



# 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

# 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

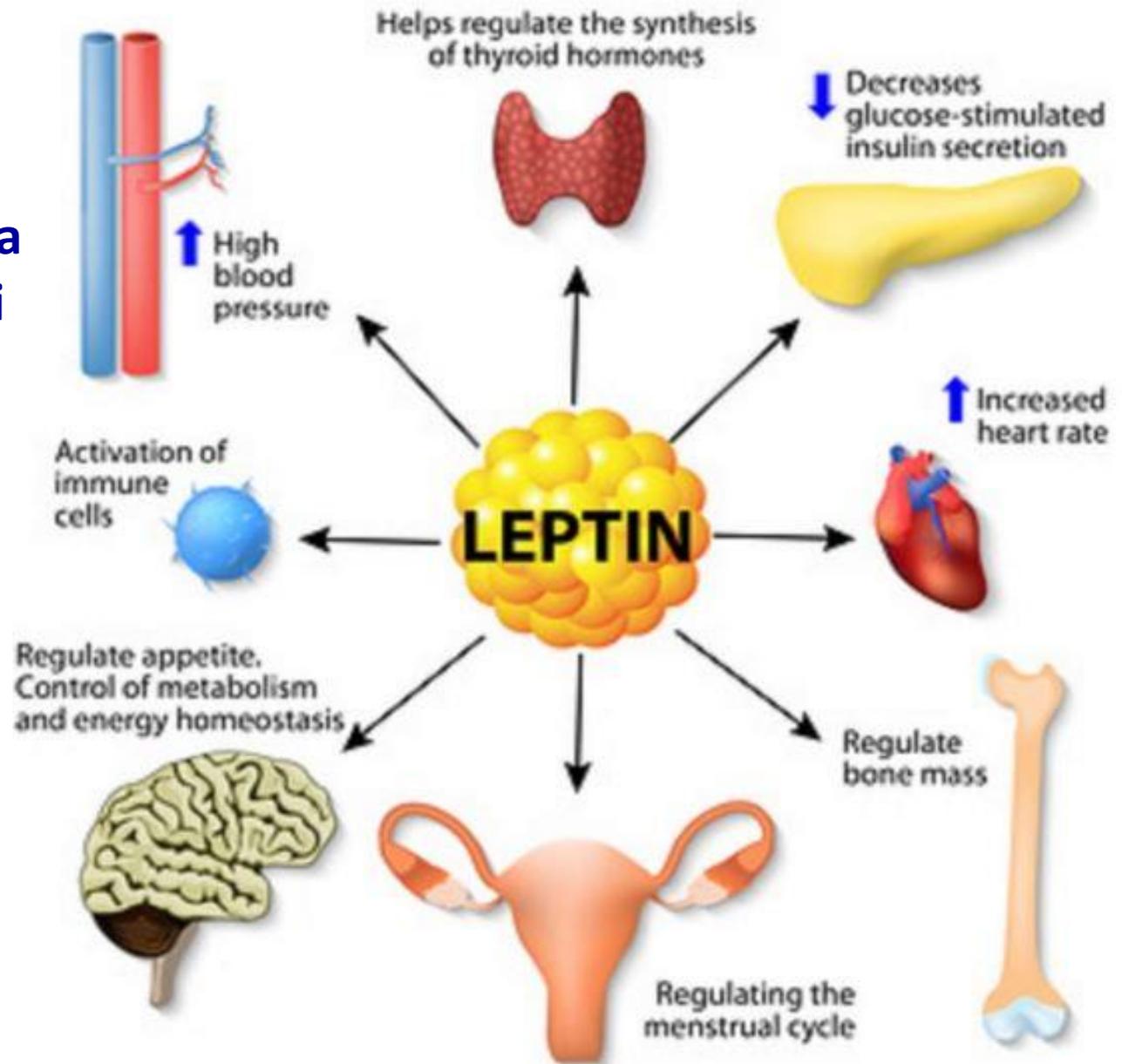
- Ormone prodotto dal tessuto adiposo,
- **I livelli plasmatici di leptina sono proporzionali alle riserve adipose.**
- Il recettore per la leptina (OB-R) è presente nell'ipotalamo
- L'interazione della leptina con il suo recettore nell'ipotalamo
  - **stimola** i neuroni POMC/CART che producono neuropeptidi **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
- **Protegge contro ATS e sindrome metabolica**
- **I livelli di adiponectina sono ridotti nei pz obesi e in pz con T2DM**

Adv Exp Med Biol 2017;960:415-441.

**Adiponectin-Resistance in Obesity**

Engin A



Direct signaling effects

Crosstalk with insulin signaling

Beneficial metabolic effects

Healthy individual



Defective adiponectin action

Metabolic dysfunction

Diabetes CVD Cancer

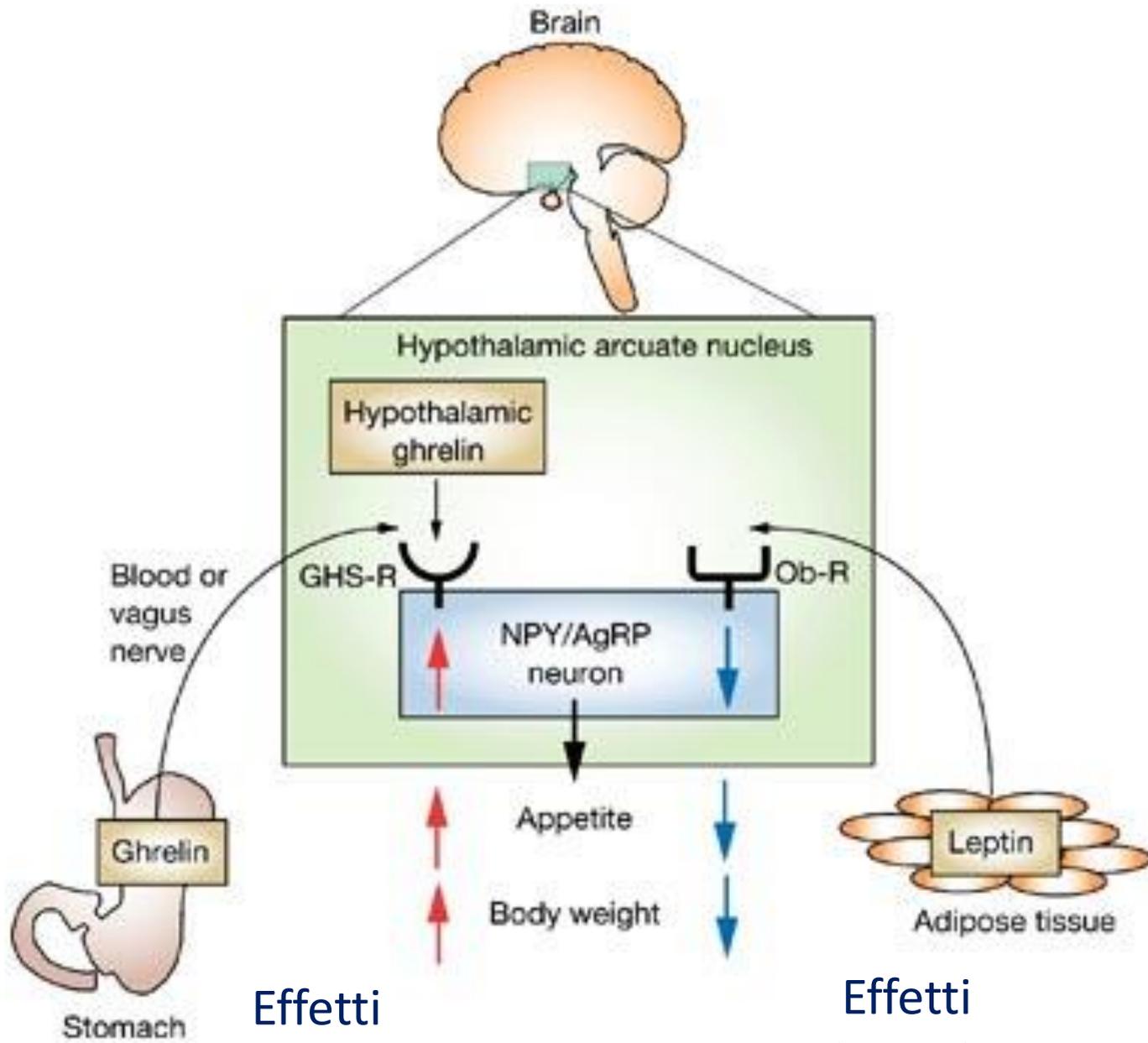
Adiponectin action is altered in normal weight and obese individuals. First, positive direct and insulin-sensitizing actions of adiponectin are lost in obesity. One reason is that the **normally high circulating adiponectin concentration is reduced in obesity**. Obesity may also induce defective adiponectin action (**adiponectin resistance**) leading to metabolic dysfunction. Ensuing disease states can include cardiovascular disease (CVD), diabetes and cancer

# 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
- **stretto collegamento tra resistina e fenomeni infiammatori → ATS → CVD**

# 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 con effetto oressizzante**
- **Aumenta l'appetito e la deposizione di grassi negli adipociti.**



Effetti  
oressizzanti

Effetti  
anoressizzanti

# 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.

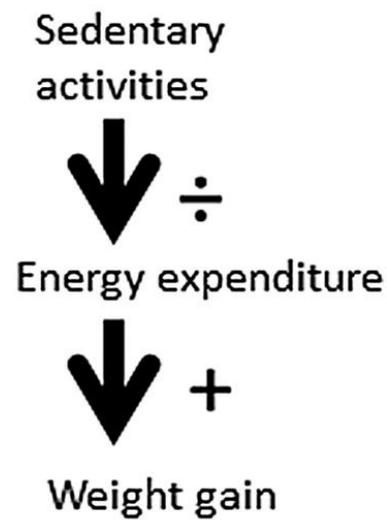
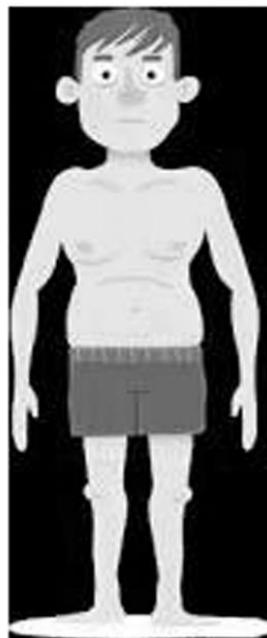
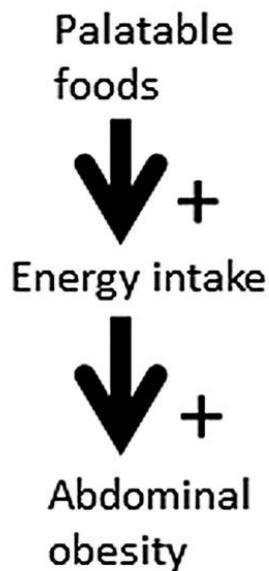
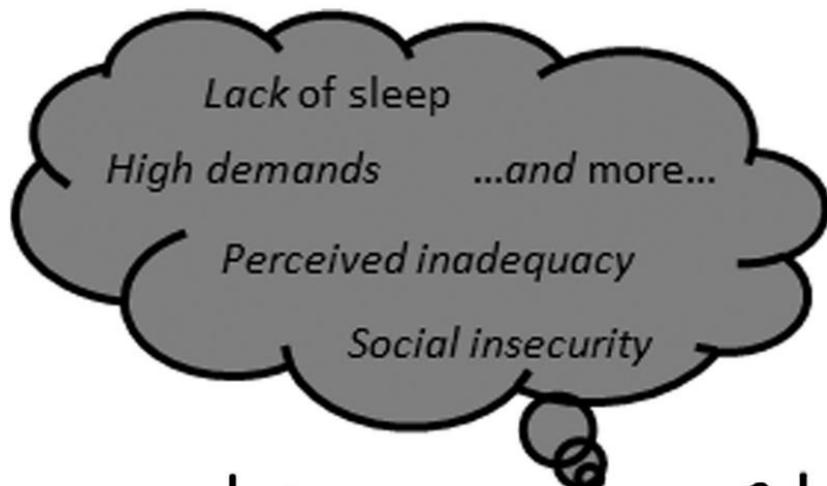
**L'ipotiroidismo determina un metabolismo basale ridotto ed un peso superiore alla norma,**

**L'ipertiroidismo ha effetti opposti.**

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

# Stress, cortisolo, glicemia, insulinemia

- Lo **stress** provoca una **risposta difensiva** come se l'organismo fosse sotto attacco
- Viene prodotto **cortisolo** che provoca rilascio di glucosio nel sangue (**iperglicemia**) per rifornire i muscoli di energia.
- Se non necessitiamo di quell'energia per sfuggire ad un pericolo reale, il pancreas secerne **insulina** che provoca una rapida entrata di glucosio nei diversi tessuti
- Si verifica così **ipoglicemia**, con sensazione di **fame** e malessere.
- **L'ingestione di altri carboidrati** per fronteggiare la fame stimola nuova secrezione di insulina avviando così **un circolo vizioso**.



# L'obesità

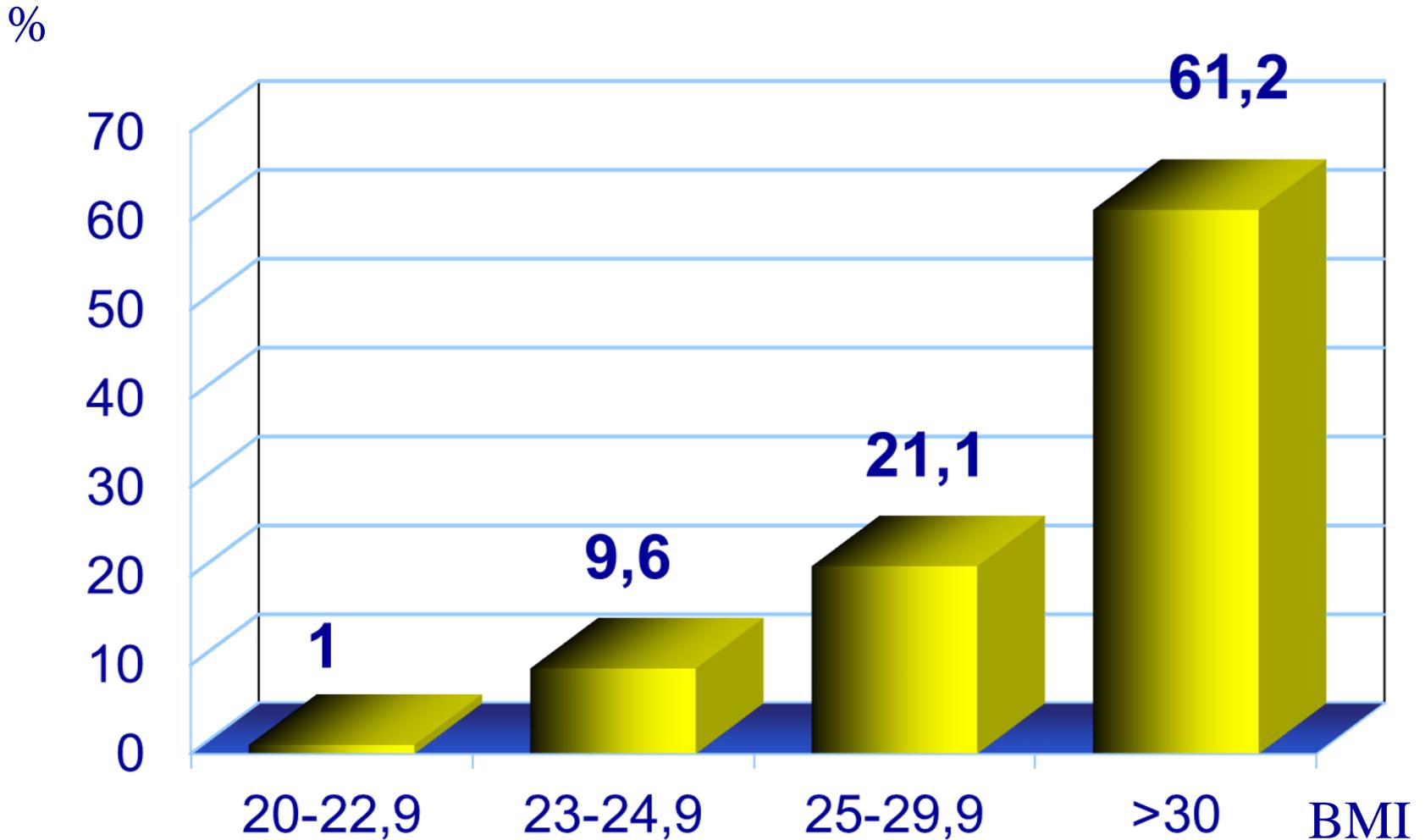
- L'eccesso di energia è immagazzinato come lipidi (trigliceridi) prevalentemente nel tessuto adiposo bianco (WAT) dell'organismo.
- L'ipertrofia del tessuto adiposo determina l'ingrassamento, a cui può far seguito l'obesità.
- **Obesità: accumulo di tessuto adiposo in quantità sufficiente a compromettere 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  $\text{kg}/\text{metri di altezza elevati al quadrato}$  (corretto per sesso ed età).
- Un BMI di  $20\text{-}25 \text{ Kg}/\text{m}^2$  è considerato normale; un aumento di peso pari al 20% ( $\text{BMI} > 27$ ) determina un rischio per la salute.
- **Maggiore è il BMI e maggiore è il rischio di morte a qualunque età.**



# Percentuale di rischio di T2DM per categorie di BMI



# Obesità: squilibrio tra mediatori?

- **Disfunzioni anche lievi del lipostato 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

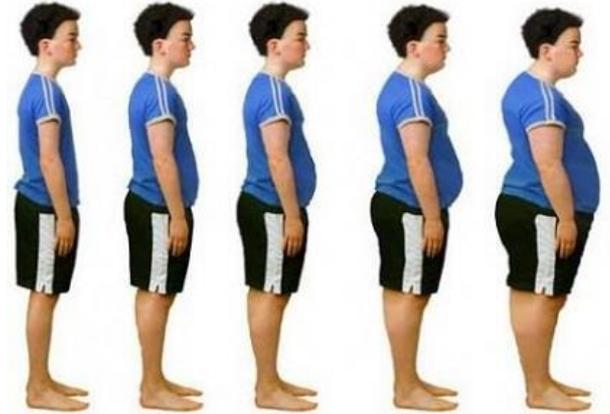
1. produzione **adipo-citochine pro-infiammatorie** che possono contribuire alla **aterosclerosi**
2. Secrezione di acidi grassi liberi (free fatty acids **FFA/** not esterified fatty acids **NEFA**) e **citochine (resistina)** che riducono la sensibilità periferica all'insulina contribuendo così alla **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.**

# 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, anche
- **Disturbi respiratori:** apnea ostruttiva nel sonno

# Patologie associate all'obesità

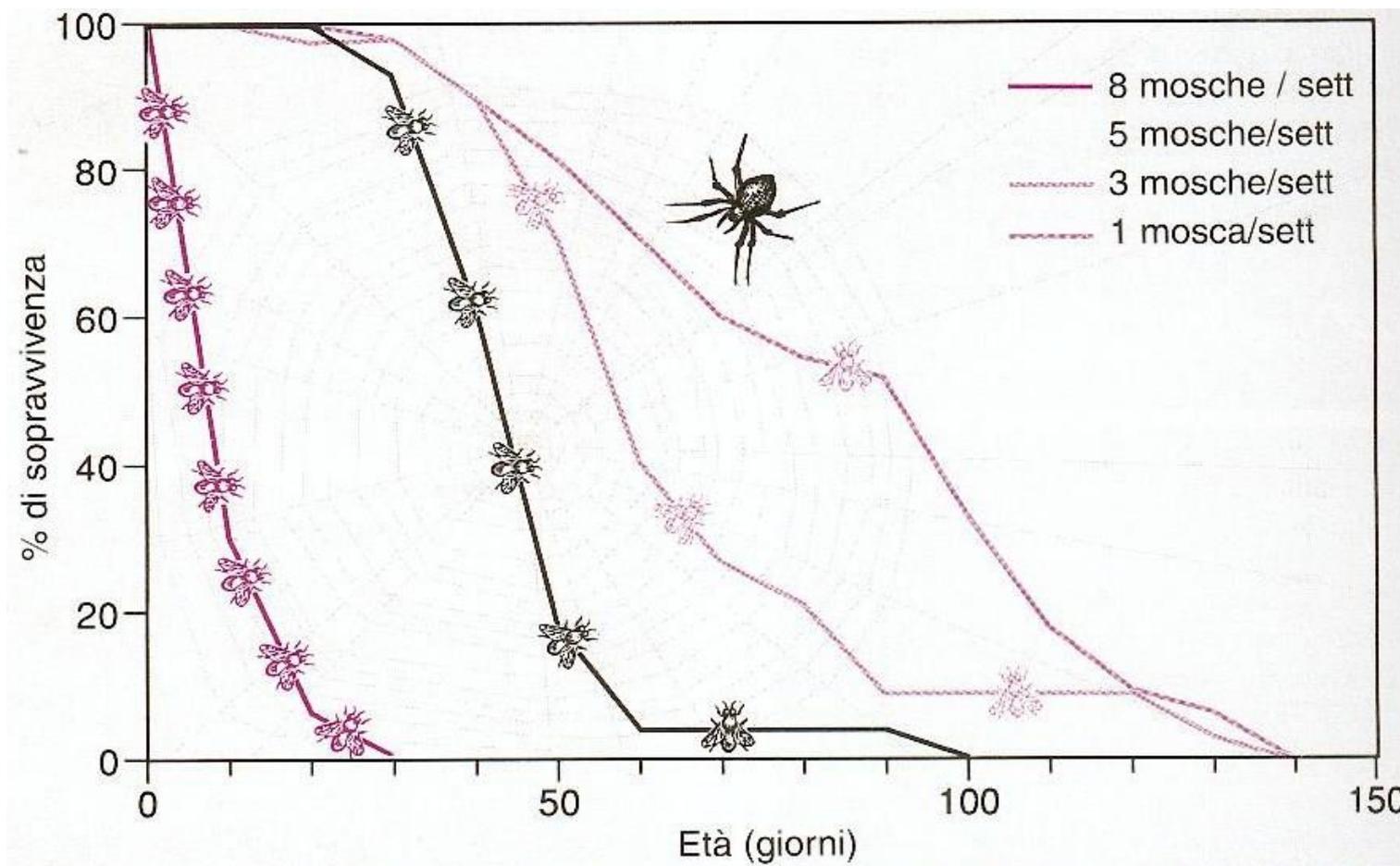
Adolescenti in sovrappeso: rischio elevato di T2DM, ATS, coronaropatia, cancro del colon-retto, gotta, artrosi e ritardo nella crescita



# 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 **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.

# L'esercizio fisico riduce i fattori di rischio cardiovascolare

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

# Esercizio fisico e Diabete

**L'esercizio fisico migliora il controllo glicemico nel diabete:**

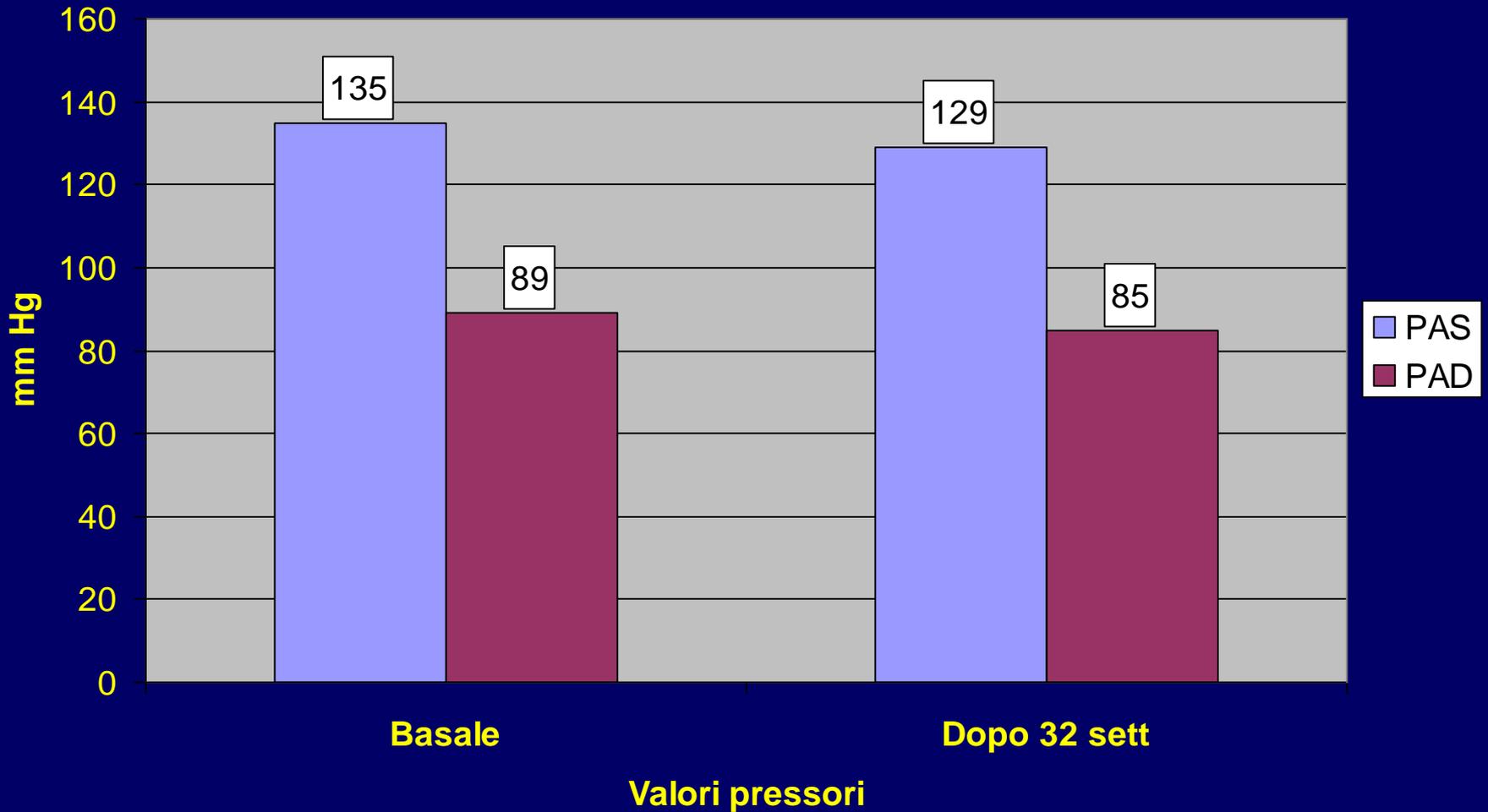
- 1) Riduce l'obesità**
- 2) Aumenta il numero delle cellule muscolari che utilizzano più glucosio**
- 3) Aumenta la sensibilità all'insulina**

# Esercizio fisico e Sindrome metabolica

- L'esercizio fisico **contrastata l'insulino-resistenza.**
- Migliora la captazione di glucosio insulino-mediata e la glicogenosintesi nei muscoli riducendo così la glicemia.
- **Riduce i livelli di trigliceridi, VLDL e LDL**
- **Incrementa i livelli di HDL**
- **Riduce i valori di PA** per aumento della capillarizzazione muscolare, espansione del volume plasmatico, miglioramento della funzione endoteliale.
- **Riduce l'obesità addominale**

# IPERTENSIONE ARTERIOSA

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



# Esercizio fisico e funzione endoteliale

- Le malattie cardiovascolari sono caratterizzate da disfunzione endoteliale
- Nel soggetto sedentario, la riduzione del flusso ematico, riducendo lo Shear stress, provoca riduzione della sintesi di **NO**
- La conseguenza della riduzione dell'NO consiste nella disfunzione endoteliale

# L'esercizio fisico contrasta la disfunzione endoteliale

## Exercise

Blood flow ↑  
Shear Stress



### Paracrine Effects of NO

- Inhibition of thrombosis
- Vasodilation
- Positive Remodeling

### Other Akt targets

(e.g. GSK3, p21/p27, EDG-1, FOXO etc)

#### Angiogenesis

- EC migration and proliferation
- EC survival

#### Vasculogenesis

- EPC mobilisation and function

### Autocrine Effects of NO

- Improvement of endothelial cell survival and function
- Reduction of Inflammation

# Esercizio fisico e funzione endoteliale

- L'esercizio fisico comporta incrementi di flusso ematico che determinano aumento dello shear stress
- Lo shear stress provoca attivazione della eNOS con incremento della sintesi di **NO**
- L'NO ripristina la normale funzione vascolare

# Esercizio fisico e cellule muscolari striate

- 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**





# 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.

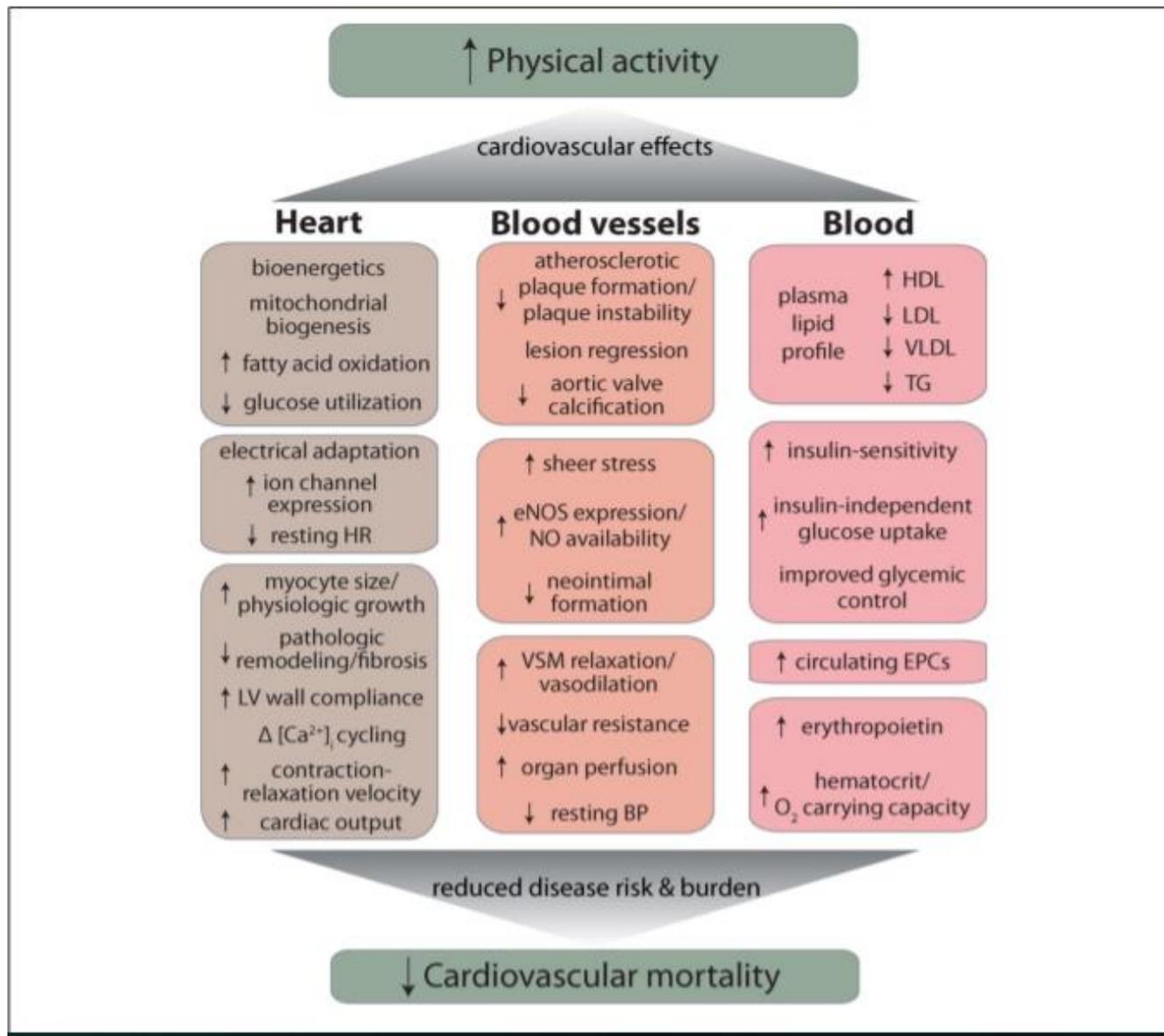
## OPEN ACCESS

**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.

# WHO recommendations on physical activity

## 18–64 years old

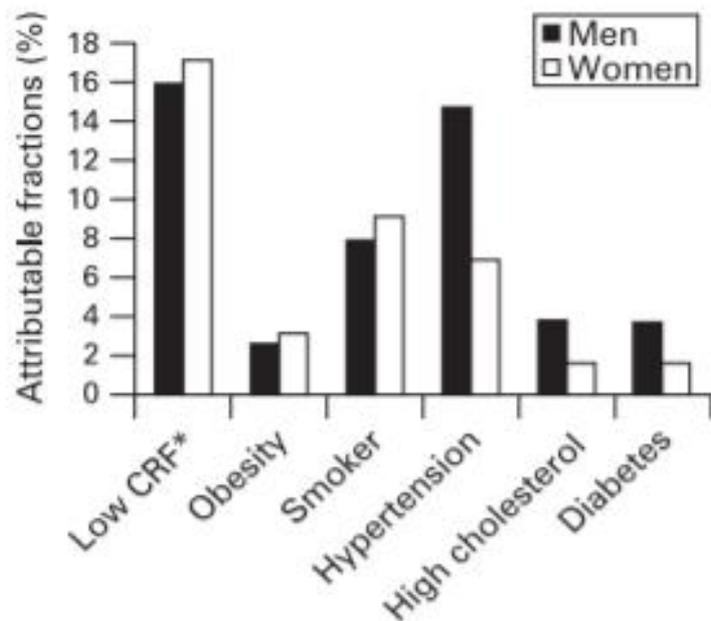
For adults of this age group, physical activity includes recreational or leisure-time physical activity, transportation (e.g walking or cycling), occupational (i.e. work), household chores, play, games, sports or planned exercise, in the context of daily, family, and community activities. In order to 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.**

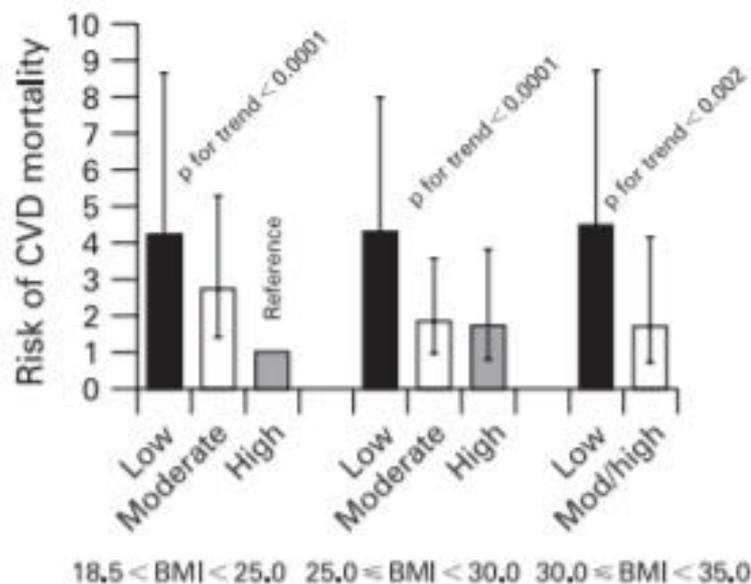
Muscle-strengthening activities should be done involving major muscle groups on 2 or more days a week.

# Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century

Steven N Blair



**Figure 1** Attributable fractions (%) for all-cause deaths in 40 842 (3333 deaths) men and 12 943 (491 deaths) women in the Aerobics Center Longitudinal Study. The attributable fractions are adjusted for age and each other item in the figure. \*Cardiorespiratory fitness determined by a maximal exercise test on a treadmill.



**Figure 2** Risk of cardiovascular disease mortality by cardiorespiratory fitness and body mass index categories, 2316 men with type 2 diabetes at baseline, 179 deaths. Risk ratios are adjusted for age and examination year. Black bars = low cardiorespiratory fitness, white bars = moderate cardiorespiratory fitness (in the obese category, the white bar includes both moderate and high cardiorespiratory fitness, and the grey bar = high cardiorespiratory fitness). (Adapted from Church TS *et al. Arch Int Med* 2005;165:2114–20)