

Giovanni Ceccarini, Alessio Basolo, Margherita Maffei, Paolo Vitti, Ferruccio Santini

Centro Obesità - U.O. Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Omeostasi energetica e attività locomotoria: il ruolo della leptina e del sistema melanocortinico

Riassunto

Ai fini di un adeguato controllo del peso corporeo, l'apporto nutrizionale e l'attività fisica sono integrate attraverso un sistema regolatorio comune all'interno del quale il sistema leptina-melanocortina riveste un ruolo di grande rilievo. Questo sistema è deputato a controllare l'equilibrio calorico attraverso un meccanismo a feed-back che segnala al sistema nervoso centrale l'entità delle scorte contenute nel tessuto adiposo al fine di ottimizzare l'introito alimentare e la spesa energetica.

Nei roditori, la riduzione dei livelli di leptina che si verifica in seguito alla privazione di cibo o alla riduzione della massa grassa è associata a uno stimolo sull'appetito, a una diminuzione dell'attività locomotoria complessiva e a un simultaneo aumento dell'attività anticipatoria del pasto, una specifica attività motoria che riflette l'attitudine alla ricerca di risorse nutrizionali. Questa attività può essere modulata dalla somministrazione di leptina ed è almeno in parte mediata dai neuroni del sistema melanocortinico. Nell'uomo, gli studi sui gemelli hanno attribuito a fattori genetici almeno il 50% della variabilità nella propensione all'attività fisica. In particolare, alcuni polimorfismi del recettore 4 della melanocortina e della leptina sono associati a variazioni dei livelli di attività motoria. Chiarire la complessità dei meccanismi che intervengono nella regolazione dell'attività fisica e le connessioni tra le diverse vie coinvolte nell'omeostasi dell'energia potrebbe consentire di comprendere la natura delle differenze che esistono tra individuo e individuo in termini di propensione all'attività fisica e di dispendio energetico a essa associato. In considerazione delle storiche difficoltà incontrate nello sviluppo di farmaci contro l'obesità che siano nel contempo sicuri ed efficaci, lo sfruttamento dei molteplici effetti favorevoli prodotti dall'attività fisica rappresenta una componente imprescindibile nel contesto di una strategia comportamentale multidimensionale finalizzata al contrasto dell'obesità e delle malattie ad essa associate.

Parole chiave: attività locomotoria - leptina - attività fisica - obesità - sistema melanocortinico - anoressia nervosa

Abstract

Twin studies indicate that genetic factors are important determinants of the variance of physical activity. Several genes or loci which may affect physical activity are also involved in body weight homeostasis. Polymorphisms of the melanocortin-4 and leptin receptors have repeatedly been associated with the level of physical activity. Clearly, the regulation of locomotor behavior is closely inter-connected with the pathways involved in energy homeostasis. In rodents, the reduction in leptin levels that physiologically occur in the event of acute food deprivation or shrinkage of the fat mass consequent to prolonged caloric restrictions is associated with a decrease in total activity and an increase in food anticipatory activity; these actions are likely aimed at minimizing energy wasting, while stimulating at the same time the locomotor behavior necessary to the acquisition of nutrient resources for survival.

Key words: locomotor activity - leptin - physical activity - obesity - melanocortin system - anorexia nervosa

Introduzione

In condizioni naturali l'omeostasi energetica e il peso corporeo sono regolate mantenendo in sintonia l'introito e il consumo calorico. Quest'ultimo è principalmente determinato dal dispendio energetico a riposo, dall'attività motoria non collegata all'esercizio fisico e dall'attività fisica volontaria ¹.

L'appetito e il metabolismo sono variabili regolate da meccanismi neurobiologici molto efficienti. Le mutazioni di singoli geni alla base di questo sistema omeostatico sono responsabili di circa il 5% delle cause di obesità precoce ². Tali mutazioni influiscono su proteine che sono principalmente espresse a livello del sistema nervoso centrale.

Studi condotti in gemelli adottati e sulle loro famiglie, sia biologiche che adottive, hanno stabilito che nel 50-70% dei casi l'indice di massa corporea è geneticamente determinato ^{3,4}. Ma quanto il contributo della genetica influisca sull'introito calorico e quanto si manifesti sulla spesa energetica attraverso l'attività motoria non è a oggi ben chiaro. In particolare, il fatto che il comportamento motorio e la propensione all'attività fisica siano modulati da regolatori neuroormonali è molto spesso sottovalutato.

L'attività locomotoria è un comportamento complesso influenzato da fattori sociali, demografici e ambientali ⁵. Dati sperimentali ottenuti sia nell'animale che nell'uomo mostrano inoltre che l'attività locomotoria può variare anche su base genetica. Il riconoscimento di questi meccanismi di regolazione assume sempre maggiore importanza di fronte a una vera e propria epidemia dell'obesità. Quando si parla di attività fisica ci si riferisce di solito a due componenti: l'esercizio volontario e l'attività fisica spontanea. L'esercizio volontario è definito come quell'attività locomotoria non direttamente richiesta per la sopravvivenza e non direttamente motivata da eventi esterni ⁶; in altri termini l'esercizio volontario consiste nell'attività sportiva e nelle attività assimilabili. L'attività fisica spontanea consiste di tutte le rimanenti attività svolte nella vita di tutti i giorni (ad es. mantenimento della postura, gesticolazione) ^{6,7}. È peraltro vero che molte attività motorie rientrano in una zona grigia a metà tra attività volontaria e attività spontanea.

Nei mammiferi si sono sviluppati complessi meccanismi regolatori che consentono di integrare in modo ottimale l'attività fisica nel mantenimento dell'omeostasi energetica. Una restrizione calorica a breve termine e il digiuno diminuiscono l'attività locomotoria complessiva mentre una modesta restrizione calorica sostenuta per lungo tempo aumenta tale attività, sia nei topi che nei primati non umani ^{8,9}. Le varianti di alcuni geni (*peroxisome proliferator-activated receptor-γ*, ipocretina, recettori beta adrenergici di tipo 2, *uncoupling protein 3*, *fat mass and obesity* (FTO) gene) sono associati a differenti livelli di attività fisica ^{10,11}. Inoltre numerosi peptidi gastrointestinali di natura ormonale, quali grelina, PYY, colecistochinina, incretina e insulina sembrano contribuire in

maniera importante alla regolazione del comportamento locomotorio. Anche alcuni componenti del sistema di 'reward' (gratificazione) come i recettori della dopamina, gli oppioidi endogeni e gli endocannabinoidi possono influenzare l'esercizio volontario in modo importante.

Lo scopo principale di questo articolo è quello di fornire una panoramica in merito all'influenza del sistema leptina-melanocortina sulle diverse componenti dell'attività locomotoria.

Studi sui roditori

La selezione naturale ha portato a continui adattamenti evolutivi al fine di facilitare l'acquisizione delle sostanze nutritive necessarie per la riproduzione e la sopravvivenza. Numerosi studi hanno mostrato che è possibile selezionare linee murine che si caratterizzano per alti o bassi livelli di attività locomotoria ^{12,13}. I modelli di roditori hanno inoltre permesso di analizzare i fattori maggiormente coinvolti nella regolazione dell'attività locomotoria, grazie a metodi di oggettiva valutazione dell'attività e all'assenza dei fattori confondenti che sono inevitabilmente presenti negli studi condotti nell'uomo. Modelli murini hanno fornito importanti informazioni attraverso lo studio di topi knockout, knockdown o alla valutazione dell'iper-espressione genica consentendo di studiare con successo i meccanismi neurobiologici alla base del comportamento locomotorio. L'attività locomotoria volontaria è solitamente misurata dal numero di rotazioni della ruota presente nella gabbia ("running wheel activity", RWA) ed esprime un'attività gratificante e un comportamento auto-motivato simile all'attività fisica volontaria degli esseri umani. L'attività in gabbia ("home cage activity", HCA) descrive l'attività locomotoria spontanea ⁷ e può essere misurata con raggi infrarossi o attraverso video-registrazione. A questo proposito è necessario osservare che la resistenza all'esercizio (influenzata dalla qualità delle componenti delle fibre muscolari) e i livelli totali di attività fisica, non sono probabilmente evoluti in modo sinergico e non sono tra loro correlati ¹⁴.

Effetto della leptina e del sistema melanocortinico sull'attività locomotoria

La leptina è un ormone secreto dagli adipociti in quantità proporzionale alla loro massa e regola l'omeostasi del peso corporeo attraverso l'inibizione dell'assunzione degli alimenti e l'aumento del dispendio ^{15,16}. I topi leptina-deficienti (*ob/ob*) sono obesi e ipoattivi ¹⁷; la somministrazione di leptina normalizza il loro peso corporeo e i livelli di attività fisica ¹⁸. Questo riscontro sembrerebbe in linea con l'idea prevalente per cui l'ipoattività è secondaria all'obesità. Ci sono tuttavia risultati sperimentali che indicano come basse dosi di leptina siano in grado di aumentare sia la RWA che l'HCA durante il primo giorno di trattamento, prima cioè che si manifesti il calo ponderale, a dimostrazione del fatto che l'azione della leptina sull'attività motoria non è un effetto

secondario alla perdita di peso^{19,20}. È da notare come nel topo normale la somministrazione periferica di dosi sopra-fisiologiche di leptina non aumenti l'attività locomotoria^{18,19}. In linea con questo effetto della leptina, topi magri che iperesprimono leptina transgenica non mostrano variazioni dell'attività motoria; quest'ultima però si riduce quando la secrezione dell'ormone viene interrotta²⁰. In topi esposti a un regime alimentare a basso contenuto calorico in cui le concentrazioni sieriche di leptina vengono mantenute normali attraverso la continua somministrazione dell'ormone, l'improvvisa interruzione dell'infusione provoca una riduzione del 50% dell'attività motoria. Questa diminuzione dell'attività non si osserva quando i livelli di leptina sono ripristinati dal libero accesso al cibo²¹.

Nel loro complesso questi dati indicano che una riduzione delle concentrazioni fisiologiche di leptina, come quella che si realizza durante il digiuno, può essere uno dei meccanismi che mediano la riduzione dell'attività fisica che si osserva nei soggetti che presentano una marcata perdita di peso. Il ripristino di livelli fisiologici di leptina favorisce un aumento dell'attività locomotoria, mentre livelli di leptina sovralfisiologici non hanno effetti addizionali. La carenza di leptina che riflette un bilancio energetico negativo è dunque responsabile di una riduzione dell'attività motoria totale che appare finalizzata al risparmio energetico e alla conservazione del peso corporeo.

Tuttavia, questo effetto di riduzione dell'attività motoria potrebbe risultare controproducente qualora provocasse un'inibizione della ricerca del cibo. A questo proposito è interessante notare che quando l'animale è abituato a ricevere il pasto a orari stabiliti, subito prima di tale evento manifesta un aumento dei livelli di RWA. Questo fenomeno viene comunemente indicato come attività anticipatoria del pasto²². Il comportamento dei roditori in cui la disponibilità del cibo è ridotta e limitata ad alcune ore della giornata, è caratterizzato da perdita di peso, ipotermia e aumentata attività anticipatoria²³. Il modo in cui la somministrazione di leptina influenza l'attività anticipatoria del cibo è stato oggetto di specifici studi che ne hanno evidenziato un effetto inibitorio²⁴. In accordo con questa azione della leptina, topi ob/ob completamente privi dell'ormone, nonostante abbiano una riduzione dell'attività motoria totale, mostrano una marcata attività anticipatoria che viene abolita dalla somministrazione dell'ormone¹⁹. Tutte le azioni della leptina sulle attività fisiche possono essere riprodotte quando questa viene somministrata a basse dosi direttamente nei ventricoli cerebrali, indicando che gli effetti della leptina sull'attività motoria sono mediati a livello del sistema nervoso centrale^{19,25}.

Il sistema della melanocortina include vari effettori: neuropeptide Y (NPY), *agouti gene-related protein* (AgRP), proopiomelanocortina (POMC) e *α-melanocyte stimulating hormone* (αMSH) con i suoi specifici recettori (MC3R e MC4R). I recettori della leptina (LepR) sono

diffusamente espressi nel sistema nervoso centrale, in modo particolare nell'ipotalamo, dove la leptina regola l'alimentazione e il dispendio energetico. Nel nucleo arcuato la leptina stimola i neuroni POMC che esercitano un'azione anoressizzante mediata da αMSH. Nel medesimo tempo la leptina inibisce i neuroni che esprimono NPY e AgRP, potenti peptidi oressizzanti. Alfa-MSH è un agonista di MC4R e MC3R mentre AgRP è un antagonista ad alta affinità per entrambi i recettori²⁶. Nel modello murino l'obesità può essere causata da un difetto del gene POMC, dall'iperespressione di AgRP o da una ridotta funzione del MC4R²⁷. Il ripristino della trasduzione del segnale del recettore della leptina nel nucleo arcuato dei topi db/db, geneticamente privi del LepR e pertanto obesi come i topi ob/ob, normalizza la loro attività locomotoria prima che si manifestino gli effetti sul peso²⁸. La stessa azione si ottiene quando il segnale trasmesso dal recettore della leptina è ripristinato esclusivamente nel nucleo arcuato di neuroni POMC, a indicare che questi neuroni sono tra i principali mediatori degli effetti della leptina sul comportamento locomotorio²⁹. Il trasduttore del segnale STAT-3 è uno dei maggiori effettori intracellulari dell'azione della leptina. Topi che mostrano un'attivazione costitutiva di STAT-3 nei neuroni AgRP sono magri e iperattivi³⁰. Al contrario, topi con inattivazione del segnale di STAT-3 in neuroni LepR mostrano una ridotta attività locomotoria³¹. La somministrazione di NPY in corso di restrizione alimentare aumenta l'attività anticipatoria del pasto³² ma non modifica l'attività totale nei ratti normali. Questi dati enfatizzano gli effetti comportamentali dell'NPY, che sono modulati da cambiamenti dello stato energetico, e identificano l'NPY come possibile mediatore dell'azione della leptina sull'attività anticipatoria del cibo. Non è chiaro quali ulteriori centri a valle regolino le risposte locomotorie alla leptina ma probabilmente il segnale converge su reti neurali come quelle del sistema dopaminico-mesolimbico, coinvolto nei processi di gratificazione e motivazione³³, e su quelle del sistema nervoso simpatico³⁴. Topi maschi knockout per MC4R hanno minore attività locomotoria nella fase di buio rispetto a topi normali³⁵. La somministrazione di MC4R antagonisti diminuisce l'attività locomotoria nei ratti³⁶. Di interesse è il fatto che topi knockout per MC4R hanno minore attività totale e maggiore massa adiposa in confronto a topi normali³⁷. I neuroni POMC sono bersagli degli estrogeni³⁸ e forniscono input sinaptici ai neuroni che esprimono l'ormone stimolante le gonadotropine (GnRH). Questo potrebbe rappresentare una spiegazione dell'effetto che gli estrogeni esercitano sull'attività locomotoria e del dimorfismo tra i sessi che talora si osserva nei modelli murini. Topi knockout per MC3R mostrano un'attenuata attività anticipatoria del pasto associata con ridotta espressione di AgRP e NPY nel nucleo arcuato³⁹. Queste osservazioni rinforzano l'impressione che AgRP e NPY influenzino l'attività anticipatoria. A tal proposito è interessante osservare come topi knockout per il fattore di trascrizione NHLH-2

(*nescient helix loop helix 2*) presentino obesità ad insorgenza tardiva dovuta ad una riduzione dell'attività fisica spontanea. Questi animali riducono ulteriormente la loro attività dopo restrizione calorica, un effetto non reversibile anche dopo ripristino del normale accesso al cibo ⁴⁰. Se documentato nell'uomo, questo fenomeno potrebbe essere uno dei meccanismi che contribuiscono a riguadagnare il peso dopo interruzione della dieta ⁴¹. Di interesse è il fatto che l'omologo umano di NHLH-2 è implicato nel controllo trascrizionale di MC4R. Si ipotizza inoltre che il fattore BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), uno dei principali regolatori della plasticità neuronale, sia uno degli effettori del sistema leptina/melanocortina ⁴². Topi esposti ad un arricchimento ambientale mediante gabbie particolari che favoriscono l'attività fisica e aumentano lo stimolo sensoriale, le attività cognitive e sociali, mostrano un incremento della sensibilità alla leptina e aumentata espressione del BDNF ipotalamico, aumentata stimolazione dei neuroni anoressizzanti POMC e inibizione dei neuroni orezzizzanti NPY ^{43 44}. In altre parole, sembra che nel momento in cui l'animale viene esposto a uno stile di vita più naturale, il suo ipotalamo subisca modificazioni che producono un abbassamento del set point per la leptina e favoriscono una ristrutturazione delle connessioni sinaptiche, orchestrata da BDNF, con un conseguente potenziamento dei sistemi inibitori dell'appetito e di quelli promotori dell'attività motoria. Quindi, in un ambiente naturale il sistema verrebbe orientato per limitare un eccessivo accumulo di grasso corporeo che ostacolerebbe gli animali nell'esercizio delle proprie funzioni naturali (competizione per il cibo, fuga, espansione territoriale). È ipotizzabile che l'arricchimento ambientale, tradotto nella fisiologia umana, possa avere un ruolo rilevante nella promozione dell'attività motoria spontanea e rappresenti un mezzo ulteriore per combattere l'epidemia dell'obesità.

In conclusione, la riduzione dei livelli di leptina che fa seguito alla deprivazione di cibo o a una riduzione della massa grassa è associata a una diminuzione della attività motoria totale e a un aumento dell'attività anticipatoria del pasto. Nel momento in cui la disponibilità di alimenti è limitata tali azioni sarebbero finalizzate a minimizzare lo spreco di energia, stimolando nel contempo il comportamento motorio relativo alla ricerca di cibo e all'acquisizione delle risorse necessarie per sopravvivere (Fig. 1). Questi aspetti sono almeno in parte mediati dal sistema della melanocortina.

Possibili meccanismi di regolazione dell'attività fisica nell'uomo

Nell'uomo, la valutazione dell'esercizio volontario può essere effettuata attraverso strumenti come accelerometri, auto-reports, questionari, osservazione diretta, valutazione continua dell'attività cardiaca, calorimetrie. In uno studio nel quale sono stati utilizzati dispositivi multisensoriali per il monitoraggio dell'attività motoria ⁴⁵ è stato dimostrato che, paragonati a controlli normope-

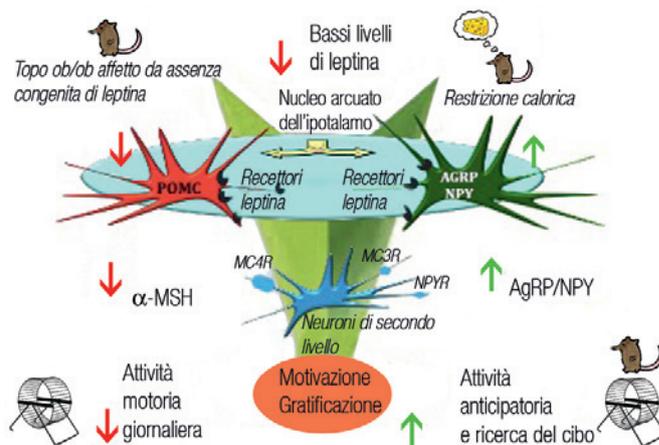


Figura 1. In uno stato di restrizione calorica, i livelli circolanti di leptina sono ridotti per segnalare all'ipotalamo una condizione di bilancio energetico negativo, con conseguente attivazione dei neuroni AgRP/NPY e inibizione dei neuroni POMC. Tali effetti provocano una riduzione dell'attività locomotoria totale e un aumento dell'attività anticipatoria del pasto, al fine di contrastare gli effetti della deprivazione energetica durante situazioni di carestia. Da [1], modificata.

so, soggetti moderatamente obesi spendevano una media di 2 ore in più al giorno nella posizione seduta e conseguentemente due ore in meno nella posizione eretta o nella deambulazione. Questo comportamento motorio non cambiava quando i volontari obesi perdevano peso o i soggetti magri aumentavano di peso. Sulla base di queste osservazioni è quindi ipotizzabile che una ridotta attività motoria spontanea preceda la comparsa dell'obesità e ne rappresenti un fattore predisponente. Altri studi hanno dimostrato come l'iperalimentazione, in acuto, causi una riduzione dell'attività locomotoria ⁴⁶. Tale effetto sarebbe più accentuato nei soggetti predisposti all'obesità ⁴⁷. Nell'uomo, l'iperattività si può associare alla restrizione calorica in alcune condizioni estreme, come l'anoressia nervosa ⁴⁸. È ipotizzabile che quest'ultimo fenomeno coinvolga meccanismi implicati nell'attività anticipatoria del pasto. In alcune situazioni, l'effetto stimolatorio esercitato dalla riduzione dei livelli di leptina sull'attività anticipatoria del pasto potrebbe essere dominante su quello inibitorio esercitato sull'attività motoria totale. Uno studio effettuato utilizzando il registro svedese dei gemelli ha mostrato che all'interno delle coppie, i livelli di attività fisica sono molto più simili quando si tratta di gemelli monozigoti rispetto agli eterozigoti ⁴⁹, a dimostrazione di un'influenza dei fattori genetici sull'attività motoria. Si calcola che la variabilità di attività motoria attribuibile a fattori genetici sia fra il 50% e il 78% ⁴⁹⁻⁵¹.

Numerosi studi hanno valutato le basi genetiche dell'attività fisica (intesa come intensità e durata) utilizzando differenti approcci: studi di linkage, di associazione e

di wide genome scan⁵². Nel Quebec Family Study⁵³, un polimorfismo (C-2745T) localizzato in prossimità del gene dell'MC4R risultava associato all'intensità dell'attività fisica.

Un limite di questi studi consiste nell'impossibilità a stabilire un nesso di causalità tra le variabili esaminate e negli strumenti utilizzati per valutare la natura e l'intensità dell'attività fisica; molti di essi sono infatti basati su questionari compilati autonomamente. Due studi di linkage genetico hanno peraltro confermato una correlazione tra l'attività fisica e loci che sono localizzati a livello dell'MC4R^{54,55}. Un altro studio ha identificato un polimorfismo in posizione 1704 nella regione 3' di MC4R, che interferisce con un sito di legame per un micro-RNA con marcato effetto sull'attività motoria valutata attraverso l'uso di accelerometri⁵⁶.

Gli indiani Pima, omozigoti per il polimorfismo Arg223 del recettore della leptina, mostrano bassi livelli di attività fisica, calcolata come rapporto tra spesa energetica totale e metabolismo basale, utilizzando una camera metabolica^{57,58}. I livelli di leptina spiegano il 37% della variazione di attività motoria nei pazienti affetti da ano-

ressia nervosa⁵⁹. È interessante osservare come l'esercizio fisico influenzi a sua volta la secrezione di leptina, determinando una diminuzione acuta dei livelli circolanti⁶⁰, pur in assenza di modificazioni del peso corporeo⁶¹. Nell'uomo i geni candidati per spiegare la marcata variabilità inter-individuale dei livelli di attività fisica sono quelli che controllano i sistemi di gratificazione e motivazione, come il gene del recettore dopaminergico D2⁶². In conclusione, chiarire la complessità dei meccanismi che intervengono nella regolazione dell'attività fisica e le connessioni tra le diverse vie coinvolte nell'omeostasi dell'energia potrebbe consentire di comprendere la natura delle differenze che esistono tra individuo e individuo in termini di propensione all'attività fisica e di dispendio energetico a essa associato. In considerazione delle storiche difficoltà incontrate nello sviluppo di farmaci contro l'obesità che siano nel contempo sicuri ed efficaci, lo sfruttamento dei molteplici effetti favorevoli prodotti dall'attività fisica rappresenta una componente imprescindibile nel contesto di una strategia comportamentale multidimensionale finalizzata al contrasto dell'obesità e delle malattie a essa associate.

Bibliografia

- 1 Ceccarini G, Maffei M, Vitti P, et al. *Fuel homeostasis and locomotor behavior: role of leptin and melanocortin pathways*. J Endocrinol Invest 2014 Dec 13 [Epub ahead of print].
- 2 Farooqi S, O'Rahilly S. *Genetics of obesity in humans*. Endocr Rev 2006;27:710-18.
- 3 Borjeson M. *The aetiology of obesity in children. A study of 101 twin pairs*. Acta Paediatr Scand 1976;65:279-87.
- 4 Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, et al. *The body-mass index of twins who have been reared apart*. N Engl J Med 1990;322:1483-7.
- 5 Bauman AE, Reis RS, Sallis JF, et al. *Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not?* Lancet 2012;380:258-71.
- 6 Garland T Jr, Schutz H, Chappell MA, et al. *The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives*. J Exp Biol 2011;214:206-29.
- 7 Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. *Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans*. Science 1999;283:212-4.
- 8 Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, et al. *Effects of intermittent feeding upon growth, activity, and lifespan in rats allowed voluntary exercise*. Exp Aging Res 1983;9:203-9.
- 9 Yamada Y, Colman RJ, Kemnitz WB, et al. *Long-term calorie restriction decreases metabolic cost of movement and prevents decrease of physical activity during aging in rhesus monkeys*. Exp Gerontol 2013;48:1226-35.
- 10 Kotz CM. *Integration of feeding and spontaneous physical activity: role for orexin*. Physiol Behav 2006;88:294-301.
- 11 Qi L, Cho YA. *Gene-environment interaction and obesity*. Nutr Rev 2008;66:684-94.
- 12 Swallow JG, Carter PA, Garland T Jr. *Artificial selection for increased wheel-running behavior in house mice*. Behav Genet 1998;28:227-37.
- 13 Lightfoot JT, Turner MJ, Daves M, et al. *Genetic influence on daily wheel running activity level*. Physiol Genomics 2004;19:270-6.
- 14 Lambert MI, et al. *Tests of running performance do not predict subsequent spontaneous running in rats*. Physiol Behav 1996;60:171-6.
- 15 Zhang Y, Proenca R., Maffei M, et al. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature 1994;372:425-32.
- 16 Friedman JM, Halaas JL. *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature 1998;395:763-70.
- 17 Mayer J. *Decreased activity and energy balance in the hereditary obesity-diabetes syndrome of mice*. Science 1953;117:504-5.
- 18 Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. *Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice*. Science 1995;269:540-3.
- 19 Ribeiro AC, Ceccarini G, Dupré C, et al. *Contrasting effects of leptin on food anticipatory and total locomotor activity*. PLoS One 2011;6:e23364.
- 20 Morton GJ, Kaiyala K, Fisher JD, et al. *Identification of a physiological role for leptin in the regulation of ambulatory activity and wheel running in mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2011;300:E392-401.
- 21 Montez JM, Soukas A, Asilmaz E, et al. *Acute leptin deficiency, leptin resistance, and the physiologic response to leptin withdrawal*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:2537-42.
- 22 Mistlberger RE. *Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms*. Neurosci Biobehav Rev 1994;18:171-95.
- 23 Hillebrand JJ, Kas MJ, van Elburg AA, et al. *Leptin's effect on hyperactivity: potential downstream effector mechanisms*. Physiol Behav 2008;94:689-95.
- 24 Exner C, Hebebrand J, Remschmidt H, et al. *Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa*. Mol Psychiatry 2000;5:476-81.
- 25 Hillebrand JJ, Koeners MP, de Rijke CE, et al. *Leptin treatment in activity-based anorexia*. Biol Psychiatry 2005;58:165-71.
- 26 Cone RD. *Anatomy and regulation of the central melanocortin system*. Nat Neurosci 2005;8:571-8.
- 27 Arch JR. *Lessons in obesity from transgenic animals*. J Endocrinol Invest 2002;25:867-75.
- 28 Coppari R, Ichinose M, Lee CE, et al. *The hypothalamic arcuate nucleus: a*

- key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. *Cell Metab* 2005;1:63-72.
- ²⁹ Huo L, Gamber K, Greeley S, et al. *Leptin-dependent control of glucose balance and locomotor activity by POMC neurons*. *Cell Metab*, 2009;9:537-47.
- ³⁰ Mesaros A, Koralv SB, Rother E, et al. *Activation of Stat3 signaling in AgRP neurons promotes locomotor activity*. *Cell Metab* 2008;7:236-48.
- ³¹ Bates SH, Dundon TA, Seifert M, et al. *LRb-STAT3 signaling is required for the neuroendocrine regulation of energy expenditure by leptin*. *Diabetes* 2004;53:3067-73.
- ³² Nergardh R, Ammar A, Brodin U, et al. *Neuropeptide Y facilitates activity-based-anorexia*. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:493-502.
- ³³ Hommel JD, Trinko R, Sears RM, et al. *Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding*. *Neuron* 2006;51:801-10.
- ³⁴ Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. *Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin*. *J Clin Invest* 1997;100:270-8.
- ³⁵ Ste Marie L, Miura GI, Marsh DJ, et al. *A metabolic defect promotes obesity in mice lacking melanocortin-4 receptors*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12339-44.
- ³⁶ Adage T, Scheurink AJ, de Boer SF, et al. *Hypothalamic, metabolic, and behavioral responses to pharmacological inhibition of CNS melanocortin signaling in rats*. *J Neurosci* 2001;21:3639-45.
- ³⁷ Butler AA, Kesterson RA, Lhong K, et al. *A unique metabolic syndrome causes obesity in the melanocortin-3 receptor-deficient mouse*. *Endocrinology* 2000;141:3518-21.
- ³⁸ Morgan MA, Schulkin J, Pfaff WD. *Estrogens and non-reproductive behaviors related to activity and fear*. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:55-63.
- ³⁹ Girardet C, Mavrikaki M, Southern MR, et al. *Assessing interactions between Ghnr and Mc3r reveals a role for AgRP in the expression of food anticipatory activity in male mice*. *Endocrinology* 2014;155:4843-55.
- ⁴⁰ Good DJ, Coyle CA, Fox DL. *Nhlh2: a basic helix-loop-helix transcription factor controlling physical activity*. *Exerc Sport Sci Rev* 2008;36:187-92.
- ⁴¹ Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Abete I, et al. *Pre-treatment circulating leptin/ghrelin ratio as a non-invasive marker to identify patients likely to regain the lost weight after an energy restriction treatment*. *J Endocrinol Invest* 2014;37:119-26.
- ⁴² Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. *Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor*. *Nat Neurosci* 2003;6:736-42.
- ⁴³ Mainardi M, Scabia G, Vottari T, et al. *A sensitive period for environmental regulation of eating behavior and leptin sensitivity*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:16673-8.
- ⁴⁴ Mainardi M, Pizzorusso T, Maffei M. *Environment, leptin sensitivity, and hypothalamic plasticity*. *Neural Plast* 2013;2013:438072.
- ⁴⁵ Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, et al. *Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity*. *Science* 2005;307:584-6.
- ⁴⁶ Levine JA, McCrady SK, Lanningham-Foster LM, et al. *The role of free-living daily walking in human weight gain and obesity*. *Diabetes* 2008;57:548-54.
- ⁴⁷ Schmidt SL, Harmon KA, Sharp TA, et al. *The effects of overfeeding on spontaneous physical activity in obesity prone and obesity resistant humans*. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:2186-93.
- ⁴⁸ Torsello A, Brambilla F, Tamiasso L, et al. *Central dysregulations in the control of energy homeostasis and endocrine alterations in anorexia and bulimia nervosa*. *J Endocrinol Invest* 2007;30:962-76.
- ⁴⁹ Carlsson S, Andersson T, Lichtenstein P, et al. *Genetic effects on physical activity: results from the Swedish Twin Registry*. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1396-401.
- ⁵⁰ Stubbe JH, Boomsma DI, Vink LM, et al. *Genetic influences on exercise participation in 37,051 twin pairs from seven countries*. *PLoS One* 2006;1:e22.
- ⁵¹ Joosen AM, Gielen M, Vlietinck R, et al. *Genetic analysis of physical activity in twins*. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1253-9.
- ⁵² de Vilhena e Santos DM, Katzmarzyk PT, Seabra AF, et al. *Genetics of physical activity and physical inactivity in humans*. *Behav Genet* 2012;42:559-78.
- ⁵³ Loos RJ, Rankinen T, Tremblay A, et al. *Melanocortin-4 receptor gene and physical activity in the Quebec Family Study*. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:420-8.
- ⁵⁴ Cai G, Cole SA, Butte N, et al. *A quantitative trait locus on chromosome 18q for physical activity and dietary intake in Hispanic children*. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1596-604.
- ⁵⁵ Simonen RL, Rankinen T, Perusse L, et al. *Genome-wide linkage scan for physical activity levels in the Quebec Family study*. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1355-9.
- ⁵⁶ Cole SA, Butte NF, Voruganti VS, et al. *Evidence that multiple genetic variants of MC4R play a functional role in the regulation of energy expenditure and appetite in Hispanic children*. *Am J Clin Nutr* 2010;91:191-9.
- ⁵⁷ Stefan N, Vozarova B, Del Parigi A, et al. *The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1629-32.
- ⁵⁸ De Moor MH, Liu YJ, Boomsma DI, et al. *Genome-wide association study of exercise behavior in Dutch and American adults*. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1887-95.
- ⁵⁹ Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Mika C, et al. *Elevated physical activity and low leptin levels co-occur in patients with anorexia nervosa*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5169-74.
- ⁶⁰ Zaccaria M, Ermolao A, Brugin E, et al. *Plasma leptin and energy expenditure during prolonged, moderate intensity, treadmill exercise*. *J Endocrinol Invest* 2013;36:396-401.
- ⁶¹ Plinta R, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. *The effect of three-month pre-season preparatory period and short-term exercise on plasma leptin, adiponectin, visfatin, and ghrelin levels in young female handball and basketball players*. *J Endocrinol Invest* 2012;35:595-601.
- ⁶² Simonen RL, Rankinen T, Pérusse L, et al. *A dopamine D2 receptor gene polymorphism and physical activity in two family studies*. *Physiol Behav* 2003;78:751-7.

CORRISPONDENZA

Giovanni Ceccarini
ceccarg@mail.rockefeller.edu