

Il tessuto adiposo chiaro

Metabolismo energetico

Il ruolo del tessuto adiposo è quello di accumulare energia sotto forma di trigliceridi nei periodi di abbondanza e di rilasciarne una quota durante il digiuno, affinché l'organismo disponga con continuità di combustibile in misura sufficiente allo svolgimento delle funzioni vitali. Benché tale funzione permanga sia nel normopeso che nell'obeso, ed il tessuto adiposo chiaro continui ad espandersi anche quando è evidente che l'energia accumulata è di gran lunga superiore alle richieste di un prolungato digiuno totale, gli adipociti ipertrofici dell'obeso si comportano diversamente dagli adipociti normotrofici del soggetto magro, non solo per la diversa espressione genica prima citata, ma soprattutto perché sono progressivamente divenuti meno sensibili alla stimolazione dell'insulina e di altri ormoni "energetici"¹.

La lipogenesi

Se la funzione primaria del tessuto adiposo è sintetizzare ed immagazzinare molecole ad elevato contenuto energetico attingendo all'energia in eccesso proveniente dalla dieta, i trigliceridi sono le molecole che meglio si prestano a questa forma di accumulo (9 kcal/g). Se l'organismo avesse infatti scelto di accumulare l'eccesso di energia sotto forma di glicogeno o proteine, sarebbe stato necessario un deposito di dimensioni (e peso) spropositato a parità di contenuto energetico. Ciò non solo a causa del minor contenuto energetico di queste molecole, ma anche per la loro idratazione, con necessità di trascinarsi di un peso accessorio (acqua) energeticamente nullo. Nel tessuto adiposo gli acidi grassi, attivati ad acil-CoA, sono esterificati a triacilglicerolo attraverso una via enzimatica altamente efficace dal punto di vista della resa termodinamica (figura 1).

Iannella P. *The white adipose tissue. Trends Med* 2012; 12(4):173-179.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

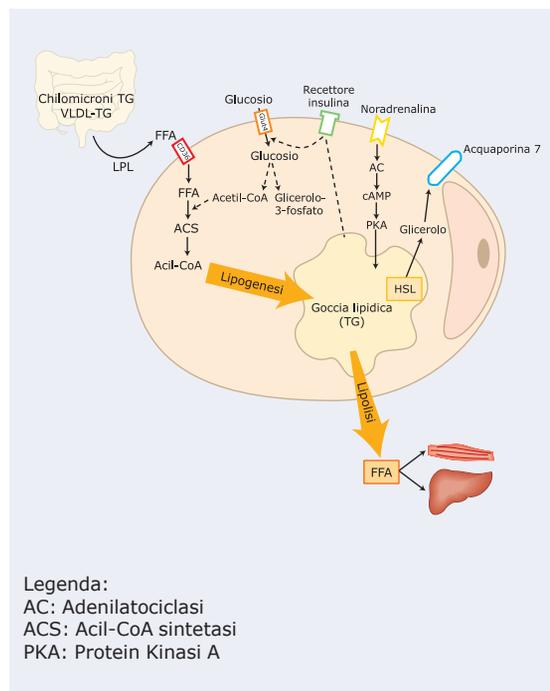
Key words:
obesity
adipose tissue

✉ **Paride Iannella**

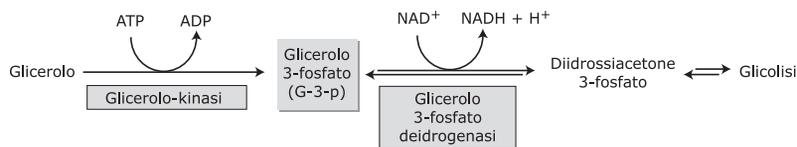
Pharma Project Group srl
Research & Development
Viale Rimembranze 43/A
21047 Saronno -VA-

tel: 02 96702708 - fax: 02 96702677

Figura 1. Metabolismo lipidico dell'adipocita.



Due aspetti sono rilevanti in questo processo di biosintesi. In primo luogo l'adipocita utilizza quasi esclusivamente gli acidi grassi come fonte per la sintesi dei trigliceridi, essendo la liponeogenesi da carboidrati virtualmente assente in condizioni fisiologiche. Inoltre, non essendo l'adipocita dotato dell'enzima glicerolo-kinasi, indispensabile per trasformare il glicerolo in glicerolo 3-fosfato (G3P), esso è immesso nel circuito a partire dal diidrossiacetone-3 fosfato proveniente dalla glicolisi aerobia grazie all'azione della glicerolo 3-fosfato deidrogenasi (G3PD) secondo lo schema seguente:



Questa via ancorché minoritaria è di grande importanza, sia perché lega la sintesi di trigliceridi (anche) al metabolismo dei carboidrati, sia perché probabilmente rende l'intero processo della liposintesi adipocitaria poco sensibile ai meccanismi di controllo a feedback, che dovrebbero interrompere il processo di biosintesi o per saturazione del prodotto della reazione o per esaurimento del substrato. Poiché il substrato è virtualmente illimitato se il soggetto continua ad alimentarsi, ed il prodotto finale (trigliceride) non inibisce il processo perché è sottratto continuamente al ciclo di biosintesi ed è accumulato altrove, la liposintesi può continuare "quasi indefinitamente".

E' in questo contesto utile ricordare che un soggetto che abbia accumulato 20 kg di tessuto adiposo, costituito per l'85-90% da trigliceridi, più acqua (~10%) ed altre componenti della cellula adiposa non significative ai fini energetici, possiede una riserva di energia pari a circa 130.000 kcal, sufficienti a far fronte ad un digiuno totale di circa 70 giorni al tasso di 1.800 kcal/die di spesa basale. Nonostante un accumulo di queste proporzioni, il tessuto adiposo chiaro continua l'attività di lipogenesi e si espande (quasi) con la stessa intensità che si osserva nel normopeso se persiste lo stato di ipernutrizione. Indipendentemente dalla disregolazione dei meccanismi di controllo dell'appetito che coinvolgono sia l'organo adiposo che i centri superiori, rimane sconcertante come l'evoluzione non abbia imposto dei meccanismi di controllo in una delle varie tappe della biosintesi dei trigliceridi, de-

rogando in ciò da uno dei principi fondamentali che regolano tutti i processi biochimici: il controllo a feedback del prodotto della reazione.

Evidentemente l'accumulo di energia è, dal punto di vista evolutivo, prioritario su qualunque altra considerazione. Questa constatazione è ulteriormente avallata dall'osservazione che la delezione del gene per il Trasportatore del Glucosio di Tipo-4 (Glucose Transporter Type-4 -GLUT4-) non inficia la funzione lipogenetica dell'adipocita, nonostante il mancato afflusso di glucosio non dovrebbe consentire la sintesi di glicerolo 3-fosfato:

evidentemente, anche in assenza di carboidrati, la sintesi dei trigliceridi avviene (quasi) regolarmente attraverso una glicerologenesi vicariante, avvenute come substrato probabilmente gli amminoaci

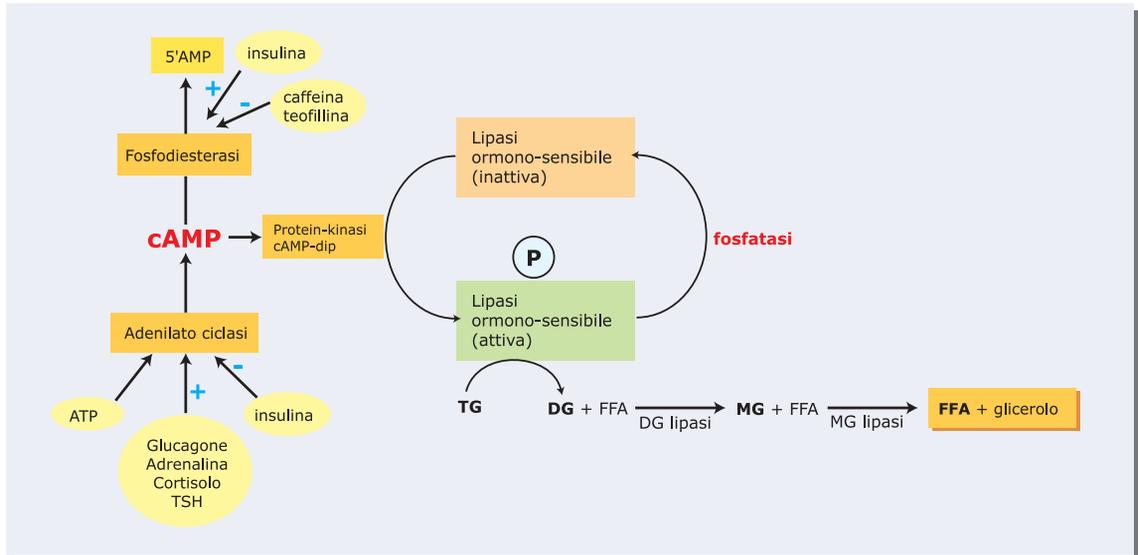
di provenienti dal catabolismo proteico.

Un'ipotesi alternativa alla priorità metabolico-energetica sopra descritta, potrebbe provenire dall'osservazione che l'accesso illimitato al cibo è avvenuto troppo rapidamente rispetto ai processi evolutivi. Anche in questo caso rimane però la constatazione che l'obesità è sempre stata presente nella specie umana, anche in periodi di scarsità alimentare.

La lipolisi

Durante il periodo di digiuno fra un pasto e l'altro le concentrazioni ematiche di glucosio rimangono costanti. Se il digiuno è protratto o le scorte di glicogeno si sono esaurite per aumentato dispendio, gli adipociti rilasciano in circolo glicerolo ed acidi grassi liberi (FFA), acidi grassi cioè non esterificati (NEFA), provenienti dalla lipolisi dei trigliceridi e che abbisognano di legare l'albumina per essere veicolati ai tessuti in "riserva energetica". Il principale enzima preposto a questo processo è la lipasi ormone-sensibile (HSL), ma altre lipasi, come la mono- e digliceride-lipasi giocano un ruolo essenziale nella lipolisi in condizioni basali². Il processo di lipolisi è soggetto ad una complessa serie di induttori e repressori che mantengono in equilibrio la lipolisi con la liposintesi (**figura 2**).

La HSL è attivata da una protein-kinasi c-AMP dipendente, a sua volta controllata dalla adenilato-ciclastasi e dalla fosfodiesterasi. Sono questi, in effetti, i due veri enzima regolatori di tutto il processo lipolitico, poiché la loro espressione è sotto il controllo di una pletora di ormoni e sostanze

Figura 2. Meccanismi di controllo della lipolisi adipocitaria.

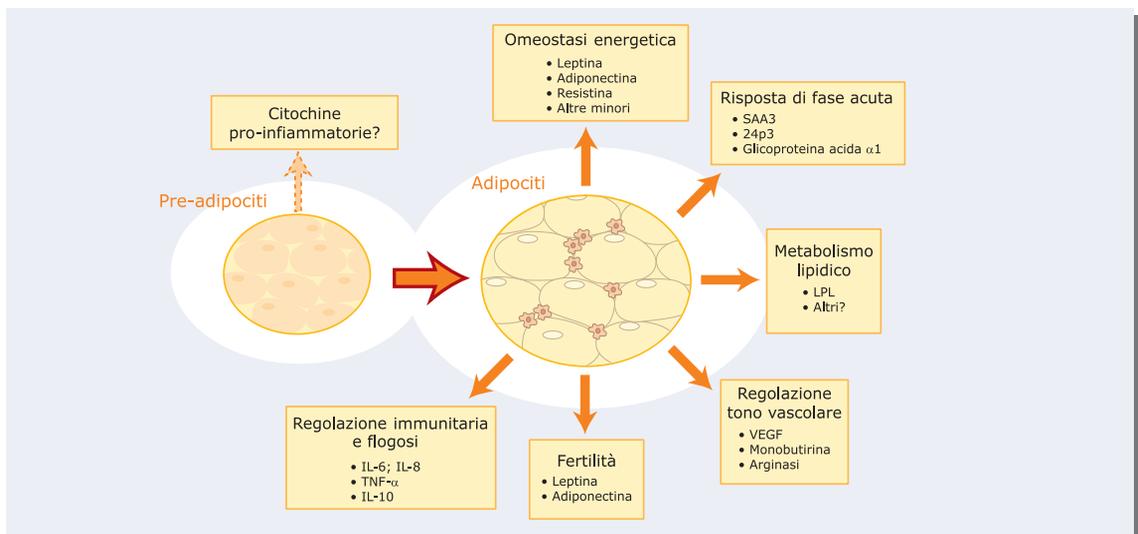
circolanti che segnalano all'adipocita le quantità circolanti dei substrati energetici.

Attività endocrina

Come precedentemente riportato è stata la scoperta della leptina, a conferire al tessuto adiposo la dignità di organo endocrino. Negli ultimi 20 anni il numero di adipochine è aumentato a dismisura ed oggi si contano circa un centinaio di molecole secrete dall'adipocita, un numero di gran lunga maggiore degli ormoni secreti dagli organi endocrini "classici" preposti alla regolazione dell'energia³. Queste sostanze sono molto

diverse fra loro sia in termini di struttura chimica che di funzione, ed includono fattori di crescita, citochine pro-angiogenetiche, proteine della fase acuta e della risposta allo stress, proteine coinvolte nella cascata emostatica e nella regolazione del tono vascolare, fino a citochine coinvolte nel controllo della fertilità e dei ritmi circadiani⁴⁻⁶.

Nel soggetto normopeso il tessuto adiposo esprime già numerosi ormoni, ma la sua capacità endocrina è amplificata nell'obeso, *ovvero quando l'adipocita è divenuto ipertrofico*. Delle numerose adipochine prodotte dal WAT, tre sono quelle maggiormente coinvolte nella regolazione del bilan-

Figura 3. Attività ormonale ed infiammatoria del tessuto adiposo chiaro.

cio energetico: *la leptina, l'adiponectina e, in misura minore, la resistina (figura 3).*

Come evidenziato in figura, alla regolazione del metabolismo energetico è associata solo una parte dell'attività secretoria del tessuto adiposo chiaro. La maggior parte delle rimanenti adipochine hanno target e funzioni che esulano dalla funzione primaria e coinvolgono meccanismi che sono alla base di patologie senza alcuna apparente relazione con l'obesità. La secrezione di mediatori pro-infiammatori sembra essere l'attività più importante dopo quella energetica e negli ultimi anni gli studi su questo particolare aspetto si sono moltiplicati a dismisura.

Infiammazione

Il tessuto adiposo con adipociti ipertrofici costituisce nell'obesità il vero reperto anatomico-patologico, così come nel soggetto con diabete mellito di tipo-1 il reperto patologico è costituito da cellule di Langherans non secernenti. Il tessuto adiposo, soprattutto se costituito da elementi ipertrofici, secerne infatti una serie di citochine pro-infiammatorie il cui ruolo non sembra avere più attinenza diretta con il metabolismo energetico. Già all'inizio degli anni '90 era stata osservata la produzione del Fattore di Necrosi Tumorale-alfa (TNF- α) nel tessuto adiposo e che tale fattore aveva una relazione diretta con la comparsa di insulinoresistenza⁷. Successivamente altri Autori hanno dimostrato che il contributo all'insulinoresistenza è dato anche da altre citochine infiammatorie, rilasciate questa volta dai macrofagi reclutati nelle fasi di accrescimento del tessuto adiposo^{8,9}.

Tuttavia, come spesso avviene per molte altre condizioni nelle quali un certo tessuto recluta cellule del sistema immunitario con scopi di riequilibrio e compensazione omeostatica, si pensi al reclutamento di macrofagi nel sub-endotelio per rimuovere l'eccesso di lipoproteine, una volta che esse sono arrivate *in situ* e sono state attivate da specifici segnali, gli effetti metabolici finali travalicano quelli benefici inizialmente previsti dall'organismo, e innescano una cascata di eventi che sfugge ai successivi meccanismi di controllo. Nel nostro caso, un organo originariamente preposto a colloquiare con l'ipotalamo ed altri centri per regolare il flusso di sostanze energetiche, diviene un potente motore infiammatorio con impatto morbigeno sul decorso dell'obesità.

In questa sede non è necessario esaminare tutte le citochine infiammatorie prodotte dal tessuto

adiposo chiaro in corso di obesità, poiché si tratta quasi sempre di molecole già note per le loro caratteristiche funzionali: TNF- α , IL-6, MCP-1 (Proteina di Chemiotassi Monocitaria 1), PAI-1 (Plasminogen Activated Inhibitor-1) ed altre, in crescita continua^{10,11}. Ci pare invece utile esaminare gli stimoli infiammatori e la loro origine, nonché il significato generale e le conseguenze cliniche della produzione di queste molecole nel soggetto obeso, ponendo l'attenzione sulle tre maggiormente coinvolte: la MCP-1, il TNF- α e l'IL-6^{12,13}. Studi recenti hanno evidenziato che la maggior parte di queste citochine non è prodotta solo dall'adipocita ipertrofico ma, probabilmente in misura maggiore, dai pre-adipociti, dalle cellule endoteliali, dai fibroblasti e soprattutto da macrofagi e linfociti attivati^{14,15}.

La MCP-1

Benché i meccanismi sottesi al reclutamento di cellule immunitarie (monociti e linfociti T) nel tessuto adiposo siano ancora parzialmente ignoti, i dati sperimentali sono coerenti ed indicano che: 1) raggiunto un certo grado di ipertrofia l'adipocita inizia la secrezione di sostanze pro-infiammatorie; 2) la secrezione di tali citochine è maggiore dove gli adipociti sono più ipertrofici, per esempio nel grasso omentale che non in quello sottocutaneo; 3) la secrezione di queste sostanze origina in parte dall'adipocita maturo, in parte dai pre-adipociti ed in parte dalle cellule dello stroma e dai pochi macrofagi già *in situ*^{16,17}.

Allo stato delle conoscenze non è nota l'origine del segnale che innesca la sintesi di queste sostanze, benché l'eccessivo rilascio di radicali liberi del O_2 e la presenza di detriti adipocitari provenienti dalla necrosi cellulare, tre volte maggiore negli adipociti ipertrofici rispetto ai normotrofici, possano costituire altrettanti stimoli flogogeni^{18,19}.

Quale che sia il segnale di innesco è tuttavia necessario un effettore che recluti monociti dal comparto circolante: questo effettore è costituito dalla MCP-1, cui si aggiungerebbe in sequenza il fattore di stimolazione delle colonie di macrofagi (M-CSF) per la successiva conversione dei monociti in macrofagi. Questa sequenza sembra supportata da dati sperimentali che indicano livelli più abbondanti di entrambe le proteine nel tessuto adiposo viscerale ed omentale rispetto a quello sottocutaneo^{20,21}. In questo scenario rimane ancora ignota la funzione dei macrofagi residenti nel tessuto adiposo normale e, soprattutto se essi possano esercitare una qualche modulazione dell'adipocita ai fini endocrini ed infiammatori, coadiu-

vando per esempio la differenziazione dei precursori degli adipociti e di altre cellule presenti nel tessuto adiposo nelle rispettive forme mature: questa ipotesi sembra avallata da studi recenti di citologia molecolare ed apre nuove prospettive nella fisiopatologia del tessuto adiposo^{22,23}.

Se questa trasformazione fenotipica avvenga sotto la spinta di segnali paracrini prodotti (solo) dall'adipocita medesimo o (anche) sotto la spinta di segnali provenienti dai macrofagi residenti e dalle cellule dello stroma vascolare non è noto, ma è un'ipotesi allettante e plausibile sulla scorta dei dati disponibili. Ciò comporterebbe una nuova visione dell'organo adiposo che, oltre a secernere ormoni per colloquiare con ipotalamo, fegato, muscolo ed altri organi al fine di mantenere in equilibrio il bilancio energetico, è in grado di colloquiare anche con il sistema immunitario per contenere entro limiti accettabili lo stress ossidativo prodotto da un'esaasperata attività metabolica e rimuovere i cataboliti molecolari e cellulari provenienti da tale attività.

Il TNF- α

Nel tessuto adiposo del soggetto magro i macrofagi sono poco numerosi e secernono prevalentemente citochine antiinfiammatorie (IL-10) e sostanze capaci di riparazione tissutale: questi macrofagi sono indicati come macrofagi M2. Quando l'adipocita diviene progressivamente ipertrofico, non solo i macrofagi affluiscono nel WAT ed aumentano di numero, ma assumono caratteristiche fenotipiche diverse ed esprimono prevalentemente mediatori pro-infiammatori: questo macrofago attivato nel WAT è classificato come M1²⁴. La ragione dello *switch* M2→M1 non è nota, ma sembra riconducibile al diverso profilo secretorio dell'adipocita ipertrofico, che tende a reclutare dal circolo macrofagi già attivati in senso pro-infiammatorio o, in alternativa, ad attivarli non appena lasciano il circolo arterioso per intercalarsi nello stroma; è interessante osservare che questa differenziazione è nel topo parzialmente inibita dall'attività fisica intensa²⁵. Inoltre, come precedentemente riportato, nell'obesità si ha una ridotta secrezione di adiponectina ed un aumentato rilascio di leptina, dove la prima esercita effetti antiinfiammatori sui macrofagi e la seconda attività di segno opposto.

In che modo questo *milieu* infiammatorio primitivamente localizzato al tessuto adiposo, cui si associa successivamente quella debole flogosi sistemica che caratterizza l'obesità, facilita l'insulino-resistenza prima e la comparsa di diabete mellito poi? La prima e più potente molecola ad essere

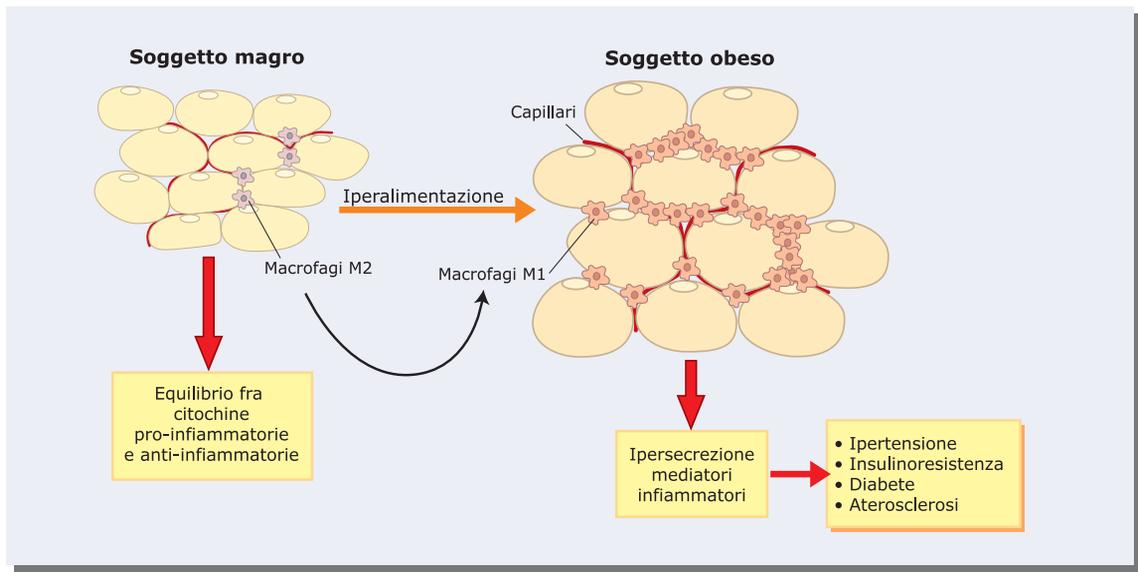
stata coinvolta nella patogenesi dell'insulino-resistenza nell'obesità è stata il TNF- α , che sembra ridurre l'attività dell'insulina sia sugli epatociti che sugli adipociti ipertrofici, attraverso la probabile mediazione della subunità B del Fattore Nucleare κ (NF- κ B)^{26,27}. Questo meccanismo è stato successivamente confermato dall'osservazione sperimentale che la somministrazione cronica di TNF- α riduce la cattura del glucosio insulino-mediata nel muscolo di ratto; inoltre, se si sopprime l'espressione di TNF- α attraverso la delezione del rispettivo gene o si sopprime l'espressione del suo recettore, i ratti obesi ed insulinoresistenti ritornano ad un normale metabolismo glucidico e dimagriscono²⁸.

La IL-6

I livelli plasmatici di interleuchina-6 correlano in modo lineare con il BMI, con l'adiposità viscerale e con i livelli circolanti di NEFA; inoltre nei pazienti con diabete mellito-2 si riscontrano con elevata frequenza incrementi sostanziali di questa citochina^{29,30}. Le quantità di IL-6 secrete dal WAT sembrano essere notevoli: secondo alcuni studi circa il 30% di tutta la citochina circolante in un essere umano è di origine adipocitaria³¹. Anche in questo caso, tuttavia, la fonte primaria non sembrano essere gli adipociti ipertrofici quanto le cellule dello stroma vascolare. Elevate concentrazioni di IL-6 inibiscono l'effetto dell'insulina sia negli adipociti che negli epatociti attraverso la iper-regolazione della SOCS-3 (Suppressor Of Cytokine Signalling-3), potente inibitore dell'espressione del recettore insulinico e della fosforilazione di IRS-1^{32,33}. Studi recenti hanno evidenziato anche che la IL-6 promuove l'assorbimento del glucosio e l'ossidazione degli acidi grassi nel muscolo scheletrico^{34,35}. Inoltre in un recente studio la citochina ha mostrato di stimolare direttamente la secrezione di insulina glucosio-mediata da parte nelle β -cellule, configurando un ruolo più complesso ed ambiguo di quanto ipotizzato fino ad alcuni anni fa³⁶. In sintesi, il quadro del tessuto adiposo come motore infiammatorio può essere rappresentato come la progressiva trasformazione dell'adipocita chiaro che, sotto lo stimolo di una dieta grassa/ipercalorica, ipertrofizza ed assume diversa espressività genica (**figura 4**).

In ciò la risposta del tessuto adiposo chiaro all'insulto proveniente dall'iperalimentazione non si discosta sostanzialmente da quella del sub-endotelio all'insulto proveniente dall'accumulo di lipoproteine dal circolo: in entrambi i casi il coin-

Figura 4. Trasformazione del tessuto adiposo chiaro dopo incremento ponderale in motore infiammatorio e ruolo nella patogenesi delle complicanze metaboliche dell'obesità.



volgimento delle cellule dell'immunità a scopi benefici sfugge ai successivi meccanismi di controllo e si genera quel microambiente debolmente infiammatorio che, perpetuato dalla continuità

dello stimolo primario (dieta ipercalorica/iperalimentazione), si irraggia progressivamente all'intero organismo e ne costituisce uno dei tratti clinici caratterizzanti. **TiM**

Bibliografia

1. Jerns M, Palming J, Sjöholm K, *et al.* Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006; 20: 1540-2.
2. Arner P, Langin D. The role of neutral lipases in human adipose tissue lipolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18:246-250.
3. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:129-139.
4. Johnston JD, Frost G, Otway DT. Adipose tissue, adipocytes and the circadian timing system. *Obes Rev* 2009;10 Suppl 2:52-60.
5. Kaminski DA, Randall TD. Adaptive immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol* 2010; 31:384-390.
6. Valsamakis G, Kumar S, Creatsas G, *et al.* The effects of adipose tissue and adipocytokines in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205:76-81.
7. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87-91.
8. Xu H, Barnes GT, Yang Q, *et al.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-1830.
9. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2011; 70:408-417.
10. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2792-800.
11. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1):S64-s73.
12. Gutierrez DA, Puglisi MJ, Hasty AH. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep* 2009; 9:26-32.
13. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol* 2010; 88:33-39.
14. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, *et al.* CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009; 15:914-920.
15. Kleemann R, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor: critical role in obesity, insulin resistance, and associated comorbidities. *Mediators Inflamm* 2010; 2010:610479.
16. Trayhurn P, Wood IS 2004 Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 92:347-355.
17. Vachharajani V, Granger DN. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. *IU-*

- BMB Life 2006; 61:424-430.
18. **Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, et al.** Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46:2347-2355.
 19. **Neels JG, Olefsky JM** Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006; 116:33-35
 20. **Li L, Renier G.** Adipocyte-derived lipoprotein lipase induces macrophage activation and monocyte adhesion: role of fatty acids. *Obesity* 2007; 15:2595-2604.
 21. **Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, et al.** Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2240-2247.
 22. **Xie L, Ortega MT, Mora S, et al.** Interactive changes between macrophages and adipocytes. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17:651-659.
 23. **Ortega MT, Xie L, Mora S.** Evaluation of macrophage plasticity in brown and white adipose tissue. *Cell Immunol* 2011; 271:124-133.
 24. **Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR.** Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117:175-184.
 25. **Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, et al.** Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev* 2010; 16:105-118.
 26. **Hivert MF, Sullivan LM, Shrader P, et al.** The association of tumor necrosis factor alpha receptor 2 and tumor necrosis factor alpha with insulin resistance and the influence of adipose tissue biomarkers in humans. *Metabolism* 2010; 59:540-546.
 27. **Parkash J.** Tumor necrosis factor- α induces transcriptional activation of nuclear factor- κ B in insulin-producing β -cells. *Exp Ther Med* 2011; 2:21-26.
 28. **Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino, et al.** Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389:610-614.
 29. **Lazar MA.** How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 2005; 307:373-375.
 30. **Mirza S, Hossain M, Mathews C, et al.** Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF- α , IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine* 2012; 57:136-142.
 31. **Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al.** Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-4200.
 32. **Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al.** Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278:13740-13746.
 33. **Rotter V, Nagaev I, Smith U.** Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278:45777-45784.
 35. **Petersen EW, Carey AL, Sacchetti M, et al.** Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am J Physiol* 2005; 288: E155-E162.
 35. **Glund S, Deshmukh A, Long YC, et al.** Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle. *Diabetes* 2007; 56:1630-1637.
 36. **Suzuki T, Imai J, Yamada T, et al.** Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta-cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway. *Diabetes* 2011; 60:537-547.

Adamo M	57	D'Angelo M	69	Macchi A	63
Amedei A	27	De Rosa R	97	Maggiori E	1
Arena G	83	Di Girolamo A	33	Mammucari M	1
Averna M	151	Di Matteo L	72	Manzato E	151
Bagnasco M	159	Falsetti P	31	Mignini F	143
Baritonno A	91	Fanin L	45	Minervino A	121
Basso S	97	Fasani R	143	Morrone G	83
Battaglia P	91	Ferrari M	159	Panerai AE	159
Beltrame A	41	Fiappo E	97	Peluso G	83
Biagini M	59	Fiore M	1	Perra R	175
Bigaran AM	97	Fiorino M	45	Perri C	83
Bignulin E	45	Francioni C	37, 173	Perrone Filardi P	1
Cacciapuoti F	103	Grazioli S	97	Pirillo P	83
Camporese A	97	Iannella P	13, 75, 113 151, 177	Quario R	1
Cini R	55	La Fauci G	67	Reggiardo R	143
Cocconi R	45	Lanata L	159	Sala T	65
Cogo R	49, 133	Linori F	83	Sartor A	45
Conti A	91	Lirussi L	45	Scarparo C	45
Cozza PP	83	Lisi C	35	Venegoni C	29
Cremonesi S	61			Vescini F	39

Adiposità	13, 113	Metatarso	39
Anca	35	Misure antropometriche	13
Antiossidanti	83	Monocolina K	1
Anziano	49	MTHFR	91
ASCUS-LISL	91	Nutraceutici	1, 83, 151
Aterosclerosi	103, 151	Obesità	13, 75, 113
BPCO	49, 53, 57, 61, 69, 175	Olio di pesce	1
Buccalin®	49	Osteocondrite	37
Chirurgia vascolare	45	Osteoporosi	27, 29
Clodronato	27, 31, 33, 173	Papilloma virus	91
Colesterolo	151	PEACE	133
Condroitin solfato	72	Perineal massage	143
Dispermia	83	Policosanoli	1
Elastolabo®	143	Prevenzione cardiovascolare	1, 151
Episiotomia	143	Psicosi	121
Erdosteina	133	Sale di lisina	159
Fattori di rischio cardiovascolari	103	Sinusite	55, 61, 65, 175
Fruttosio	83	Siringhe	121
Ginocchio	37, 41	Spesa energetica	75
Gonartrosi	33	Spondiloartrosi	29
Infezioni urinarie da catetere	97	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Iniezioni	121	meticillino-resistente (MRSA)	45
Ipolipemizzanti	1	Terapia antibiotica	97
Ketoprofene	159	Tessuto adiposo bianco	113, 177
L-carnitina	1, 83	Tessuto adiposo bruno	113