (the one from white adipose tissue) and batokines (the one from brown adipose tissue). They have opposite roles but mice and human data have demonstrated their capacity to convert to each other in response to the physio or pathophysiologic condition. This process is called transdifferentiation.*

*We here aim to retrace the adipose organ history from physiology to physiopathology, to provide therapeutic perspectives for the prevention and treatment of its two main related diseases: obesity and type 2 diabetes.*

#### KEYWORDS

*Adipose tissue, type 2 diabetes, insulin resistance, brown adipose tissue, adipokines, batokines.*

#### INTRODUZIONE: L'ORGANO ADIPOSO

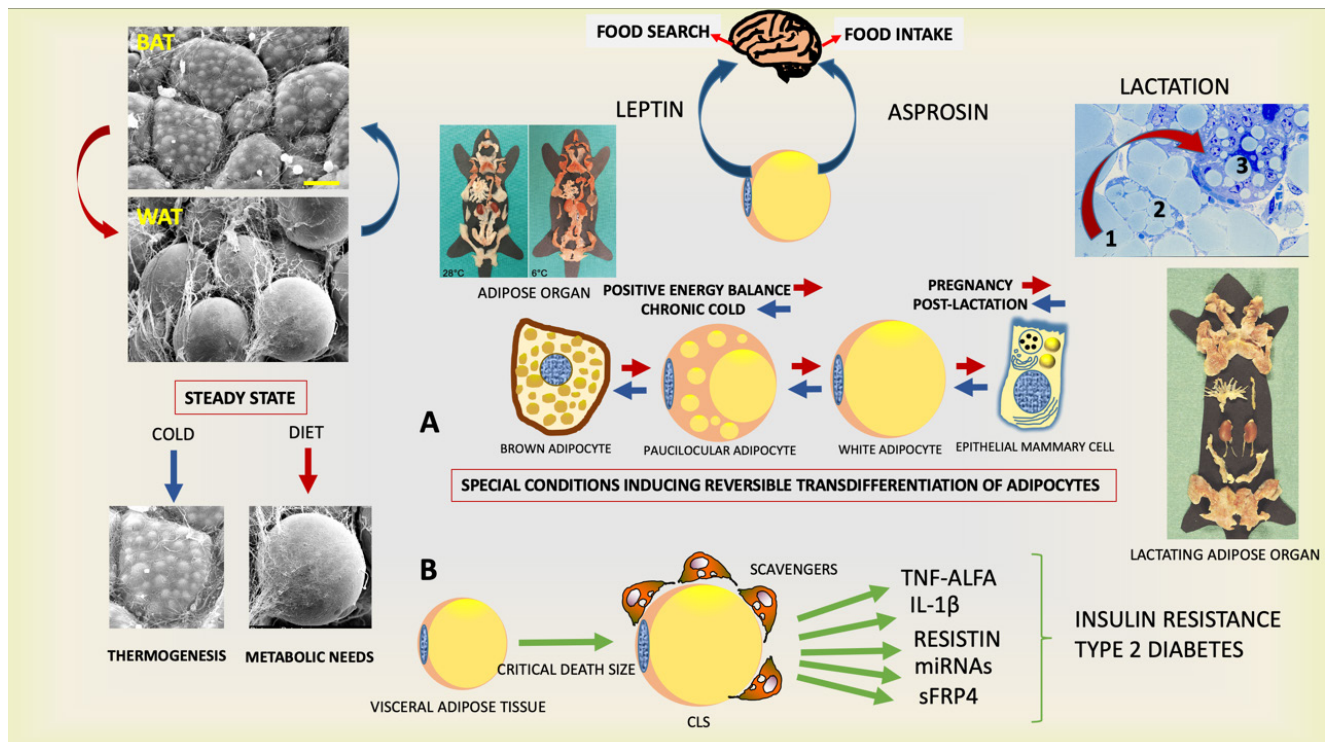
Esistono due tipi di adipociti: il bianco e il bruno (Fig. 1). Il primo è formato da cellule sferiche che contengono un unico vacuolo lipidico che occupa circa il 90% del volume cellulare. Il secondo è formato da cellule, poligonali con abbondanti lipidi in forma multi-vacuolare (1-2).

Nonostante il termine adipociti sia usato per entrambi a sottolineare l'abbondanza dei lipidi in essi contenuti, la loro diversa anatomia è in relazione al loro diverso ruolo funzionale. Infatti, la principale funzione dell'adipocita bianco è quella di accumulare energia per restituirla all'organismo negli intervalli tra un pasto e l'altro. In un individuo normale il tessuto adiposo bianco garantisce la sopravvivenza nel digiuno per circa 4-6 settimane (3).

Gli adipociti bruni formano un tessuto di colore rosso-bruno dislocato in sedi strategiche per meglio assolvere al loro principio funzionale: la termogenesi (4).

Recentemente abbiamo dimostrato che i due tessuti formano un vero e proprio organo con un'anatomia unitaria composta da tessuto adiposo sottocutaneo e da

**Figura 1** ♦ Schema delle proprietà plastiche dell'organo adiposo endocrino e delle citochine secrete in condizioni fisiologiche e patologiche (da Cinti F et al. *Cells* 2022, 11 (13), 2109 with permission)



tessuto adiposo viscerale inter connessi alle estremità troncali (5).

Nell'ambito di questa massa adiposa i due tessuti si distribuiscono come segue: il bianco prevalentemente nel sottocute mentre il bruno si dispone in sede peri-aortica e attorno ai vasi arteriosi principali che originano dall'aorta. Questa sede del bruno è strategica per distribuire al sangue, e con esso a tutto il corpo, il calore prodotto, mentre la sede del bianco ottiene anche il vantaggio di coibentare l'organismo.

**LE PRINCIPALI CITOCHINE DEL TESSUTO ADIPOSO BIANCO: LEPTINA E ASPROSINA**

Il bianco svolge anche importanti funzioni endocrine sempre in relazione alle esigenze nutrizionali. In particolare produce due ormoni che agiscono a livello dell'ipotalamo: leptina (6) e asprosina (7) (Fig. 1).

La leptina viene prodotta in quantità correlata a quella delle cellule adipose. Quindi quando le scorte energetiche sono basse, l'assenza di leptina funge da stimolo alla via oressigena ipotalamica soprattutto mediante l'attiva-

zione dei neuroni NPY che a loro volta stimolano i secondi neuroni responsabili dell'assunzione del cibo (8). La rara mutazione che determina la mancata produzione di leptina causa grave obesità infantile che può essere risolta con la somministrazione di leptina ricombinante (9).

L'asprosina viene secreta nel digiuno e agisce su due fronti: da una parte stimola la gluconeogenesi epatica per fronteggiare l'ipoglicemia da digiuno e dall'altra stimola la via oressigena dei centri ipotalamici (10).

Molti altri fattori vengono secreti dalla cellula adiposa bianca con benefici effetti principalmente sul sistema circolatorio, su quello emocoagulativo e sul metabolismo glucidico e lipidico (11).

**LE CITOCHINE DEL TESSUTO ADIPOSO BRUNO: LE BATOCHINE**

La principale funzione del tessuto adiposo bruno è quella di produrre calore. Questa funzione è essenziale per la vita delle cellule che hanno bisogno di una temperatura di 37°C per funzionare correttamente, mentre l'ambiente a cui siamo sottoposti è spesso al di sotto di questa tem-



peratura. Per raggiungere questo obiettivo, l'adipocita bruno è dotato di speciali mitocondri che sono forniti di una proteina unicamente espressa in questi elementi cellulari: l'UCP1 (12).

Questa proteina disaccoppia la fosforilazione ossidativa dalla formazione dell'ATP disperdendo gran parte dell'energia intrinseca delle molecole ossidate sotto forma di calore (13).

Recentemente però si è osservato che anche il tessuto adiposo bruno produce diversi tipi di fattori che hanno funzioni simil-ormonali. Nel complesso tali fattori vengono denominati batochine e sono prevalentemente di natura peptidica e lipidica. I principali sono il fattore di crescita FGF21, la neuregulina-4, l'IL-6, l'adiponectina, la miostatina, la lipokina 12,13diHOME e il miR-99b (14). Complessivamente tutti questi fattori hanno effetti metabolici positivi e di incremento dell'efficienza cardiovascolare. Particolarmente interessante risulta l'effetto di reciproco rinforzo funzionale tra il tessuto adiposo bruno e la muscolatura scheletrica. Infatti quest'ultima, quando attivata, produce l'irisina (15) che ha un effetto di stimolo positivo sul tessuto adiposo bruno (16).

Recentemente è stata scoperta una nuova cellula del parenchima del tessuto adiposo bruno. Questo nuovo tipo cellulare ha una morfologia molto simile a quella degli adipociti bruni, ma con mitocondri non specifici, simili a quelli degli adipociti bianchi, che non esprimono l'UCP1. La sua funzione sarebbe quella di produrre acetato in grado di regolare la produzione di calore da parte del tessuto adiposo bruno inibendo l'attività degli adipociti bruni (17). È ben noto infatti l'effetto "Arlecchino" che si verifica in questo tessuto quando viene attivato in modo acuto. Con l'immunoistochimica per l'UCP1 si evidenziano cellule intensamente reattive accanto a cellule completamente spente dal punto di vista funzionale che realizzano una colorazione eterogenea che appunto ricorda la famosa maschera (18). Dati sostengono che l'acuta attivazione dell'UCP1 comporta la produzione di inibitori funzionali che probabilmente proteggono le cellule da effetti indesiderati da shock termico (19).

## IL TESSUTO ADIPOSO BRUNO UMANO

L'organo adiposo umano ha caratteristiche molto simili a quello murino. La dissezione anatomica di cadaveri digitalizzati ha recentemente dimostrato, che sono rico-

noscibili nell'ambito di diverse aree dell'organo zone occupate da tessuto bruno che risultano costituite da tipico tessuto adiposo bruno UCP1 positivo quando esaminate con l'immunoistochimica in biopsie umane di sede corrispondente (5).

In particolare la ricostruzione bi e tri-dimensionale di sezioni seriate della componente adiposa dei cadaveri digitalizzati dimostra la corrispondenza organizzativa dell'organo adiposo umano con quello murino.

Il grasso bruno occupa principalmente la sede viscerale formando un vero e proprio involucro all'aorta e ai suoi rami principali ed in particolar modo le succlavie fino alle ascelle, le carotidi, le intercostali e le perirenali. Negli esseri umani si è dimostrato che i depositi grassi viscerali sono costituiti al 100% da adipociti bianchi negli adulti che vivono in zone climaticamente moderate come in centro Italia, mentre contengono alte percentuali di adipociti bruni (dal 12 al 30%) in soggetti che vivono in Siberia, con punte del 37% nei soggetti maggiormente esposti al freddo clima (20).

## LA TRANSDIFFERENZIAZIONE FISIOLÓGICA E REVERSIBILE DEL TESSUTO ADIPOSO

I tessuti diversi che compongono i vari organi collaborano per raggiungere uno scopo funzionale, così ad esempio, la muscolatura dello stomaco collabora con le ghiandole della mucosa per lo scopo comune della digestione. Diversi dati sperimentali suggeriscono che la collaborazione tra i due tessuti che compongono l'organo adiposo consista nella loro capacità di convertire l'uno nell'altro (21). Durante l'esposizione cronica al freddo il grasso bianco si trasforma reversibilmente in bruno per soddisfare le esigenze termogenetiche. Durante l'esposizione cronica ad una bilancia energetica positiva, l'organo tende a non disperdere le calorie che potrebbero diventare preziose in caso di un periodo, ovviamente non prevedibile, di digiuno, così il bruno si trasforma reversibilmente in bianco (Fig. 1A). La tecnica del lineage tracing che permette di verificare il destino evolutivo degli elementi cellulari ha confermato la plasticità dell'organo adiposo (22).

Il feocromocitoma è un tumore, generalmente benigno, che produce adrenalina e noradrenalina. Lo studio del grasso omentale, bianco nei controlli, di 12 soggetti affetti da tale malattia ha dimostrato che gli adipociti bianchi si trasformano direttamente in adipociti bruni con

dati che escludono la neo-adipogenesi e confermano la transdifferenziazione (23).

Questa particolare proprietà dell'organo adiposo apre nuove prospettive terapeutiche. Infatti, sia l'esposizione al freddo che l'attività fisica non solo stimolano la dispersione energetica tramite un'attivazione del grasso bruno, ma anche inducono una conversione bruna degli adipociti bianchi (24). Questi ultimi sono dotati dei recettori  $\beta_3$ , che rappresentano il recettore d'elezione per attivare il grasso bruno (25). Quando stimolato nel bianco induce la conversione bianco-bruna (browning). Farmaci agonisti di tali recettori sono già in commercio e sia la somministrazione in acuto che in cronico dimostrano dati incoraggianti (26). Uno dei problemi dello stimolo adrenergico è il negativo effetto collaterale sulla pressione arteriosa. A questo riguardo risulta particolarmente interessante il fatto che recentemente sono stati individuati recettori purinergici in grado sia di stimolare il grasso bruno che di indurre il browning del bianco (27). Del tutto rilevante a questo riguardo sono anche i recentissimi farmaci agonisti del GLP-1/GIP, che hanno potenti doti anoressizzanti, ed hanno dimostrato avere anche effetti di browning (28).

#### **L'ORGANO ADIPOSO IN CONDIZIONI PATOLOGICHE: L'OBESITÀ**

Nel 2003 due gruppi americani hanno dimostrato che il tessuto adiposo obeso è affetto da una infiammazione cronica di basso grado sostenuta prevalentemente da macrofagi con una positiva correlazione tra le dimensioni degli adipociti e la quantità di cellule infiammatorie. I macrofagi sono responsabili della produzione di citochine quali TNF $\alpha$ , IL-6 e i-NOS in grado di influenzare in modo negativo la funzionalità del recettore per l'insulina. È stata anche dimostrata la corrispondenza temporale tra l'infiammazione del grasso obeso e l'insorgenza dell'insulino-resistenza (29-30).

Un lavoro del 2005 offre la spiegazione a tale infiammazione (31). Viene infatti evidenziato come i macrofagi presentino una collocazione estremamente caratteristica. Più del 90% di essi forma strutture a coroncina (Crown-Like Structures, CLS) attorno ad adipociti morti, quindi la causa dell'infiammazione è da attribuire alla morte degli adipociti e le CLS indicano la presenza dei voluminosi detriti che i macrofagi intendono rimuovere (Fig. 1B). Le dimensioni dei detriti, prevalentemente costituiti dai

vacuoli lipidici, sono tali da figurare una reazione simile a quella che si osserva per la rimozione di corpi estranei tanto da presentare spesso anche nelle CLS sincizi macrofagici multinucleati. È stato calcolato che la cellula adiposa umana ha una vita di circa dieci anni, per cui il patrimonio cellulare dell'organo adiposo subisce un costante rinnovo (32). In linea con questi dati le CLS sono presenti anche nel grasso di soggetti magri, ma nel grasso obeso la loro quantità aumenta di circa 30 volte (31) con una correlazione positiva con la dimensione degli adipociti. In un altro lavoro si dimostra che le CLS sono effettivamente una risposta reattiva alla morte degli adipociti perché esse si formano attorno a tutti gli adipociti morti indotti artificialmente in un modello transgenico noto come fat-attac. Viene anche dimostrato il processo dinamico progressivo che accade nel tessuto adiposo dei fat-attac: dapprima si assiste ad una progressiva perdita della perilipina<sub>1</sub> come marker vitale degli adipociti, poi compaiono le CLS che aumentano in modo progressivo e parallelo all'aumento progressivo degli adipociti morti (33).

Tutti questi dati indicano chiaramente come la causa della morte degli adipociti sia strettamente legata al loro stato di ipertrofia e non all'obesità per sé.

Uno studio successivo ha dimostrato anche il meccanismo molecolare responsabile della morte degli adipociti. Si è osservato infatti che gli adipociti ipertrofici hanno una serie di alterazioni organulari che di per sé possono innescare il meccanismo dell'inflammosoma che porta le cellule a morte per piroptosi (34). Inoltre si è scoperto che gli adipociti obesi possono contenere cristalli di colesterolo, in linea con la ben nota osservazione che il loro contenuto in colesterolo correla con la dimensione degli adipociti. I cristalli di colesterolo sono già stati descritti come induttori dell'attivazione dell'inflammosoma in altre patologie come nella gotta (35). L'inflammosoma è un complesso proteico che attiva la caspasi 1 che a sua volta determina l'accensione di interleuchine (1 $\beta$  e 18) che in ultima analisi inducono la morte per piroptosi degli adipociti ipertrofici (35).

#### **PERCHÉ IL GRASSO VISCERALE OBESO È MAGGIORMENTE INFIAMMATO?**

Uno studio sui topi obesi ha dimostrato che gli adipociti viscerali hanno una dimensione critica, che induce alla morte la cellula adiposa, inferiore a quella degli adipociti del sottocutaneo (36). Questo provoca nei soggetti obesi

una maggiore infiammazione del grasso viscerale rispetto a quello sottocutaneo. In linea con la ben nota differenza metabolica tra gli individui affetti da obesità viscerale (più grave e tipica del sesso maschile) rispetto a quelli con obesità sottocutanea (tipica del sesso femminile).

Dati sugli esseri umani affetti da obesità hanno pienamente confermato gli studi murini (37). Recentemente è stato dimostrato che l'aumento del grasso viscerale correla con una maggiore mortalità e malattie cardiovascolari non solo negli obesi e nei sovrappesi, ma anche nei soggetti con normale BMI (38).

Il motivo per cui il grasso viscerale ha una dimensione critica inferiore non è noto, ma studi recenti dimostrano che l'adipocita bruno convertito in bianco ha una dimensione critica bassa rispetto all'adipocita bianco che nasce come tale (39). Poiché il grasso bruno negli esseri umani ha una distribuzione prevalentemente viscerale (40) ed è ben noto che, con l'età e con l'aumento del BMI il grasso bruno converte in bianco (41), ciò offre una possibile spiegazione.

## CONCLUSIONI

In conclusione l'organo adiposo è un organo che produce diverse citochine sia in condizioni normali che in soggetti affetti da obesità. In condizioni fisiologiche le citochine prodotte svolgono rilevanti funzioni di condizionamento comportamentale in ambito nutrizionale. In condizioni patologiche le citochine prodotte dall'organo adiposo obeso svolgono un ruolo rilevante nell'insorgenza dell'insulino-resistenza. L'insulino-resistenza, inizialmente caratterizzata da una fase di ipersecrezione insulinica compensatoria determina una iper-innervazione adrenergica delle isole di Langerhans con inibizione della secrezione insulinica e conseguente diabete di tipo 2 (43-44). Quindi si può ragionevolmente affermare che l'obesità causa il diabete di tipo 2, specie se l'accumulo del grasso è prevalentemente viscerale dove l'infiammazione e le citochine sono maggiormente espresse. Tali dati innovativi risultano fondamentali per prospettare le future strategie terapeutiche incluse quelle capaci di indurre la trans differenziazione bianco-bruna.

## BIBLIOGRAFIA

1. Napolitano LM. Observations on the fine structure of adipose cells. *Ann N Y Acad Sci.* 1965 Oct 8; 131(1): 34-42. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb34777.x.
2. Suter ER. The fine structure of brown adipose tissue. 3. The effect of cold exposure and its mediation in newborn rats. *Lab Invest.* 1969 Sep; 21(3): 259-268.
3. Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, Loxterkamp DA. Fasting: the history, pathophysiology and complications. *West J Med.* 1982 Nov; 137(5): 379-399.
4. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004 Jan; 84(1): 277-359. doi: 10.1152/physrev.00015.2003.
5. Giordano A, Cinti F, Canese R, Carpinelli G, Colleluori G, Di Vincenzo A, Palombelli G, Severi I, Moretti M, Redaelli C, Partridge J, Zingaretti MC, Agostini A, Sternardi F, Giovagnoni A, Castorina S, Cinti S. The Adipose Organ Is a Unitary Structure in Mice and Humans. *Biomedicines.* 2022 Sep 14;10(9): 2275. doi: 10.3390/biomedicines10092275.
6. 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 Dec 1; 372(6505): 425-432. doi: 10.1038/372425a0. Erratum in: *Nature* 1995 Mar 30; 374(6521): 479.
7. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendon DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NE, Moore DD, Chopra AR. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell.* 2016 Apr 21; 165(3): 566-579. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.063. Epub 2016 Apr 14.
8. Zhang L, Hernandez-Sanchez D, Herzog H. Regulation of Feeding-Related Behaviors by Arcuate Neuropeptide Y Neurons. *Endocrinology.* 2019 Jun 1; 160(6): 1411-1420. doi: 10.1210/en.2019-00056.
9. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2009 Mar; 89(3): 980S-984S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26788C. Epub 2009 Feb 11.
10. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Saha PK, Lee ME, Phillips KJ, Jain M, Jia P, Zhao Z, Farias M, Wu Q, Milewicz DM, Sutton VR, Moore DD, Butte NE, Krashes MJ, Xu Y, Chopra AR. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med.* 2017 Dec; 23(12): 1444-1453. doi: 10.1038/nm.4432. Epub 2017 Nov 6.
11. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 2548-2556. doi: 10.1210/jc.2004-0395.

12. Ricquier D. UCP1, the mitochondrial uncoupling protein of brown adipocyte: A personal contribution and a historical perspective. *Biochimie*. 2017 Mar; 134: 3-8. doi: 10.1016/j.biochi.2016.10.018. Epub 2016 Dec 2.
13. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004 Jan; 84(1): 277-359. doi: 10.1152/physrev.00015.2003.
14. Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Feb; 23(1): 31-41. doi: 10.1007/s11154-021-09640-6. Epub 2021 Mar 12.
15. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012 Jan 11; 481(7382): 463-468. doi: 10.1038/nature10777.
16. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, Perron RM, Werner CD, Phan GQ, Kammula US, Kebebew E, Pacak K, Chen KY, Celi FS. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab*. 2014 Feb 4; 19(2): 302-309. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.017.
17. Sun W, Dong H, Balaz M, Slyper M, Drokhlyansky E, Colleluori G, Giordano A, Kovanicova Z, Stefanicka P, Balazova L, Ding L, Husted AS, Rudofsky G, Ukropec J, Cinti S, Schwartz TW, Regev A, Wolfrum C. snRNA-seq reveals a subpopulation of adipocytes that regulates thermogenesis. *Nature*. 2020 Nov; 587(7832): 98-102. doi: 10.1038/s41586-020-2856-x. Epub 2020 Oct 28.
18. Cinti S, Cancellò R, Zingaretti MC, Ceresi E, De Matteis R, Giordano A, Himms-Hagen J, Ricquier D. CL316,243 and cold stress induce heterogeneous expression of UCP1 mRNA and protein in rodent brown adipocytes. *J Histochem Cytochem*. 2002 Jan; 50(1): 21-31. doi: 10.1177/002215540205000103.
19. Giordano A, Tonello C, Bulbarelli A, Cozzi V, Cinti S, Carruba MO, Nisoli E. Evidence for a functional nitric oxide synthase system in brown adipocyte nucleus. *FEBS Lett*. 2002 Mar 13; 514(2-3): 135-140. doi: 10.1016/S0014-5793(02)02245-7.
20. Efremova A, Senzacqua M, Venema W, Isakov E, Di Vincenzo A, Zingaretti MC, Protasoni M, Thomski M, Giordano A, Cinti S. A large proportion of mediastinal and perirenal visceral fat of Siberian adult people is formed by UCP1 immunoreactive multilocular and paucilocular adipocytes. *J Physiol Biochem*. 2020 May; 76(2):185-192. doi: 10.1007/s13105-019-00721-4. Epub 2019 Dec 18.
21. Cinti S. Adipocyte differentiation and transdifferentiation: plasticity of the adipose organ. *J Endocrinol Invest*. 2002 Nov; 25(10): 823-835. doi: 10.1007/BF03344046.
22. Rosenwald M, Perdikari A, Rüllicke T, Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat Cell Biol*. 2013 Jun; 15(6): 659-667. doi: 10.1038/ncb2740. Epub 2013 Apr 28.
23. Frontini A, Vitali A, Perugini J, Murano I, Romiti C, Ricquier D, Guerrieri M, Cinti S. White-to-brown transdifferentiation of omental adipocytes in patients affected by pheochromocytoma. *Biochim Biophys Acta*. 2013 May; 1831(5): 950-959. doi: 10.1016/j.bbali.2013.02.005. Epub 2013 Feb 20.
24. De Matteis R, Lucertini F, Guescini M, Polidori E, Zeppa S, Stocchi V, Cinti S, Cuppini R. Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Jun; 23(6): 582-590. doi: 10.1016/j.numecd.2012.01.013. Epub 2012 May 26.
25. De Matteis R, Arch JR, Petroni ML, Ferrari D, Cinti S, Stock MJ. Immunohistochemical identification of the beta(3)-adrenoceptor in intact human adipocytes and ventricular myocardium: effect of obesity and treatment with ephedrine and caffeine. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Nov; 26(11): 1442-1450. doi: 10.1038/sj.ijo.0802148.
26. O'Mara AE, Johnson JW, Linderman JD, Brychta RJ, McGehee S, Fletcher LA, Fink YA, Kapuria D, Cassimatis TM, Kelsey N, Cero C, Sater ZA, Piccinini F, Baskin AS, Leitner BP, Cai H, Millo CM, Dieckmann W, Walter M, Javitt NB, Rotman Y, Walter PJ, Ader M, Bergman RN, Herscovitch P, Chen KY, Cypess AM. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2020 May 1; 130(5): 2209-2219. doi: 10.1172/JCI131126.
27. Gnad T, Scheibler S, von Kügelgen I, Scheele C, Kilić A, Glöde A, Hoffmann LS, Reverte-Salisa L, Horn P, Mutlu S, El-Tayeb A, Kranz M, Deuther-Conrad W, Brust P, Lidell ME, Betz MJ, Enerbäck S, Schrader J, Yegutkin GG, Müller CE, Pfeifer A. Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes via A2A receptors. *Nature*. 2014 Dec 18; 516(7531): 395-399. doi: 10.1038/nature13816. Epub 2014 Oct 15.

28. Samms RJ, Zhang G, He W, Ilkayeva O, Droz BA, Bauer SM, Stutsman C, Pirro V, Collins KA, Furber EC, Coskun T, Sloop KW, Brozinick JT, Newgard CB. Tirzepatide induces a thermogenic-like amino acid signature in brown adipose tissue. *Mol Metab.* 2022 Oct; 64: 101550. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101550. Epub 2022 Jul 31.
29. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003 Dec; 112(12): 1821-1830. doi: 10.1172/JCI19451.
30. 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 Dec; 112(12): 1796-1808. doi: 10.1172/JCI19246.
31. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005 Nov; 46(11): 2347-2355. doi: 10.1194/jlr.M500294-JLR200. Epub 2005 Sep 8.
32. Spalding KL, Arner E, Westermarck PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Näslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Rydén M, Frisén J, Arner P. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008 Jun 5; 453(7196): 783-787. doi: 10.1038/nature06902. Epub 2008 May 4.
33. Murano I, Rutkowski JM, Wang QA, Cho YR, Scherer PE, Cinti S. Time course of histomorphological changes in adipose tissue upon acute lipotrophy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Aug; 23(8): 723-731. doi: 10.1016/j.numecd.2012.03.005. Epub 2012 Jun 8.
34. Giordano A, Murano I, Mondini E, Perugini J, Smorlesi A, Severi I, Barazzoni R, Scherer PE, Cinti S. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res.* 2013 Sep; 54(9): 2423-2436. doi: 10.1194/jlr.M038638. Epub 2013 Jul 8.
35. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006 Mar 9; 440(7081): 237-241. doi: 10.1038/nature04516. Epub 2006 Jan 11.
36. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, Cinti S. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008 Jul; 49(7): 1562-1568. doi: 10.1194/jlr.M800019-JLR200. Epub 2008 Apr 3.
37. Camastra S, Vitali A, Anselmino M, Gastaldelli A, Bellini R, Berta R, Severi I, Baldi S, Astiarraga B, Barbatelli G, Cinti S, Ferrannini E. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. *Sci Rep.* 2017 Aug 21; 7(1): 9007. doi: 10.1038/s41598-017-08444-6. Erratum in: *Sci Rep.* 2018 May 22; 8(1): 8177.
38. Bowman K, Atkins JL, Delgado J, Kos K, Kuchel GA, Ble A, Ferrucci L, Melzer D. Central adiposity and the overweight risk paradox in aging: follow-up of 130,473 UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr.* 2017 Jul; 106(1): 130-135. doi: 10.3945/ajcn.116.147157. Epub 2017 May 31.
39. Kotzbeck P, Giordano A, Mondini E, Murano I, Severi I, Venema W, Cecchini MP, Kershaw EE, Barbatelli G, Haemmerle G, Zechner R, Cinti S. Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation. *J Lipid Res.* 2018 May; 59(5): 784-794. doi: 10.1194/jlr.M079665. Epub 2018 Mar 29.
40. Kuji I, Imabayashi E, Minagawa A, Matsuda H, Miyachi T. Brown adipose tissue demonstrating intense FDG uptake in a patient with mediastinal pheochromocytoma. *Ann Nucl Med.* 2008 Apr; 22(3): 231-235. doi: 10.1007/s12149-007-0096-x. Epub 2008 May 23.
41. Zoico E, Rubele S, De Caro A, Nori N, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Zamboni M. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jun 20; 10: 368. doi: 10.3389/fendo.2019.00368.
42. Giannulis I, Mondini E, Cinti F, Frontini A, Murano I, Barazzoni R, Barbatelli G, Accili D, Cinti S. Increased density of inhibitory noradrenergic parenchymal nerve fibers in hypertrophic islets of Langerhans of obese mice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Apr; 24(4): 384-392. doi: 10.1016/j.numecd.2013.09.006. Epub 2013 Oct 23.
43. Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, Ohmura Y, Sandoval PR, Masini M, Marselli L, Suleiman M, Ratner LE, Marchetti P, Accili D. Evidence of  $\beta$ -Cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar; 101(3): 1044-1054. doi: 10.1210/jc.2015-2860. Epub 2015 Dec 29.
44. Cinti F, Mezza T, Severi I, Suleiman M, Cefalo CMA, Sorice GP, Moffa S, Impronta F, Quero G, Alfieri S, Mari A, Pontecorvi A, Marselli L, Cinti S, Marchetti P, Giaccari A. Noradrenergic fibers are associated with beta-cell dedifferentiation and impaired beta-cell function in humans. *Metabolism.* 2021 Jan; 114: 154414. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154414. Epub 2020 Oct 28.