

Tessuto adiposo bruno: **ruolo nell'obesità, sua valutazione e fattori che** **intervengono nella regolazione**

Sommario

<i>Introduzione</i>	1
1. Tessuto adiposo	1
1.1 Tessuto adiposo bianco	2
1.2 Tessuto adiposo bruno	2
1.3 Tessuto adiposo beige	3
2. Tessuto adiposo bruno: ruolo nell'obesità e sua regolazione	3
2.1 Meccanismo di termogenesi in BAT	3
2.2 Attivazione per esposizione al freddo.....	4
2.2 Attivazione indotta dalla dieta e attività fisica.....	4
3. Conclusioni	5
4. Bibliografia	6

Introduzione

Siamo di fronte a un'epidemia mondiale di obesità guidata da uno squilibrio cronico tra assunzione e spesa energetica. Attualmente, circa 2,2 miliardi di persone sono in sovrappeso nel mondo, pari a circa un terzo della popolazione mondiale, di cui circa 712 milioni di persone (il 10% della popolazione mondiale) sono obese. L'obesità è soggetta a una varietà di malattie, che sono state considerate potenziali cause o fattori che contribuiscono a molte malattie legate all'obesità, tra cui la resistenza all'insulina e il diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Di conseguenza, la scoperta di nuove strategie per indurre la perdita di peso e/o migliorare il mantenimento della perdita di peso è della massima importanza.

La riscoperta del tessuto adiposo bruno (BAT) negli adulti quasi un decennio fa ha innescato una rinascita della ricerca sulle BAT come potenziale mezzo per frenare l'obesità, ossia un mezzo per migliorare la termogenesi adattiva, aumentare il dispendio energetico, e migliorare il controllo del peso.

1. Tessuto adiposo

Il tessuto adiposo ha una funzione molto più complessa di quanto si ipotizzasse in passato, in quanto non serve solo da deposito di “energia di riserva” per le funzioni dell'organismo, ma produce ormoni e altre molecole. Per questa sua complessità, viene definito anche organo endocrino

grazie alla secrezione di adipochine che partecipano alla regolazione metabolica dell'organismo. Altre funzioni del tessuto adiposo si riferiscono alla regolazione di processi fisiologici quali dimorfismo sessuale, immunità, riproduzione, adipogenesi, angiogenesi, ristrutturazione della matrice extracellulare, metabolismo degli steroidi, emostasi e mantenimento della temperatura corporea.

Il tessuto adiposo è stato tradizionalmente suddiviso in tre sottocategorie in base alla loro funzione, colorazione, vascolarizzazione e struttura: il tessuto adiposo bianco (WAT), tessuto adiposo bruno e tessuto adiposo beige.

1.1 Tessuto Adiposo Bianco

Il tessuto adiposo bianco è caratterizzato per essere un tessuto bianco o giallo con meno vascolarizzazione e innervazione rispetto al tessuto marrone. Gli adipociti del tessuto adiposo hanno una dimensione che varia da 20 a 200 μm e sono uniloculari, cioè contengono un unico vacuolo lipidico. In detto vacuolo, i lipidi sono immagazzinati per l'uso quando c'è richiesta di energia. Il tessuto adiposo bianco genera un gran numero di adipochine e lipochine. La proporzione di adipochine o lipochine rilasciate ad azione antinfiammatoria rispetto a quelle ad azione proinfiammatoria e proaterogenica influenza l'instaurarsi delle alterazioni metaboliche che accompagnano l'obesità. Infine, lo squilibrio della produzione di adipochine è un riflesso della perdita di funzionalità degli adipociti in condizioni di eccesso di energia. Sappiamo infatti che l'obesità è correlata ad una condizione di infiammazione cronica di basso grado determinata da un'ipertrofia degli adipociti stessi, con uno switch di produzione di adipochine pro-infiammatorie, come la leptina e resistina, citochine come l' $\text{TNF-}\alpha$, e attivazione di macrofagi con fenotipo M1 (pro-infiammatorio).

L'output patologico del WAT infiammato negli individui con obesità porta inizialmente ad alterazioni della funzione WAT. Le vie infiammatorie attivano diverse chinasi Ser/Thr che possono alterare direttamente la segnalazione del recettore dell'insulina negli adipociti, portando alla resistenza all'insulina locale. Ciò riduce la rimozione del glucosio dal flusso sanguigno e aumenta la lipolisi, che può contribuire all'iperglicemia e all'ipertrigliceridemia osservate negli individui con obesità. La segnalazione infiammatoria inibisce anche l'espressione e l'attività del fattore di trascrizione principale dell'adipogenesi, $\text{PPAR}\gamma$. Ciò innesca ulteriori disfunzioni tra gli adipociti, comprese le alterazioni del profilo delle adipochine e la differenziazione di nuovi adipociti. L'induzione del ciclo pro-infiammatorio sostenuto sopra descritto alla fine aumenta i livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie derivate da WAT, aumentando questo stimolo che induce la resistenza all'insulina al resto dell'organismo. L'interazione di citochine pro-infiammatorie con recettori specifici e la deposizione ectopica di lipidi nei tessuti periferici, in particolare il muscolo scheletrico e il fegato, riduce la sensibilità all'insulina di questi organi. Il continuo aumento dei livelli di glucosio circolante fa sì che le cellule beta pancreatiche aumentino la produzione di insulina; a causa dell'iperglicemia sostenuta e della mancanza di sensibilità all'insulina, tuttavia, queste cellule alla fine periranno per esaurimento. La produzione insufficiente di insulina e la disfunzione pancreatica portano allo sviluppo del diabete mellito di tipo 2.

1.2 Tessuto Adiposo Bruno

Il tessuto adiposo bruno presenta una colorazione marrone dovuta al fatto che è più vascolarizzato e presenta un alto contenuto di mitocondri, che sono ricchi in citocromi che presentano atomi di ferro che gli conferiscono questa colorazione. Gli adipociti che compongono il tessuto adiposo bruno sono multiloculari, ossia presentano diversi vacuoli lipidici. Il tessuto adiposo bruno ha una cellula progenitrice in comune con il muscolo scheletrico; vale a dire, gli adipociti bruni non derivano da adipociti bianchi, ma da cellule precursori del tessuto muscolare. A differenza del tessuto adiposo

bianco, il tessuto bruno non ha la funzione di immagazzinare energia, ma dissipa energia attraverso la termogenesi. L'attività del BAT viene attivata dall'esposizione al freddo a breve termine, in risposta alla termogenesi "senza brivido", sfruttando i lipidi o glucidi come substrato per produrre calore. La maggiore distribuzione del BAT nell'uomo è riconoscibile in sede paracervicale, sopraclavicolare, interscapolare e perirenale. In queste sedi sono posti in prossimità dei vasi sanguigni per diffondere il calore attraverso il flusso ematico verso le varie aree corporee.

Si riscontrano differenze nella localizzazione anatomica della BAT e nella sua quantità tra neonati e adulti, suggerendo una dinamica nello sviluppo della BAT. La prevalenza delle BAT aumenta significativamente dopo la nascita, dove rappresenta il 5% del peso corporeo del neonato, con un massimo alla tarda età puberale, per poi progressivamente andare incontro ad una involuzione con l'età.

Alcuni studi hanno valutato inoltre che l'attività delle BAT è correlata inversamente con l'IMC e con il grasso corporeo relativo e positivamente con il metabolismo suggerendo che le BAT possono svolgere un ruolo nella regolazione del peso corporeo. In studi più recenti in cui i soggetti sono stati esposti a temperature ambiente più fredde in modo controllato, i tassi di frequenza di rilevamento di BAT funzionalmente attivi erano molto più elevati, variando dal 20 al 31% nei pazienti obesi e dal 40 al 100% nei soggetti magri.

1.3 Tessuto Adiposo Beige

Accanto alle due classiche tipologie di tessuto adiposo ne è emersa una terza il tessuto adiposo beige. Gli adipociti beige si trovano localizzati nelle regioni del tessuto adiposo bianco. L'ipotesi accreditata è che derivino da adipociti bianchi maturi attraverso un meccanismo definito come «imbrunimento». Similmente a quelle brune, la loro attività è stimolata dall'attività fisica, dal freddo e dalla stimolazione simpatica. La differenza principale tra i due tipi di tessuto adiposo, bruno e beige, risiede nel fatto che il primo è ricco di UCP1 già in condizioni basali, mentre il secondo si arricchisce di questa proteina soltanto in risposta a determinati stimoli.

2. Tessuto adiposo bruno: ruolo nell'obesità e sua regolazione

L'infiammazione cronica di basso grado associata all'obesità è associata a delle alterazioni della funzionalità degli adipociti bruni. L'aumento delle citochine e adipochine di natura pro-infiammatoria può compromettere la sensibilità all'insulina del BAT. L'assorbimento del glucosio è essenziale per la funzione del tessuto adiposo bruno, poiché il glucosio supporta la termogenesi sia direttamente come combustibile sia indirettamente reintegrando gli intermedi del ciclo di Krebs. È stato dimostrato che l'assorbimento di glucosio indotto dall'insulina risulta alterato nella BAT dei modelli di roditori obesi e umani. In particolare, l'effetto è determinato dall'aumento del TNF- α che induce la resistenza all'insulina negli adipociti marroni attraverso l'interazione con i recettori sulla superficie cellulare. Oltre l'alterazione metabolica, le citochine pro-infiammatorie sembrano alterare l'attività termogenica specifica del BAT. L'obesità indotta dalla dieta è anche associata a una ridotta espressione di UCP1; in questi contesti sperimentali, la termogenesi indotta dal freddo è gravemente compromessa nella BAT di topi obesi indotti dalla dieta e negli esseri umani obesi.

2.1 Meccanismo di Termogenesi in BAT

La molecola funzionalmente centrale in BAT è UCP1, anche detta termogenina, responsabile della termogenesi senza brividi. Appartiene a una famiglia di proteine di trasporto mitocondriale, di cui solo UCP1 svolge un ruolo nella termogenesi adattativa. Alla sua attivazione, UCP1 disaccoppia il

gradiente protonico stabilito dalla catena respiratoria dalla sintesi di ATP, trasportando i protoni attraverso la membrana mitocondriale interna con il gradiente nella matrice mitocondriale. L'energia delle reazioni di ossidazione cellulare viene rilasciata sotto forma di calore. Nella BAT, l'UCP1 è inibito dai nucleotidi purinici (GDP, GTP, ADP e ATP) ed è attivato dagli acidi grassi. Pertanto, l'attività della BAT è accoppiata alla lipolisi. L'attivazione di questo meccanismo in risposta al freddo è principalmente legata alla produzione del neurotrasmettitore Noradrenalina, ed è supportato anche da fattori endocrini, principalmente dall'incremento dell'attività tiroidea con produzione di Triiodotironina (T3) e Tiroxina (T4).

2.2 Attivazione per esposizione al freddo

Durante l'esposizione al freddo, la noradrenalina viene rilasciata dalle terminazioni nervose del sistema nervoso simpatico, che può legarsi ai recettori β_3 -adrenergici sulla superficie degli adipociti bruni. Ciò porta all'attivazione dell'adenilato ciclasi e ad un aumento dei livelli intracellulari di cAMP. Livelli elevati di cAMP attivano quindi la proteina chinasi A, che a sua volta attiva sia la lipasi ormone sensibile e modifica le proteine che legano le goccioline lipidiche, portando così al rilascio di FFA e glicerolo. Gli acidi grassi rilasciati provocano un cambiamento conformazionale nella molecola UCP1, attivandola così.

L'esposizione al freddo, secondo diversi studi, sembra stimolare l'assorbimento di glucosio insulino-dipendente nelle cellule adipose brune e di FFA circolanti, aumentando anche l'ossidazione di questi nutrienti e quindi aumentando il metabolismo ossidativo delle BAT. Questo miglioramento della sensibilità all'insulina per esposizione al freddo, che potrebbe essere un possibile meccanismo di intervento sia per l'obesità che per il DMT2, è stato però rilevato nei soggetti che presentavano BAT metabolicamente attivo.

Comunque, ad oggi, la popolazione è esposta ad un continuo aumento delle temperature ambientali, e tendenzialmente tendiamo ad esporci poco alle basse temperature, anche in relazione al fatto che l'urbanizzazione ha portato anche ad un aumento della sedentarietà e l'aumento dei lavori in luoghi chiusi, ciò potrebbe rappresentare un impedimento nell'attivazione del BAT, e rappresentare uno dei fattori che potrebbe essere legato all'aumento dell'obesità.

2.2 Attivazione indotta dalla dieta e attività fisica

Ad oggi, le informazioni relative ai meccanismi di attivazione della termogenesi attraverso la dieta sono molto limitate. Sono stati studiati alcuni composti che presentano una relativa funzione termogenica, in particolare capsaicina, resveratrolo, curcumina, tè verde, berberina e olio di pesce.

Il più studiato tra gli ingredienti alimentari che causano l'attivazione del BAT è la capsaicina e i suoi analoghi capsinoidi. I capsinoidi si trovano in un tipo non pungente di peperoncino, mentre la capsaicina è il principale componente piccante nei peperoncini piccanti. Sia la capsaicina che i capsinoidi sono potenti per aumentare il dispendio energetico e migliorare l'ossidazione dei grassi nei piccoli roditori, così come nell'uomo, specialmente a dosi elevate. Il consumo di una dose elevata di capsinoidi (>10 mg/die) o dei loro analoghi strutturali sembra facilitare il reclutamento di BAT indotto dal freddo e l'attivazione termogenica nell'uomo, presumibilmente attraverso meccanismi di attivazione del SNS e il rilascio di noradrenalina. Tuttavia, la sicurezza dell'uso di capsinoidi a lungo termine richiede ulteriori indagini.

Alcuni composti polifenolici, come resveratrolo, curcumina e berberina, attivano lo sviluppo di BAT e beige sul modello cellulare e in vivo, almeno nei roditori. Negli studi sugli animali,

l'evidente attivazione termogenica è stata osservata solo con l'integrazione di polifenoli in dosi elevate, che sarebbe considerata sovralfisiologica per gli studi sull'uomo.

Il consumo abituale di tè verde (~100 mg/kg di peso corporeo di catechine) sembra innescare un'attivazione termogenica e contribuisce alle proprietà di riduzione del peso del tè verde, almeno negli animali. Tuttavia, è necessario rivedere gli studi sull'uomo per differenziare l'imbrunimento e gli effetti termogenici da altri benefici metabolici del tè verde.

Il ruolo dell'olio di pesce, in particolare dell'EPA, sullo sviluppo delle BAT e del beige è stato ampiamente studiato. Sebbene alcune controversie circondino ancora le concentrazioni effettive, il consumo di olio di pesce attiva molteplici vie di segnalazione per aumentare l'attivazione delle BAT o l'imbrunimento del WAT nei roditori.

L'aumento dell'attività fisica è uno strumento già ben noto per migliorare la salute metabolica e la riduzione della massa del tessuto adiposo bianco. È stato dimostrato che l'esercizio fisico favorisce potenzialmente l'imbrunimento di WAT e l'attività termogenica di BAT sia nell'uomo che nei roditori. Recentemente, si è scoperto che un peptide rilasciato dal muscolo scheletrico sottoposto ad esercizio nei roditori è in grado di influenzare l'"imbrunimento" del WAT. Nelle colture di adipociti bianchi di topo, questo peptide ha trasformato le cellule in UCP1-positive, con un fenotipo beige; quel peptide è chiamato irisina. È stato osservato che è presente nel siero e la sua concentrazione aumenta dopo un allenamento a breve termine. Inoltre, è stato visto che i livelli circolanti di irisina sono ridotti nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DMT2); al contrario, essi sono più elevati in altri stati dismetabolici caratterizzati da insulino-resistenza, come l'obesità, la sindrome metabolica e la sindrome dell'ovaio policistico, probabilmente riflettendo una condizione di resistenza all'irisina. Questo suggerisce la possibilità che l'alterazione dei livelli sierici di irisina possa contribuire ad alterare l'omeostasi metabolica ed energetica e promuovere l'insorgenza di patologie metaboliche, tra cui il DMT2. Infatti, numerosi studi interventistici su modelli animali di diabete e/o obesità hanno dimostrato che la somministrazione di irisina esogena è in grado di ripristinare l'omeostasi glucidica e lipidica, esercitando così effetti antidiabetici e antiobesità.

Poiché l'obesità è associata a un'inflammatione cronica e di basso grado, una combinazione di attività fisica con i suddetti candidati dietetici può comportare effetti sinergici nel promuovere la termogenesi marrone negli esseri umani. Sono comunque necessarie ulteriori ricerche per determinare l'efficacia, i meccanismi sottostanti e la sicurezza di queste molecole negli esseri umani.

Conclusioni

L'aumento dell'attività del BAT e il potenziale meccanismo di «browning» di WAT potrebbero rappresentare un intervento importante per la prevenzione dell'obesità e del DMT2. Ad oggi, sono necessari ancora molti studi sull'uomo per poter dare delle effettive indicazioni sui meccanismi di attivazione di questi processi, in quanto la maggior parte degli studi condotti sono stati sui topi, che comunque presentano delle grandi differenze nella funzionalità della BAT rispetto all'uomo.

Gli studi effettuati finora sembrano comunque portare sempre ad approcci legati ad uno stile di vita sano, con aumento di assunzione di molecole dietetiche anti-infiammatorie, e l'incremento dell'attività fisica.

Bibliografia

- 1) Tews D, Wabitsch M. Brown Adipose Tissue in Children and Its Metabolic Function. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(2):104-111. doi:10.1159/000518353
- 2) <https://www.docenti.unina.it/webdocenti-be/allegati/materiale-didattico/34144824#:~:text=Esistono%20due%20tipi%20di%20tessuto,poco%20presente%20nell'organismo%20umano.>
- 3) https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=401
- 4) <https://link.springer.com/article/10.1007/s40619-022-01046-z>
- 5) Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med.* 2018;284(5):492-504. doi:10.1111/joim.12803
- 6) Okla M, Kim J, Koehler K, Chung S. Dietary Factors Promoting Brown and Beige Fat Development and Thermogenesis. *Adv Nutr.* 2017;8(3):473-483. Published 2017 May 15. doi:10.3945/an.116.014332