Diabetes
Heart Disease
GERD (Acid Reflux)
High Blood Pressure
Cancer
Sleep Apnea
Obesity

DAL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE AL RISCHIO CARDIOMETABOLICO

FATTORI CLASSICI

+

FATTORI EMERGENTI

Regolazione del peso corporeo

- In condizioni normali quando aumenta il consumo di calorie aumenta anche l'assunzione di cibo (appetito), e viceversa.
- Quindi il peso corporeo viene mantenuto per molti anni entro limiti che hanno oscillazioni modeste.
- Questo fine bilancio viene mantenuto da un "**lipòstato" interno** che regola il peso corporeo misurando la quantità di riserve energetiche presenti (tessuto adiposo) e regolando in modo appropriato l'assunzione di cibo ed il dispendio energetico.

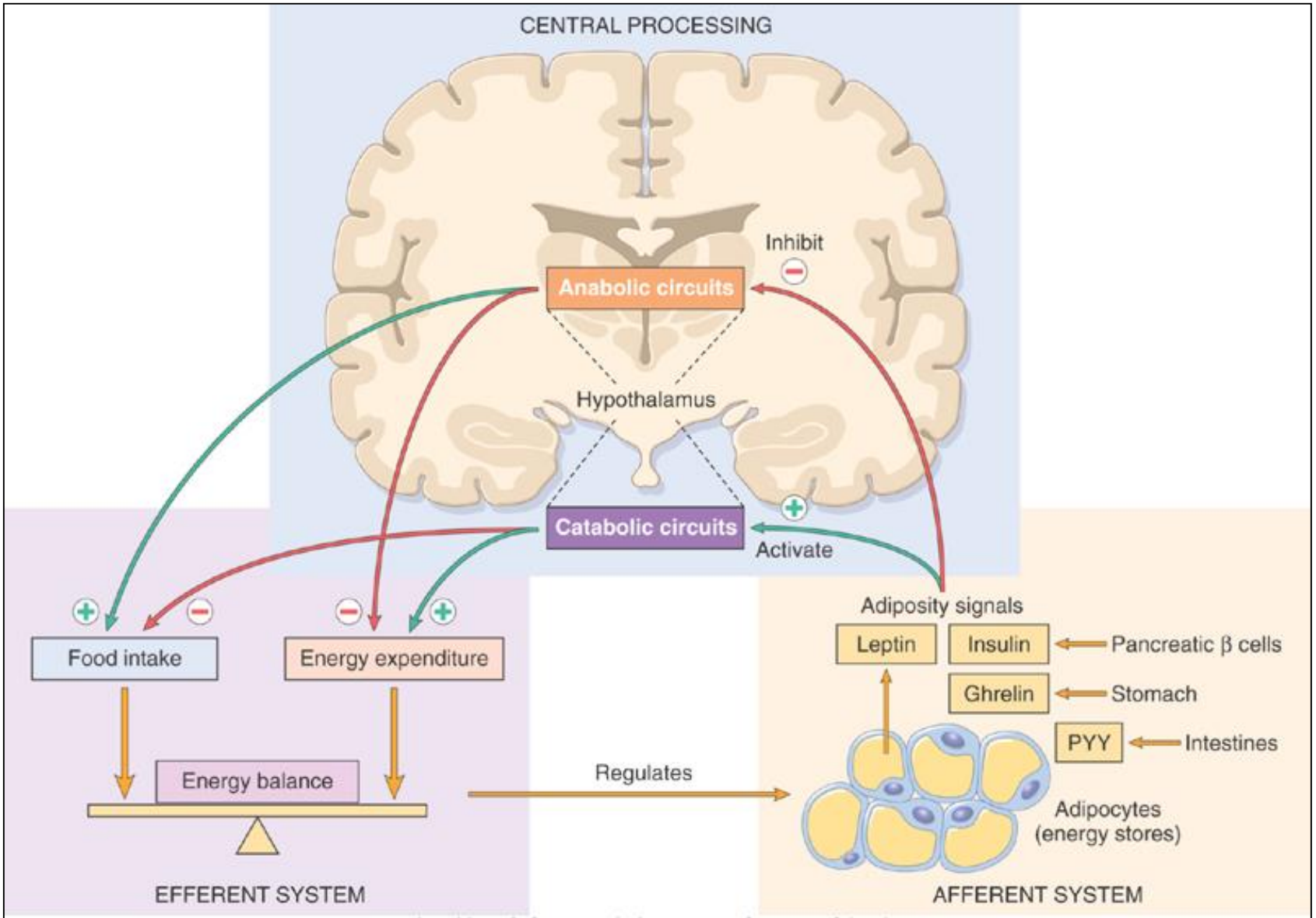
Regolazione del peso corporeo

- La regolazione del peso corporeo si è evoluta per permettere l'adattamento dell'uomo alle prevalenti condizioni di scarse riserve alimentari in situazioni di **alternanza tra periodi di abbondanza e periodi di carestia.**
- Tale regolazione assicurava una **maggiore sopravvivenza a chi poteva depositare maggiori quantità di nutrienti ed energia nell'organismo durante il periodo di abbondanza**.
- Nelle **attuali condizioni di benessere** caratteristiche del mondo occidentale, alla costante disponibilità di cibo **non** ha fatto seguito una corrispondente **variazione dei meccanismi di regolazione di appetito e del peso corporeo**

Il "lipòstato" interno

I meccanismi neuro-umorali implicati si suddividono in:

1. **Sistema periferico o afferente**: genera segnali che partono da vari organi.
2. **Nucleo arcuato dell'ipotalamo**: raccoglie ed integra i segnali afferenti e genera segnali efferenti
3. **Sistemi efferenti**: diffondono i segnali generati nei neuroni di secondo ordine a livello dell'ipotalamo per il controllo di assunzione di cibo e dispendio energetico



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Figure 9-32 Regulation of energy balance. Adipose tissues generate afferent signals that influence the activity of the hypothalamus, which is the central regulator of appetite and satiety. These signals decrease food intake by inhibiting anabolic circuits, and enhance energy expenditure through the activation of catabolic circuits. PYY, peptide YY.

Sistema periferico o afferente

Le componenti principali sono:

- **Leptina, adiponectina e resistina** prodotte dalle cellule adipose
- **Grelina** prodotta dallo stomaco
- **Peptide YY** prodotto da ileo e colon
- **Amilina** prodotta dal pancreas

Nucleo arcuato dell'ipotalamo

Contiene due serie di neuroni di primo ordine:

- **Neuroni POMC** (pro-opio melanocortina) e **CART** (trascritti regolati da cocaina e amfetamine)

  → aumento del dispendio di energia e riduzione dell'appetito (**effetto anoressizzante**)

- **Neuroni NPY** (neuropeptide Y) e **AgRP** (peptide correlato alla proteina Agouti)

  → promuovono l'assunzione di cibo (**effetto oressizzante**)

Leptina

- Ormone prodotto dal tessuto adiposo, codificato dal gene ob (obeso),
- **I livelli plasmatici di leptina sono proporzionali alle riserve adipose.**
- Topi che non producono leptina mangiano eccessivamente, guadagnando peso, come se fossero sottonutriti.
- **L'obesità di questi topi è il risultato della mancanza di segnali di quantità adeguata di energia normalmente garantiti dalla leptina**

Leptina

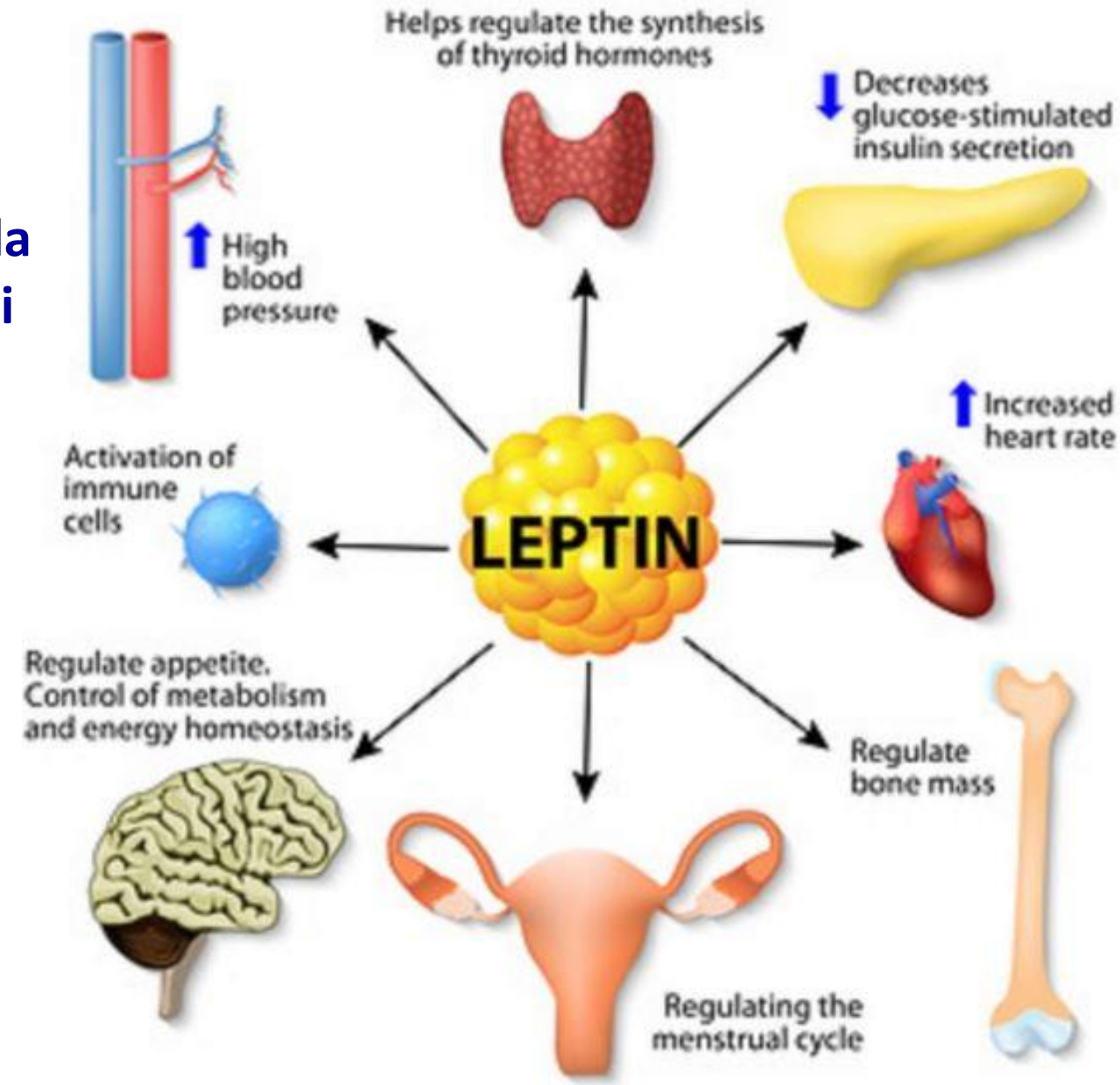
- Il recettore per la leptina (OB-R), prodotto del gene db (diabete), è presente nell'ipotalamo
- Nell'ipotalamo la leptina
  - **stimola** i neuroni POMC/CART che producono neuropeptidi **anoressizzanti**
  - **inibisce** i neuroni NPY/AgRP che producono neuropeptidi **oressizzanti**

Leptina

- **Elevati livelli di leptina indicano una massa adiposa consistente** e determinano:
  - senso di sazietà,
  - aumento del dispendio energetico
  - dissipazione di energia sotto forma di calore
- **Bassi livelli di leptina corrispondono a diminuzione del grasso corporeo**,
  - stimolano l'appetito
  - riducono il dispendio di energia.

  Negli individui con peso stabile le due vie sono bilanciate

La leptina segnala la disponibilità di depositi energetici sufficienti da permettere lo svolgimento di diverse funzioni fisiologiche



Adiponectina

- Prodotta dagli adipociti, presente nel plasma
- Definita "**molecola brucia grassi**"
  - Indirizza gli acidi grassi al muscolo
  - Stimola **l'ossidazione degli acidi grassi nel muscolo** determinando riduzione della massa grassa
  - Riduce l'apporto di acidi grassi e l'accumulo di trigliceridi nel fegato
- **Aumenta la sensibilità epatica all'insulina**
- Riduce la produzione epatica di glucosio
- **Protegge contro ATS e sindrome metabolica**

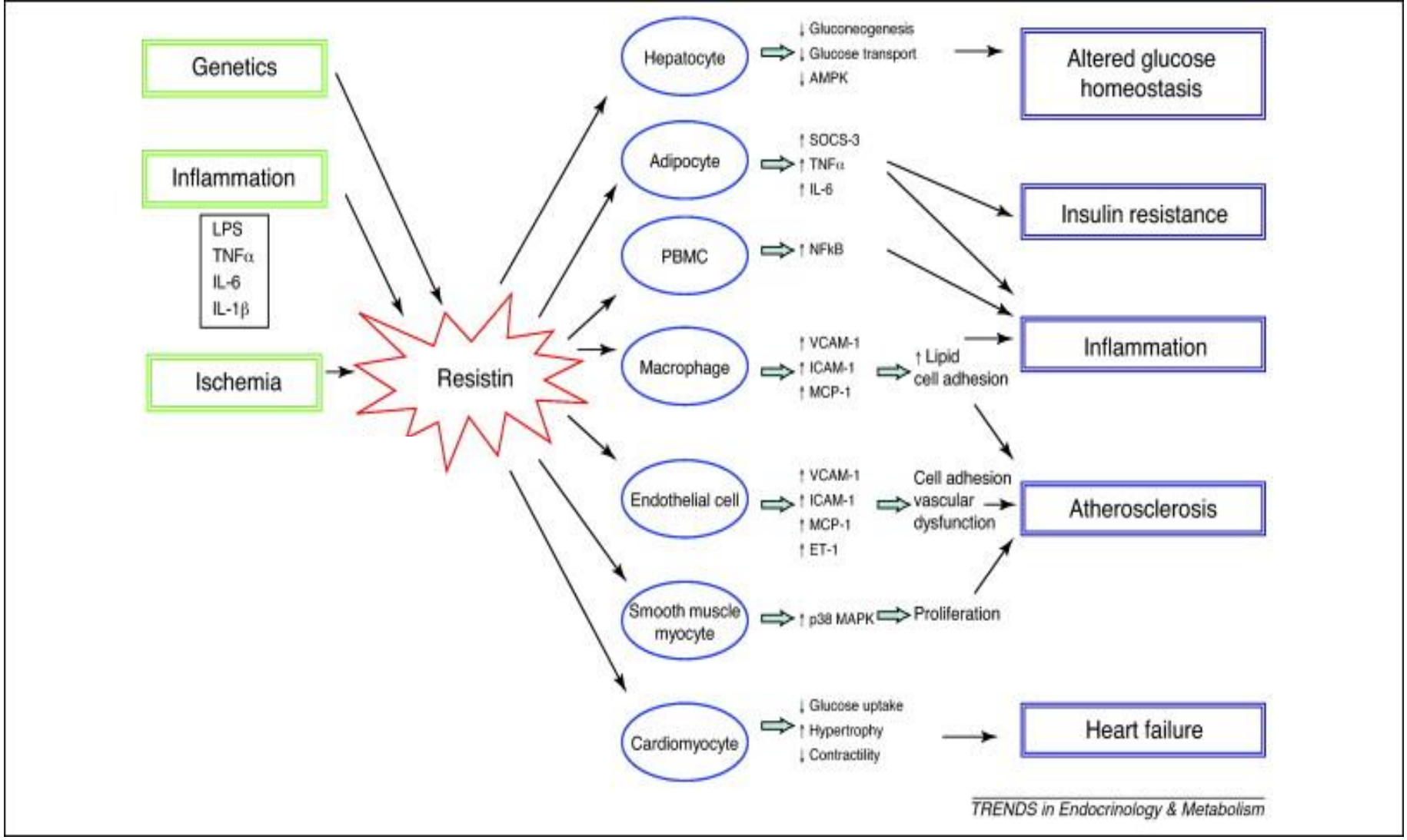
Adiponectina

- Alcuni studi suggeriscono un ruolo **antinfiammatorio** dell'adiponectina sulle pareti vascolari inibendo riducendo la aterosclerosi.
- I **livelli di adiponectina sono ridotti nei pz obesi e in pz con T2DM e sindrome metabolica**
- Nei pazienti obesi si insatura anche una condizione di adiponectina-resistenza

Adv Exp Med Biol 2017;960:415-441.
Adiponectin-Resistance in Obesity
Engin A

Resistina

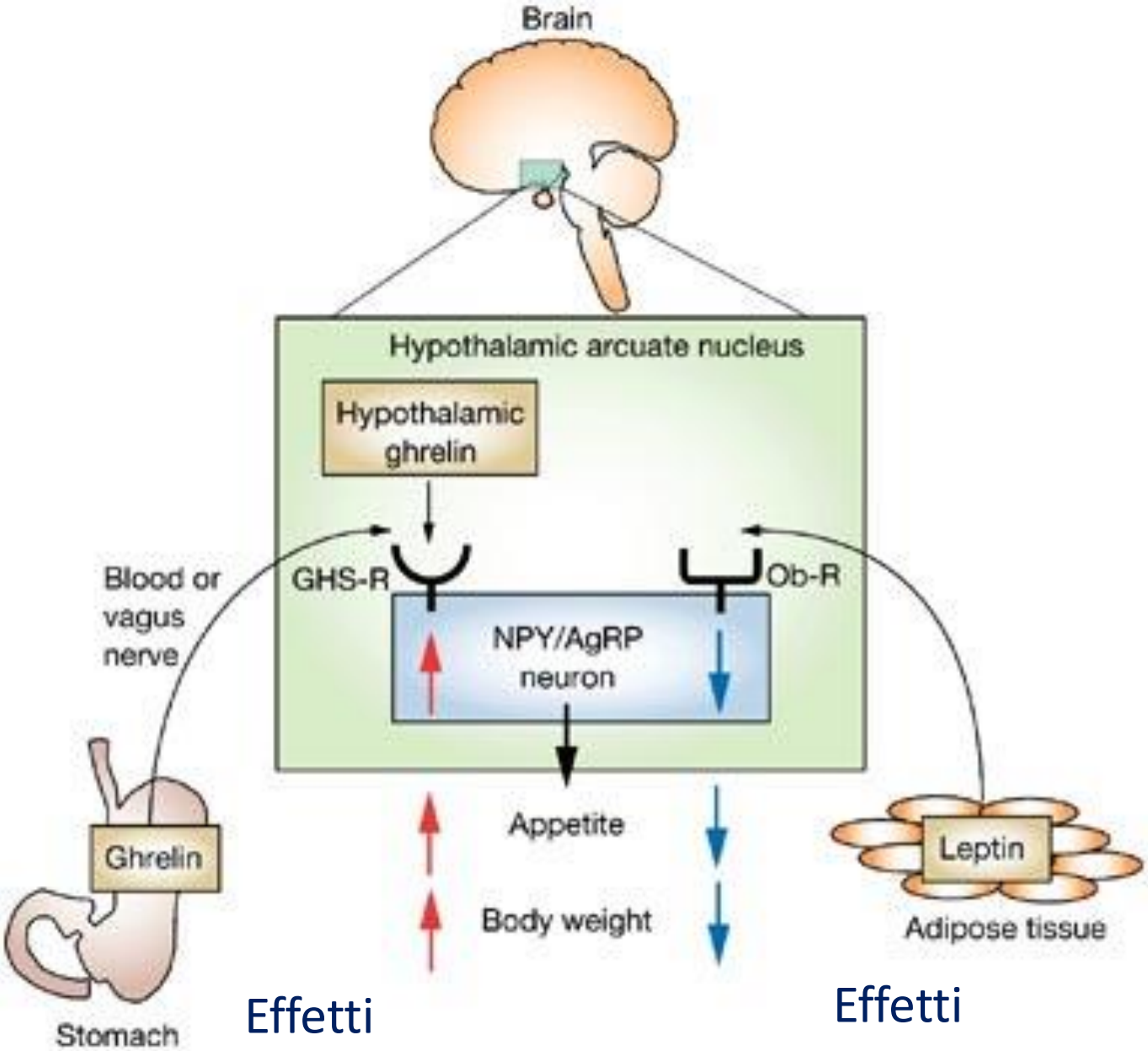
- Rilasciata principalmente dal tessuto adiposo
- Nel tessuto adiposo infiammato di soggetti obesi anche i **macrofagi rilasciano notevoli quantità di resistina.**
- Livelli più elevati in pz obesi
- Altri studi hanno evidenziato uno **stretto collegamento tra resistina e fenomeni infiammatori → ATS → CVD**
- Sembra rappresentare uno dei meccanismi che correlano ingrassamento, infiammazione e resistenza insulinica alla genesi di diverse patologie, dalle malattie cardiovascolari (CVD) ai tumori.



Potential effect of resistin on human diseases. Resistin is upregulated in response to genetic signals and various stimuli. In studies on both human and animals, resistin might act on multiple cell types to promote inflammation, insulin resistance and cardiac pathology. LPS, lipopolysaccharide; IL-1β, interleukin-1beta; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; NFkB, nuclear factor kappa B; ET-1, endothelin-1.

Grelina

- prodotto da cellule endocrine dello stomaco.
- La sua secrezione **aumenta in corso di digiuno e di ipoglicemia e si riduce dopo il pasto.**
- **Stimola i neuroni NPY e AgRP**
- **Aumenta l'appetito e la deposizione di grassi negli adipociti.**
- Negli individui obesi è ridotta la soppressione post-prandiale di grelina.



Effetti oressizzanti

Effetti anoressizzanti

PYY e amilina

- **Peptide PYY** prodotto da cellule endocrine nell'ileo e nel colon dopo assunzione di cibo

- **Amilina** rilasciata dalle cellule pancreatiche

PYY e amilina stimolano i neuroni POMC/CART nell'ipotalamo determinando riduzione dell'appetito e incremento del dispendio energetico

→Possibile loro utilizzo nella terapia anti-obesità?

Ormoni tiroidei

- Stimolazione del **metabolismo basale** e del metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine,
- incremento della **termogenesi**
- aumento della produzione epatica di glucosio (gluconeogenesi e glicogenolisi)
- sintesi di proteine strutturali, enzimi e altri ormoni.

L'ipotiroidismo determina un metabolismo basale ridotto ed un peso superiore alla norma,

L'ipertiroidismo ha effetti opposti.

Solo una piccola percentuale di casi di obesità è comunque imputabile a deficit di ormoni tiroidei

L’obesità

- L’eccesso di energia è immagazzinato come lipidi (trigliceridi) prevalentemente nel tessuto adiposo bianco (WAT) dell’organismo.
- L’ipertrofia del tessuto adiposo determina l’ingrassamento, a cui può far seguito l’obesità.
- **Obesità: accumulo di tessuto adiposo in quantità sufficiente a compromettere lo stato di salute**
- La patogenesi della obesità è molto complessa e non è stata completamente chiarita.
- Risultato della interazione di fattori genetici, ambientali, psicologici e nutrizionali.

L'obesità

- Il parametro principalmente utilizzato per misurare le variazioni di peso é l'indice di massa corporea (BMI) espresso in kg/metri di altezza elevati al quadrato (corretto per sesso ed età).

- Un BMI di 20-25 Kg/m^2 è considerato normale; un aumento di peso pari al 20% (BMI>27) determina un rischio per la salute.
- **Maggiore è il BMI e maggiore è il rischio di morte a qualunque età.**

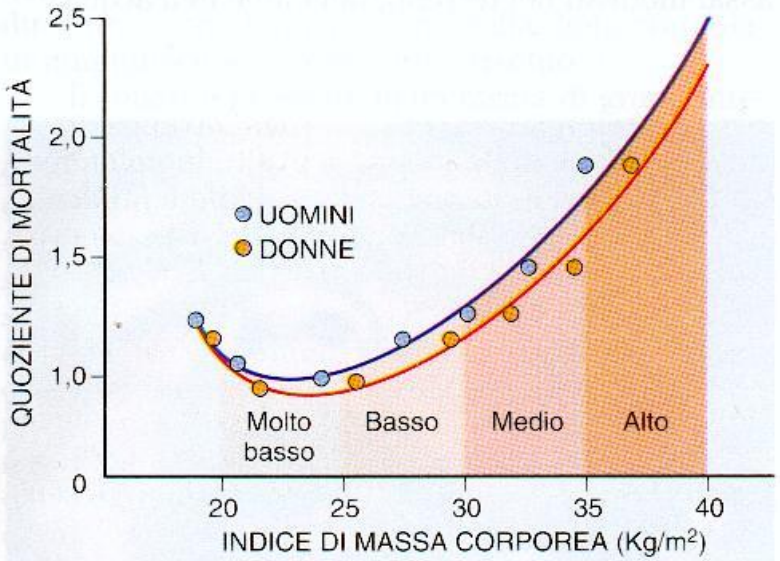
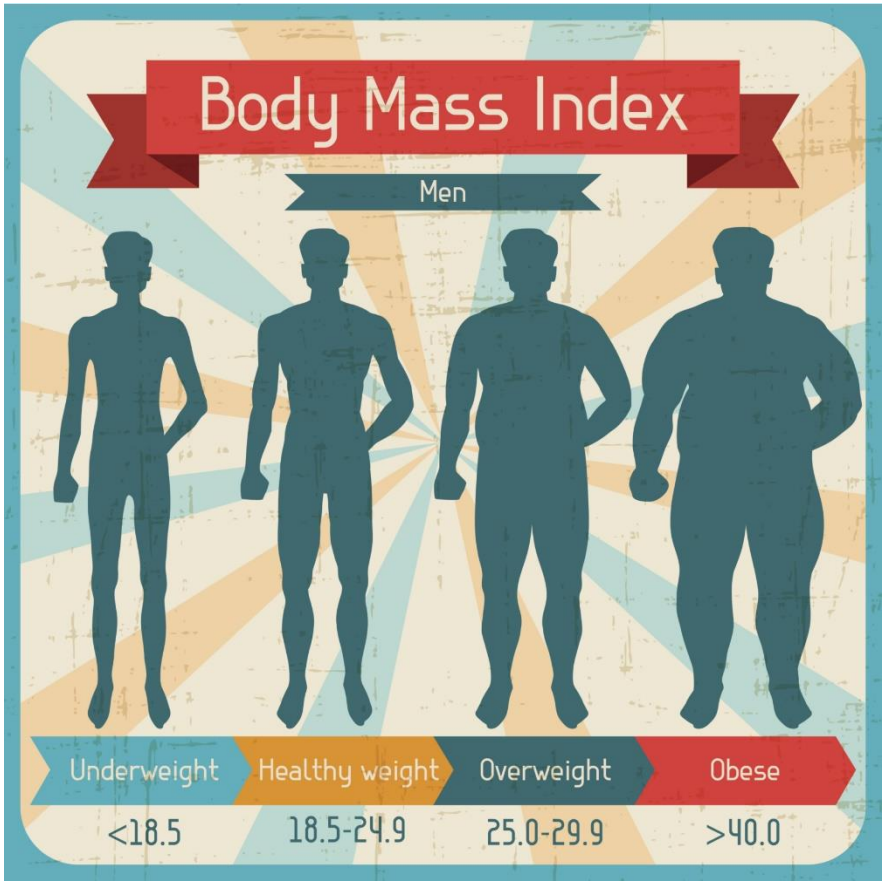
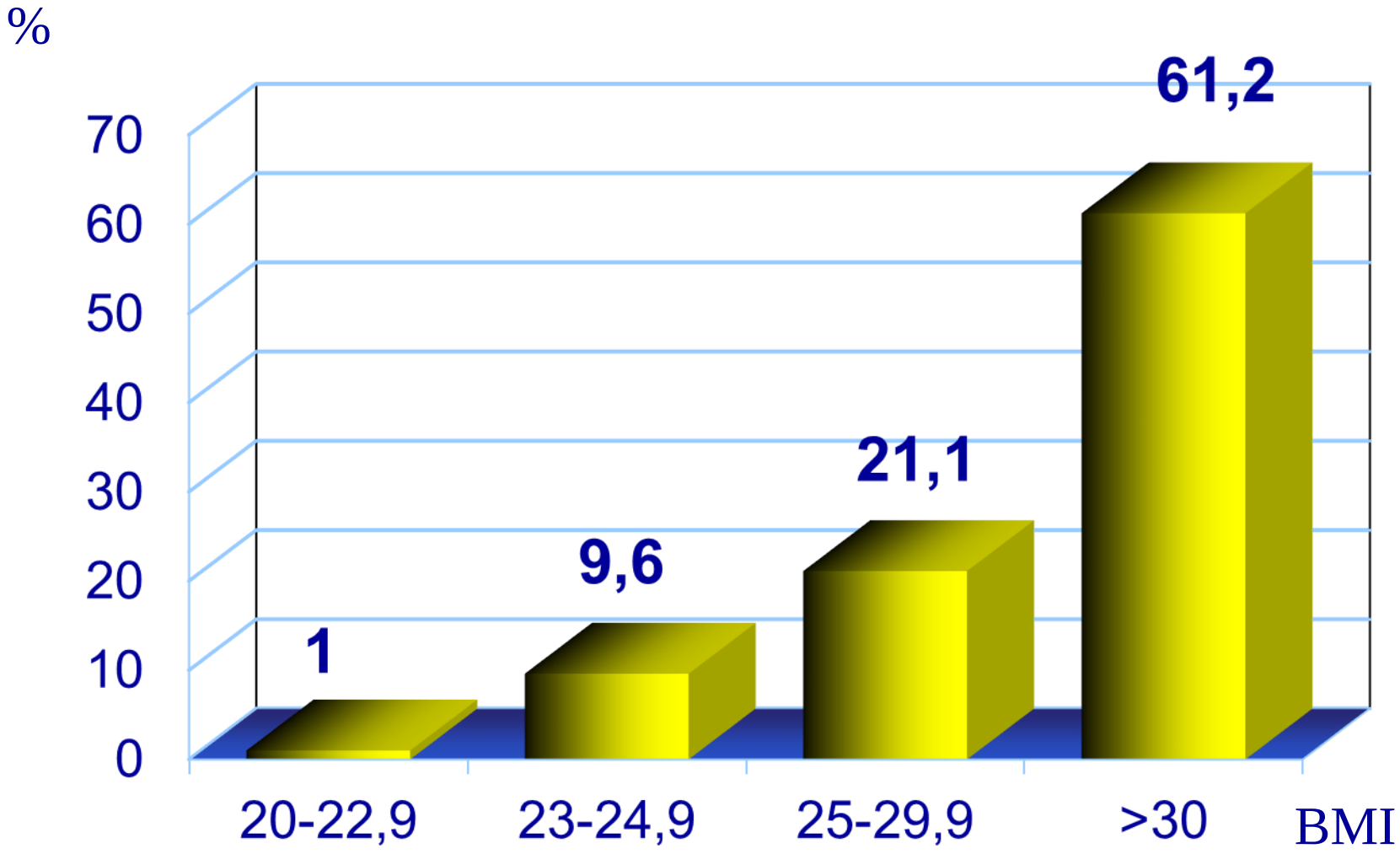


Figura 10-32. Quozienti di mortalità di uomini e donne con differenti livelli di indice di massa corporea. (Dati tratti da Lew EA, Garfinkel L: Variations in mortality by weight among 750 000 men and women. J Chronic Dis 32:563, 1979.)



BMI>30 = obesità

Percentuale di rischio di T2DM per categorie di BMI



Obesità: deficit di mediatori?

Ipotesi: l'obesità è dovuta a deficit genetici

- In realtà un deficit genetico di leptina è estremamente raro.
- I soggetti obesi presentano livelli più elevati dell'ormone.

Obesità: squilibrio tra mediatori?

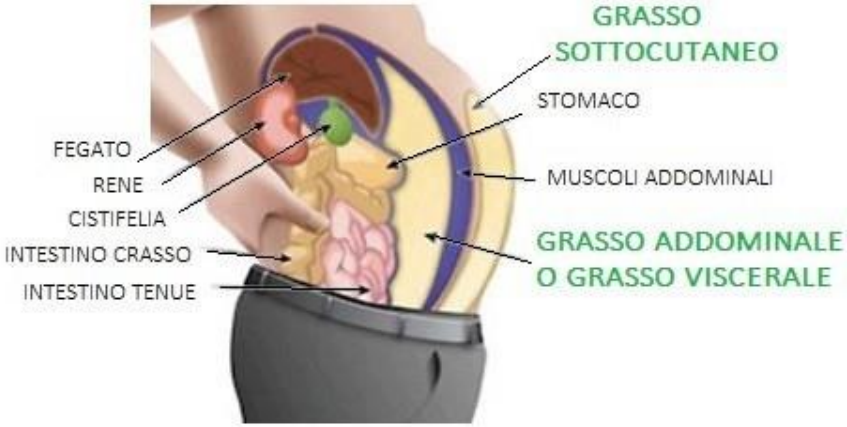
- **Disfunzioni anche lievi del lipòstato interno nel corso degli anni possono determinare l'instaurarsi della obesità**
- Nei soggetti obesi, nonostante i livelli aumentati di leptina, sembra instaurarsi una **leptina-resistenza**

Distribuzione del grasso corporeo

- Gli effetti dannosi dell'obesità sono da mettere in relazione alla **distribuzione del grasso corporeo**.
- **L'ingrassamento della parte superiore del tronco o delle gambe** può essere facilmente ridotto grazie ad una dieta
- **L'obesità viscerale** o centrale, nella quale il grasso si accumula nel tronco e nella cavità addominale, è più difficilmente eliminabile ed è **maggiormente associata a rischio di malattie**.

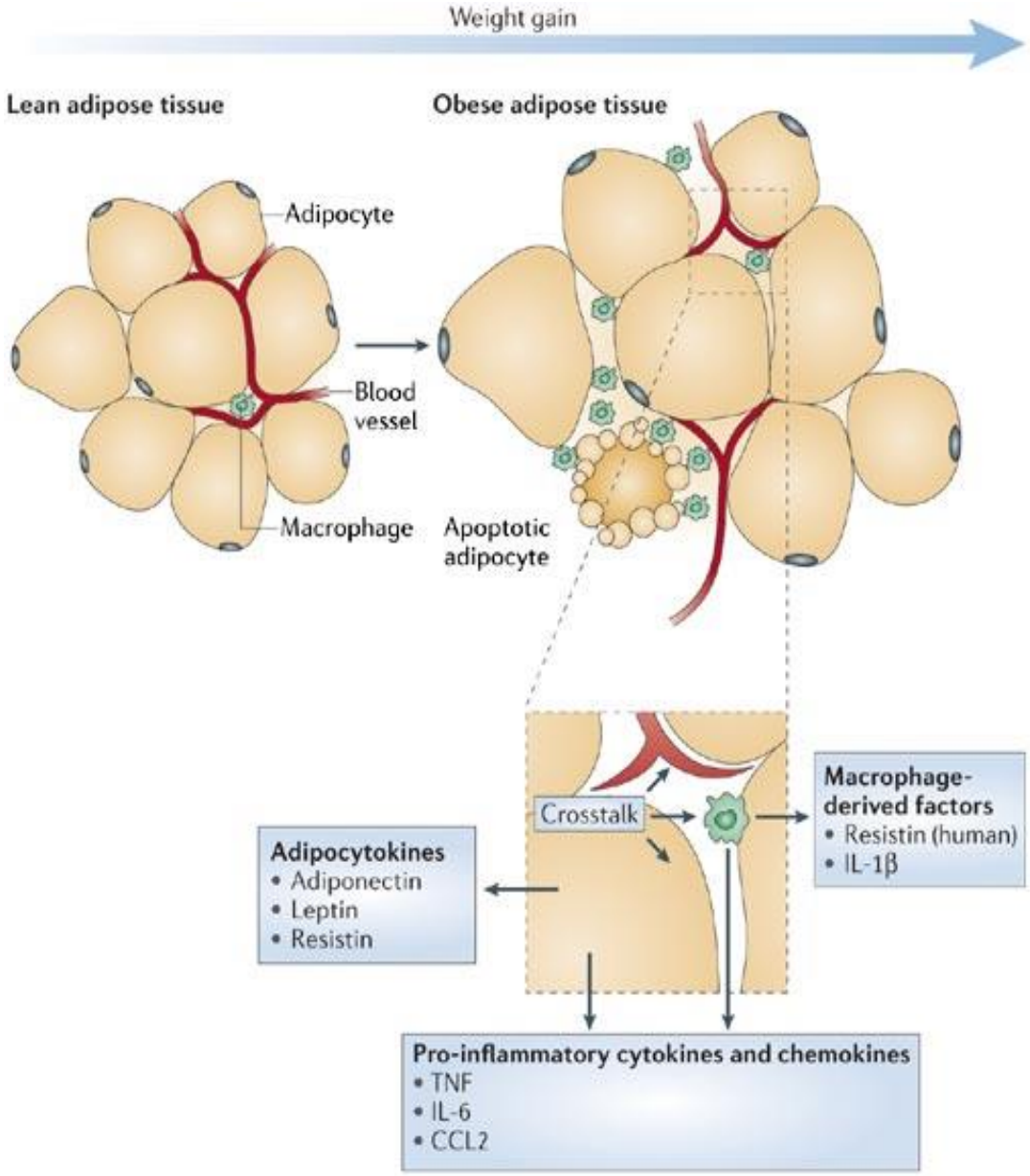
Rapporto vita/fianchi
>0,9 negli uomini e
>0,85 nelle donne

Tessuto adiposo viscerale: fonte di ormoni e citochine



Effetti del grasso viscerale

1. produzione **adipo-citochine pro-infiammatorie** che possono contribuire alla **aterosclerosi**
2. Secrezione di acidi grassi liberi (free fatty acids **FFA/** not esterified fatty acids **NEFA) e citochine** (**resistina**) che riducono la sensibilità periferica all'insulina contribuendo così alla **insulino-resistenza (IR)** dei pazienti obesi → insorgenza di T2DM
3. **Conversione degli androgeni ad estrogeni** (principale fonte di estrogeni nelle donne in menopausa): **correlazione tra obesità, secrezione di estrogeni e carcinoma dell'endometrio e della mammella**.



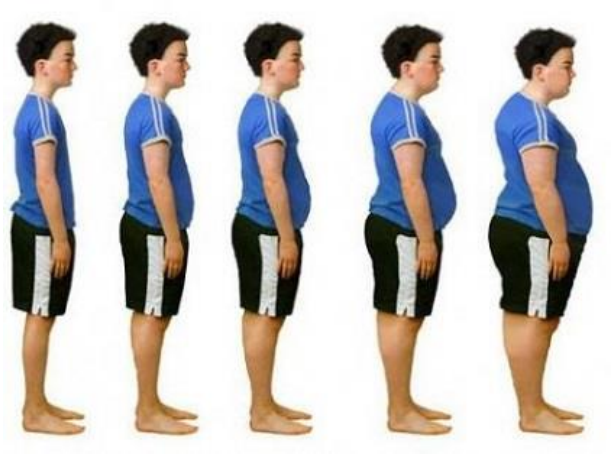
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

Patologie associate all'obesità

- **Insulino-resistenza** (IR) e **T2DM**
- **Iperlipidemia**: da squilibri nutrizionali
- **Patologie epatiche:** NASH (steato-epatite non alcolica)
- **Calcolosi biliare:** eccesso di colesterolo
- **Ipertensione**: per aumento della gittata cardiaca e delle resistenze periferiche
- **Aterosclerosi:** ipertensione, iperlipidemia, disfunzione endoteliale
- **Cardiopatie**: ipertrofia cardiaca e coronaropatia ischemica
- **Tumori**: effetto promuovente degli estrogeni
- **Artriti** (es ginocchio)
- **Disturbi respiratori** (apnea ostruttiva nel sonno)

Patologie associate all'obesità

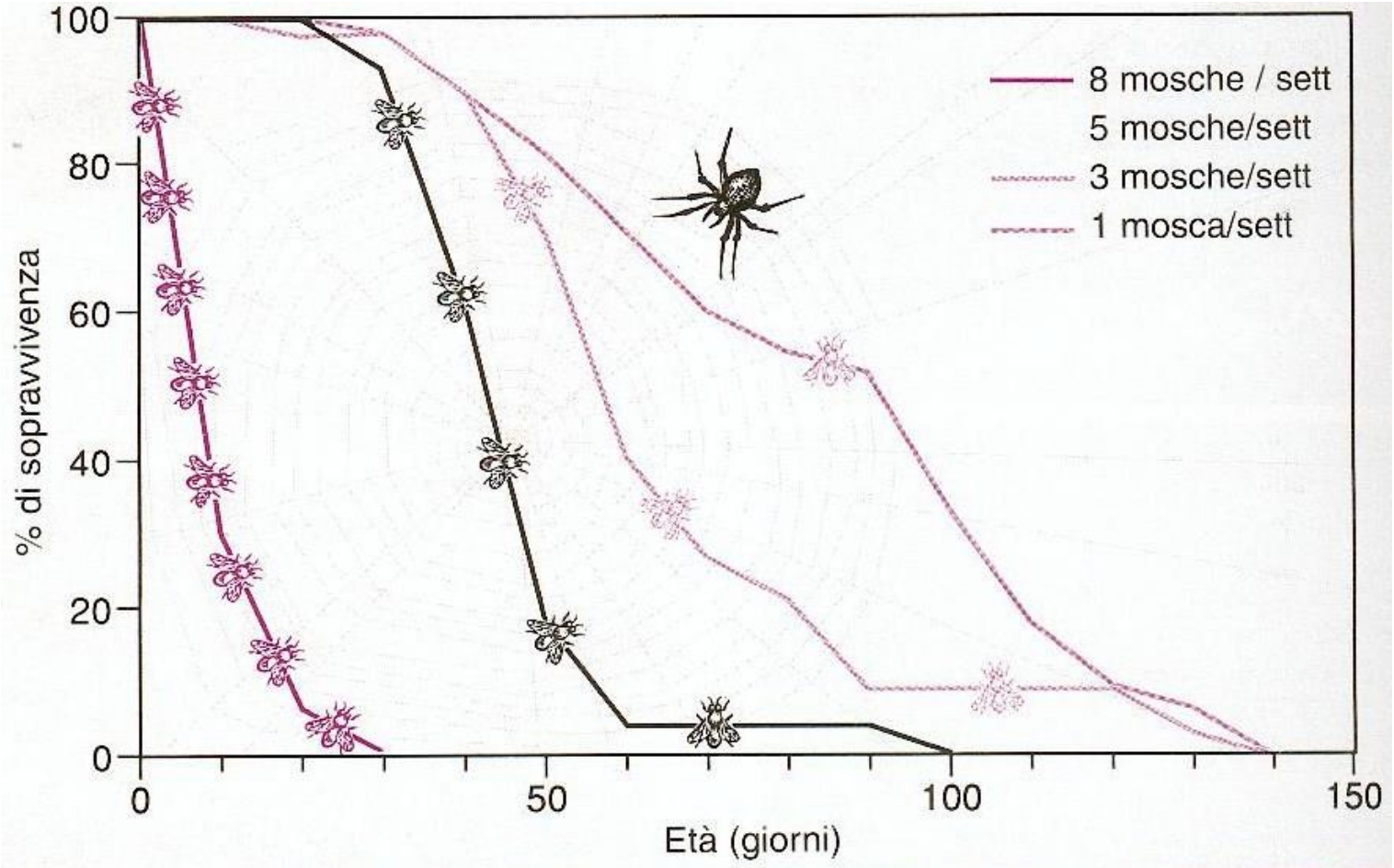
Adolescenti in sovrappeso: rischio elevato di T2DM, ATS, coronaropatia, cancro del colon-retto, gotta, artrosi e ritardo nella crescita



Sindrome metabolica

- Sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di **almeno tre** delle seguenti condizioni:
  - **Pressione arteriosa** superiore a 85/120 mmHg.
  - **Trigliceridi plasmatici** superiori a 200 mg/dl.
  - Colesterolo **HDL** inferiore a 50 mg/dl nella donna e inferiore a 40 mg/dl nell'uomo.
  - **Glicemia** a digiuno superiore a 100 mg/dl.
  - **Circonferenza addominale** superiore a 88 cm per le donne e 102 per gli uomini.
- La sindrome metabolica è associata a T2DM e ad aumentato rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare (CVD) su base aterosclerotica.

La sperimentazione animale ha dimostrato che la restrizione calorica e periodi di digiuno aumentano la durata della vita riducendo l'incidenza di eventi patologici.



J Clin Invest 2015 Jan;125(1):85-93. doi: 10.1172/JCI73946. Epub 2015 Jan 2.

Essential role for autophagy in life span extension.

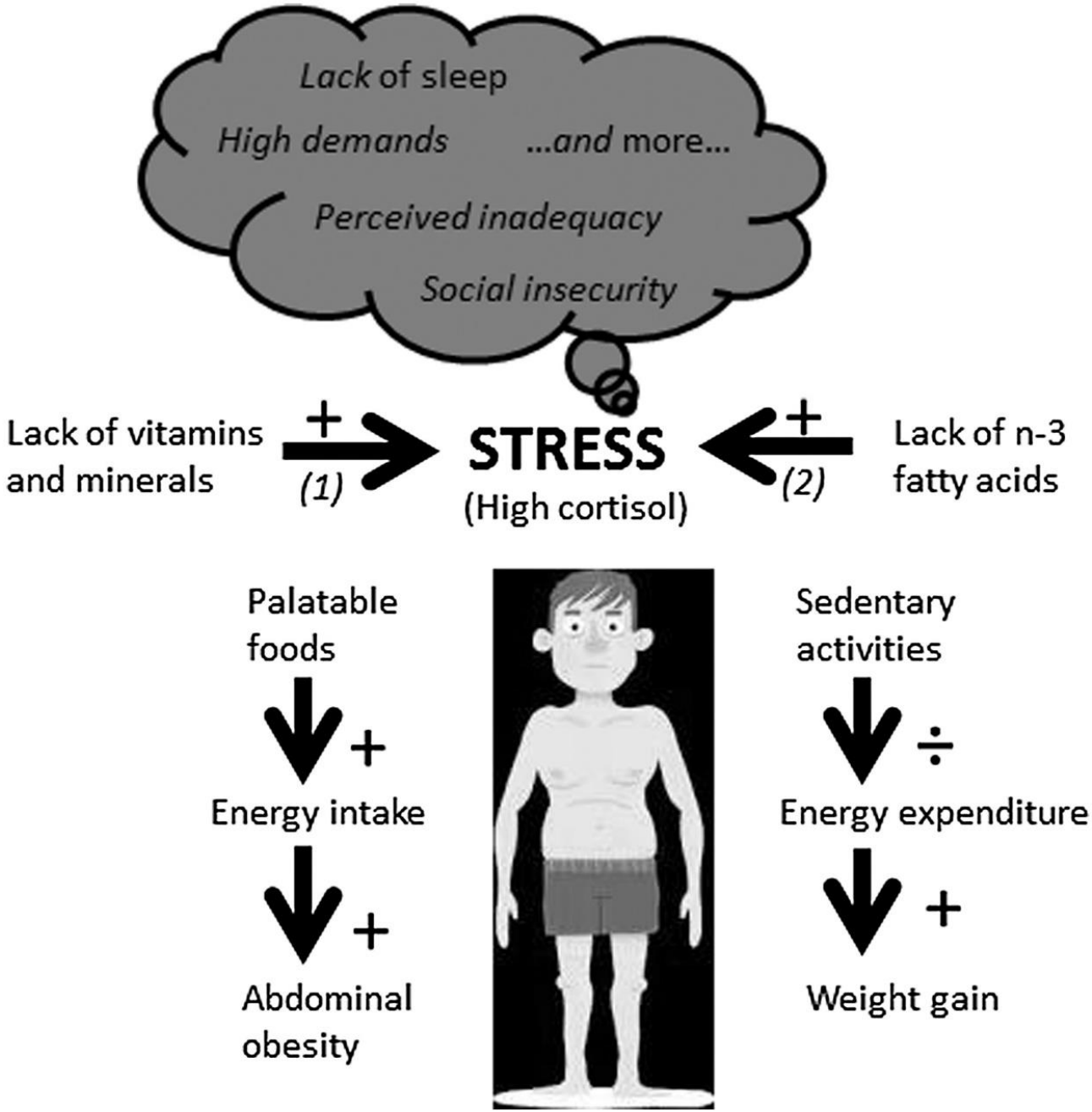
Madeo F, Zimmermann A, Maiuri MC, Kroemer G

Abstract

Life and health span can be prolonged by caloric limitation or by pharmacologic agents that mimic the effects of caloric restriction. Both starvation and the genetic inactivation of nutrient signaling converge on the **induction of autophagy**, a cytoplasmic recycling process that counteracts the age-associated accumulation of damaged organelles and proteins as it improves the metabolic fitness of cells. Here we review experimental findings indicating that inhibition of the major nutrient and growth-related signaling pathways as well as the upregulation of anti-aging pathways mediate life span extension via the induction of autophagy. Furthermore, we discuss mounting evidence suggesting that autophagy is not only necessary but, at least in some cases, also sufficient for increasing longevity.

Stress, cortisolo, glicemia, insulina

- In risposta allo stress il nostro corpo pensa di essere sotto attacco
- Produce cortisolo che fa rilasciare glucosio nel sangue per rifornire i muscoli di energia.
- Se non necessitiamo di quell'energia per scappare da un pericolo reale, il pancreas secerne grandi quantità d'insulina che provoca un rapido utilizzo del glucosio da parte dei tessuti,
- Conseguentemente dopo 2-3 ore dal pasto si determina ipoglicemia, con sensazione di fame e malessere.
- Se si ingeriscono altri carboidrati per fronteggiare la fame, si stimola nuova secrezione di insulina entrando in un circolo vizioso.
- Lo stress fa ingrassare perché, man mano che sale la tensione, aumenta insulinemia che favorisce il deposito di lipidi
- Inoltre, durante lo stato prolungato di stress, viene prodotto una quantità eccessiva dell'ormone neuropeptide Y che produce effetti oressizzanti.
- Individui sotto stress con lo stesso numero di calorie ingrassano fino a quattro volte di più.


Lack of sleep
High demands
...and more...
Perceived inadequacy
Social insecurity
Lack of vitamins and minerals
+
(1)
STRESS
(High cortisol)
+
(2)
Lack of n-3 fatty acids
Palatable foods
+
Energy intake
+
Abdominal obesity
Sedentary activities
÷
Energy expenditure
+
Weight gain

Obesity (Silver Spring). 2017 Mar;25(3):539-544.

Hair cortisol and adiposity in a population-based sample of 2,527 men and women aged 54 to 87 years.

Jackson SE[1], Kirschbaum C[2], Steptoe A[1].

OBJECTIVE:
Chronic cortisol exposure is hypothesized to contribute to obesity. This study examined associations between hair cortisol concentrations, a novel indicator of long-term cortisol exposure, and adiposity in a large population-based sample.

METHODS:
Data were from 2,527 men and women aged 54 and older (98% white British) participating in the English Longitudinal Study of Ageing. Hair cortisol concentrations were determined from the scalp-nearest 2 cm hair segment, and height, weight, and waist circumference were objectively measured. Covariates included age, sex, socioeconomic status, smoking status, diabetes, and arthritis.

RESULTS:
In cross-sectional analyses, hair cortisol concentrations were positively correlated with weight ($r = 0.102$, $P < 0.001$), BMI ($r = 0.101$, $P < 0.001$), and waist circumference ($r = 0.082$, $P = 0.001$) and were significantly elevated in participants with obesity (BMI ≥30 kg/m^2) ($F = 6.58$, $P = 0.001$) and raised waist circumference (≥102 cm in men, ≥88 cm in women) ($F = 4.87$, $P = 0.027$). Hair cortisol levels were also positively associated with the persistence of obesity ($F = 12.70$, $P < 0.001$), evaluated in retrospect over 4 years.

CONCLUSIONS:
Chronic exposure to elevated cortisol concentrations, assessed in hair, is associated with markers of adiposity and with the persistence of obesity over time.

WHO recommendations on physical activity

18–64 years old

For adults of this age group, physical activity includes recreational or leisure-time physical activity, transportation (e.g walking or cycling), occupational (i.e. work), household chores, play, games, sports or planned exercise, in the context of daily, family, and community activities. In order to improve cardiorespiratory and muscular fitness, bone health and reduce the risk of NCDs and depression the following are recommended:

1. Adults aged 18–64 years should do at least 150 minutes of moderate-intensity aerobic physical activity throughout the week, or do at least 75 minutes of vigorous-intensity aerobic physical activity throughout the week, or an equivalent combination of moderate- and vigorous-intensity activity.
2. Aerobic activity should be performed in bouts of at least 10 minutes duration.
3. For additional health benefits, adults should increase their moderate-intensity aerobic physical activity to 300 minutes per week, or engage in 150 minutes of vigorous-intensity aerobic physical activity per week, or an equivalent combination of moderate- and vigorous-intensity activity.

Muscle-strengthening activities should be done involving major muscle groups on 2 or more days a week.

L’esercizio fisico riduce i fattori di rischio cardiovascolare

- Obesità
- Diabete
- Dislipidemia
- Ipertensione arteriosa
- Sindrome metabolica

Sindrome metabolica

- L’esercizio fisico contrasta l’insulino-resistenza.
- Migliora la captazione di glucosio insulino-mediata e la capacità di depositare glicogeno nei muscoli.
- Riduce i livelli di trigliceridi, VLDL e LDL
- Incrementa i livelli di HDL
- Riduce l’obesità addominale
- Riduce i valori di PA per aumento della capillarizzazione muscolare, espansione del volume plasmatico, miglioramento della funzione endoteliale.

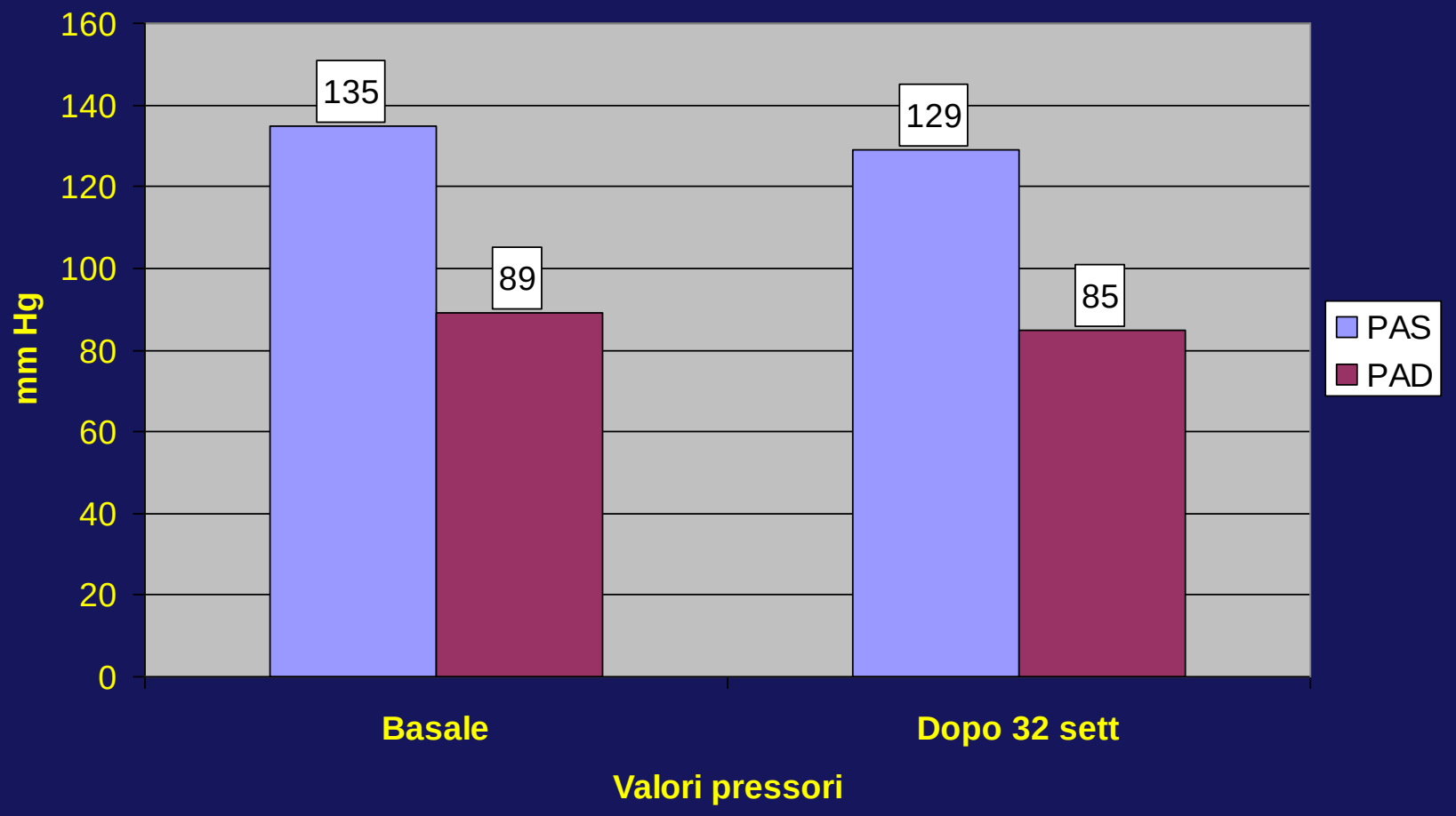
DIABETE

L’esercizio fisico migliora il controllo glicemico nel diabete:

1) Aumenta la sensibilità all’insulina
2) Diminuisce la produzione di glucosio da parte del fegato
3) Aumenta il numero delle cellule muscolari che utilizzano più glucosio
4) Riduce l’obesità

IPERTENSIONE ARTERIOSA

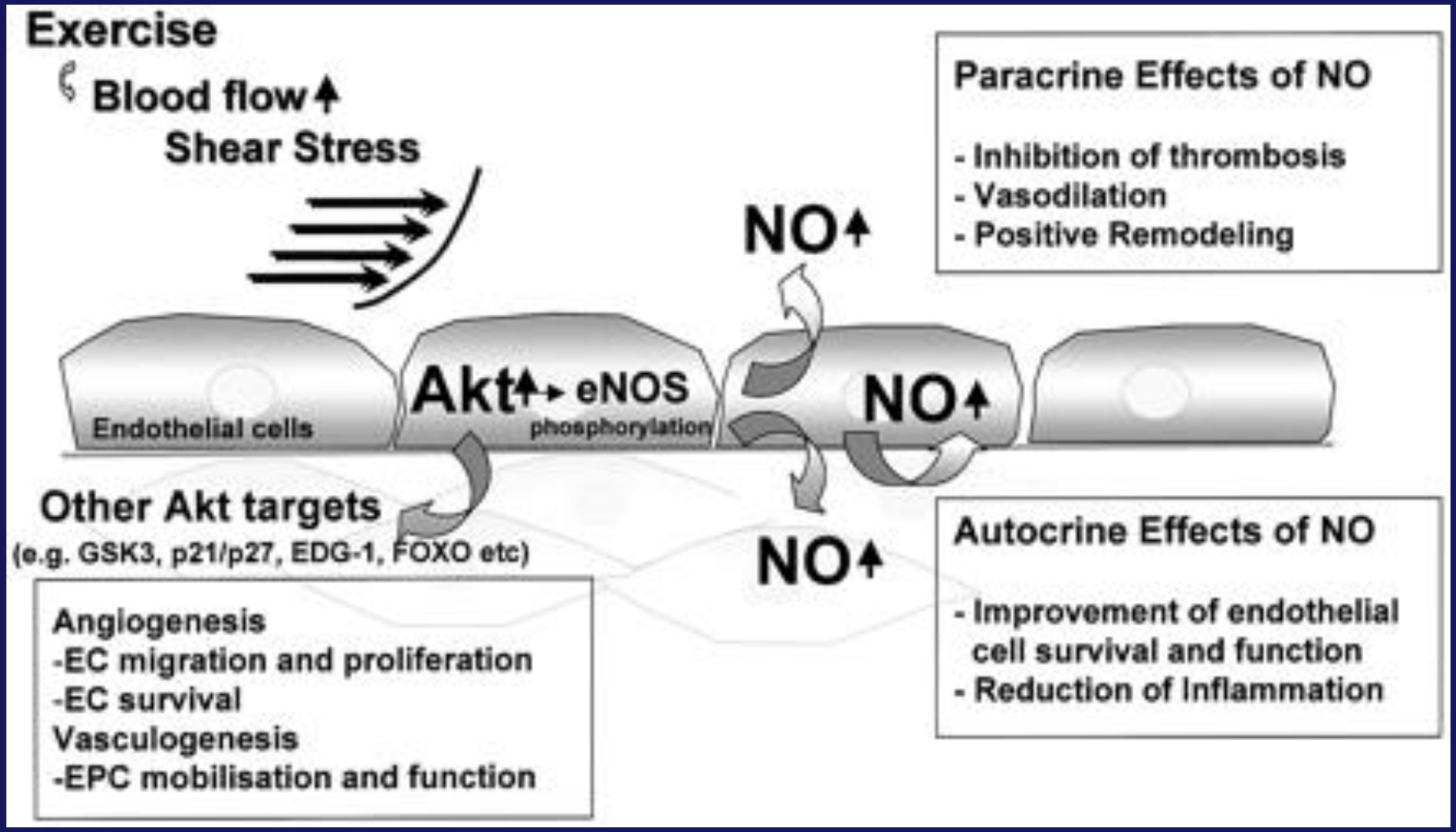
Riduzione della PAS e PAD in ipertesi severi in trattamento farmacologico con l'esercizio fisico



L’attività fisica contrasta la disfunzione endoteliale

ESERCIZIO FISICO E FUNZIONE ENDOTELIALE

- NELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI E' PRESENTE UNA DISFUZIONE DEGLI ENDOTELI VASCOLARI
- LA RIDUZIONE DI FLUSSO E' UNA DELLE CAUSE PIU' IMPORTANTI DI QUESTA DISFUNZIONE POICHE' RIDUCE LO **SHEAR STRESS**
- LA RIDUZIONE DELLO SHEAR STRESS COMPORTA UNA RIDUZIONE DELLA SINTESI DELL'**NO**


Exercise
Blood flow
Shear Stress
Paracrine Effects of NO
- Inhibition of thrombosis
- Vasodilation
- Positive Remodeling
NO
Akt
eNOS
phosphorylation
Endothelial cells
NO
Other Akt targets
(e.g. GSK3, p21/p27, EDG-1, FOXO etc)
NO
Autocrine Effects of NO
- Improvement of endothelial cell survival and function
- Reduction of Inflammation
Angiogenesis
-EC migration and proliferation
-EC survival
Vasculogenesis
-EPC mobilisation and function

ESERCIZIO FISICO

E FUNZIONE ENDOTELIALE

- L'ESERCIZIO FISICO COMPORTA RIPETUTI INCREMENTI DI FLUSSO CHE DETERMINANO AUMENTO DELLO SHEAR STRESS
- ATTIVAZIONE DELLA eNOS E INCREMENTO DELLA SINTESI DI **NO**
- RIPRISTINO DELLA NORMALE FUNZIONE VASOREGOLATRICE
- CIO' PUO' IN PARTE SPIEGARE IL MIGLIORAMENTO DELLA CAPACITA' FUNZIONALE

frontiers
in Cardiovascular Medicine

MINI REVIEW
published: 28 September 2018
doi: 10.3389/fcvm.2018.00135

Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise

Matthew A. Nystoriak and Aruni Bhatnagar*

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Diabetes and Obesity Center, Institute of Molecular Cardiology, University of Louisville, Louisville, KY, United States

It is widely accepted that regular physical activity is beneficial for cardiovascular health. Frequent exercise is robustly associated with a decrease in cardiovascular mortality as well as the risk of developing cardiovascular disease. Physically active individuals have lower blood pressure, higher insulin sensitivity, and a more favorable plasma lipoprotein profile. Animal models of exercise show that repeated physical activity suppresses atherogenesis and increases the availability of vasodilatory mediators such as nitric oxide. Exercise has also been found to have beneficial effects on the heart. Acutely, exercise increases cardiac output and blood pressure, but individuals adapted to exercise show lower resting heart rate and cardiac hypertrophy. Both cardiac and vascular changes have been linked to a variety of changes in tissue metabolism and signaling, although our understanding of the contribution of the underlying mechanisms remains incomplete. Even though moderate levels of exercise have been found to be consistently associated with a reduction in cardiovascular disease risk, there is evidence to suggest that continuously high levels of exercise (e.g., marathon running) could have detrimental effects on cardiovascular health. Nevertheless, a specific dose response relationship between the extent and duration of exercise and the reduction in cardiovascular disease risk and mortality remains unclear. Further studies are needed to identify the mechanisms that impart cardiovascular benefits of exercise in order to develop more effective exercise regimens, test the interaction of exercise with diet, and develop pharmacological interventions for those unwilling or unable to exercise.

OPEN ACCESS

Edited by:
Jacob Haus,
University of Michigan, United States

Reviewed by:
Abbi D. Lane-Cordova,
University of South Carolina, United States
Dae Yun Seo,
Inje University College of Medicine,

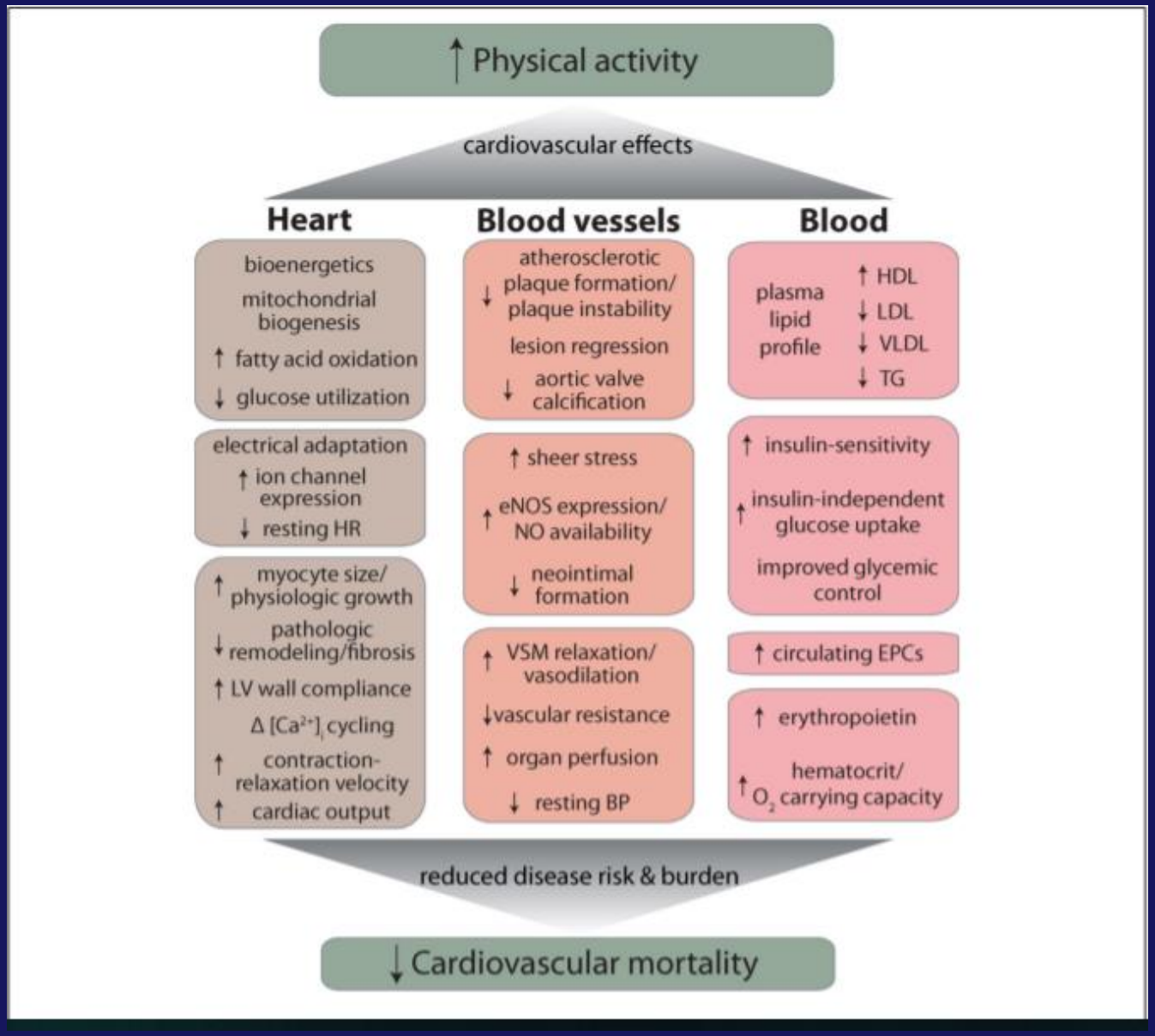


FIGURE 1 | Overview of major cardiovascular effects of exercise. Abbreviations: HR, heart rate; LV, left ventricle; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; VSM, vascular smooth muscle; BP, blood pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; TG, triglycerides; EPC, endothelial progenitor cell.

- Le cellule muscolari striate hanno un numero più elevato di recettori per l'insulina e lo stiramento muscolare provoca entrata di glucosio in modo insulino-indipendente → **prevenzione del T2DM**
- Le cellule muscolari striate producono NO che provoca vasodilatazione e riduce l'aggregazione piastrinica → **prevenzione di ATS e trombosi**