



1506  
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI URBINO  
CARLO BO

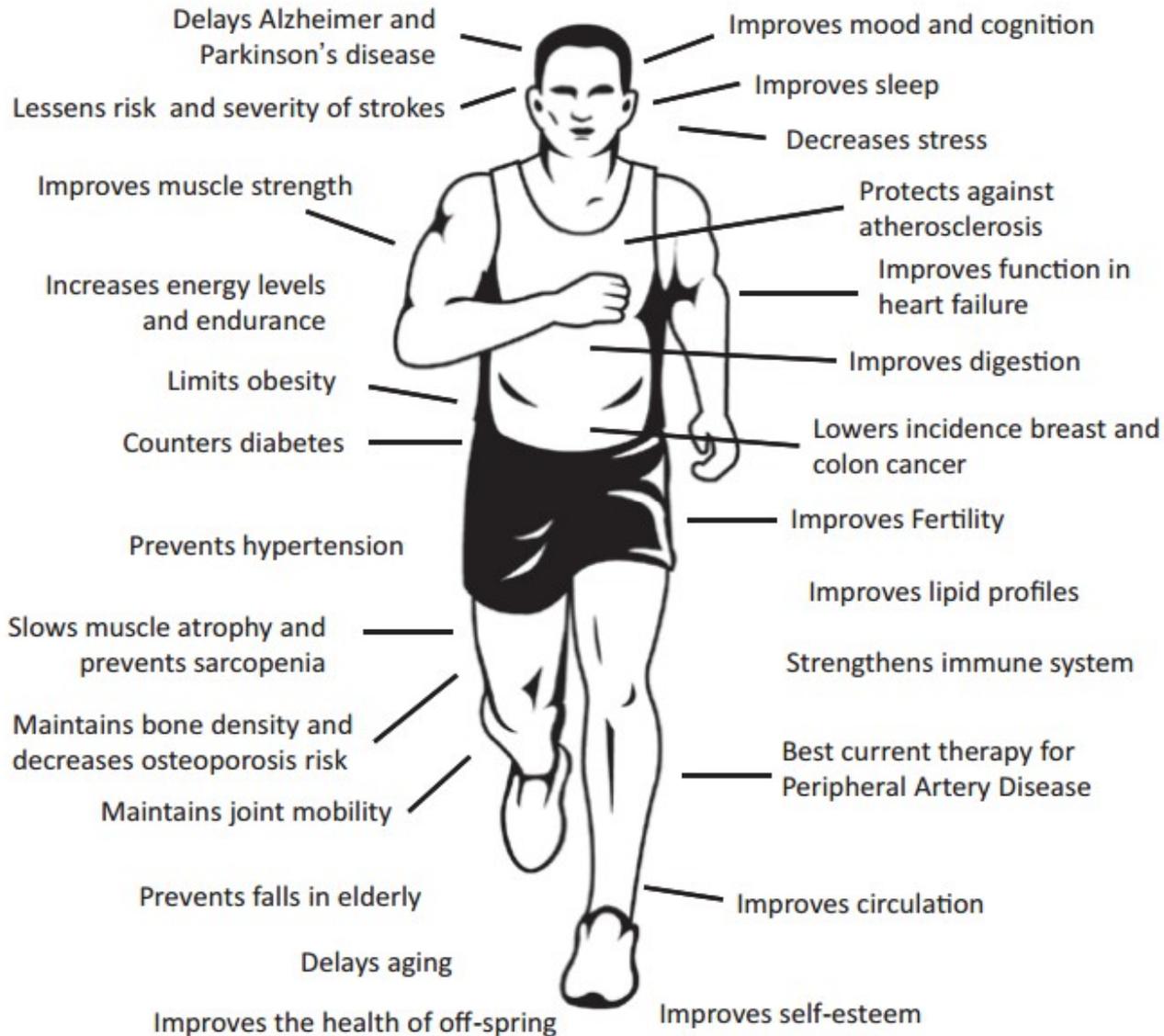
*Università degli Studi di Urbino Carlo Bo  
Dipartimento di Scienze Biomolecolari  
Scuola di Scienze Motorie e della Salute*

# **Ruolo dell'esercizio fisico nella prevenzione e trattamento dell'obesità: un punto di vista biomolecolare**

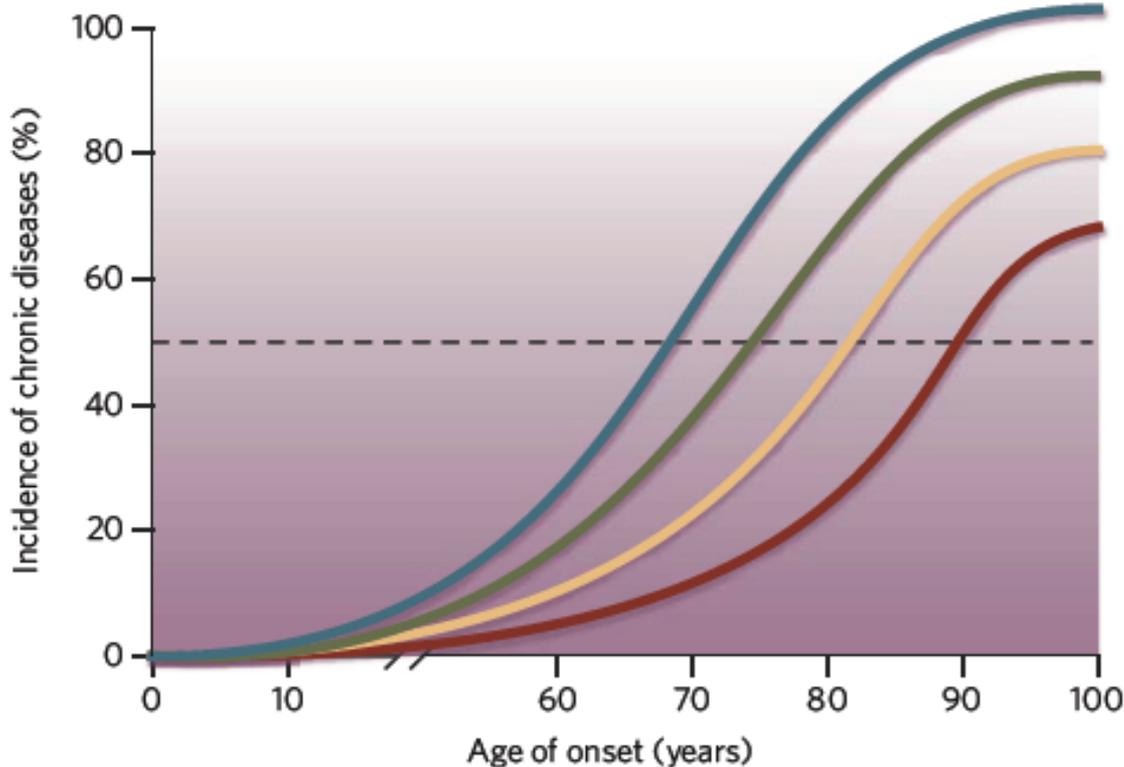
*Prof. Michele Guescini*

*Michele Guescini*

# BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO



# L'inattività e l'obesità sono fattori di rischio per lo sviluppo di malattie croniche.



Lo stile di vita influisce notevolmente nel determinare l'età di insorgenza di malattie croniche. Uno stile di vita sedentario (verde) abbassa la soglia di insorgenza e incidenza di malattie croniche (vedi linea tratteggiata). Inattività e obesità insieme (blu) possono ulteriormente aumentare il rischio di sviluppare malattie croniche. Coloro che effettuano costantemente attività fisica (rosso) hanno un rischio ridotto.

- ✓ In accordo con queste indicazioni, la riduzione dell'apporto energetico (intervento sulla **dieta**), l'aumento del dispendio energetico (introduzione di **attività fisica**) o la combinazione di entrambi costituiscono strumenti efficaci nel trattamento dei disturbi metabolici.
- ✓ Tali interventi sullo stile di vita portano generalmente alla iniziale perdita di peso e al miglioramento dei parametri metabolici, ma la maggior parte dei pazienti riacquista il proprio peso nel lungo periodo.
- ✓ Una meta-analisi degli studi pubblicati tra il 1931 e il 1999 rivela che la mediana di successo nel mantenere il peso corporeo dopo l'iniziale perdita di peso è di circa il 15%.

# Lo stile di vita delle società occidentali e l'evoluzione in un ambiente "obesogenico"

I meccanismi fisiologici che sono stati selezionati nell'ambiente del tardo Paleolitico, oggi paradossalmente possono concorrere ad aumentare il rischio di malattie metaboliche.

Ambiente

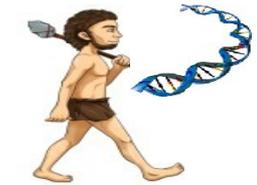
genotipo "parsimonioso"

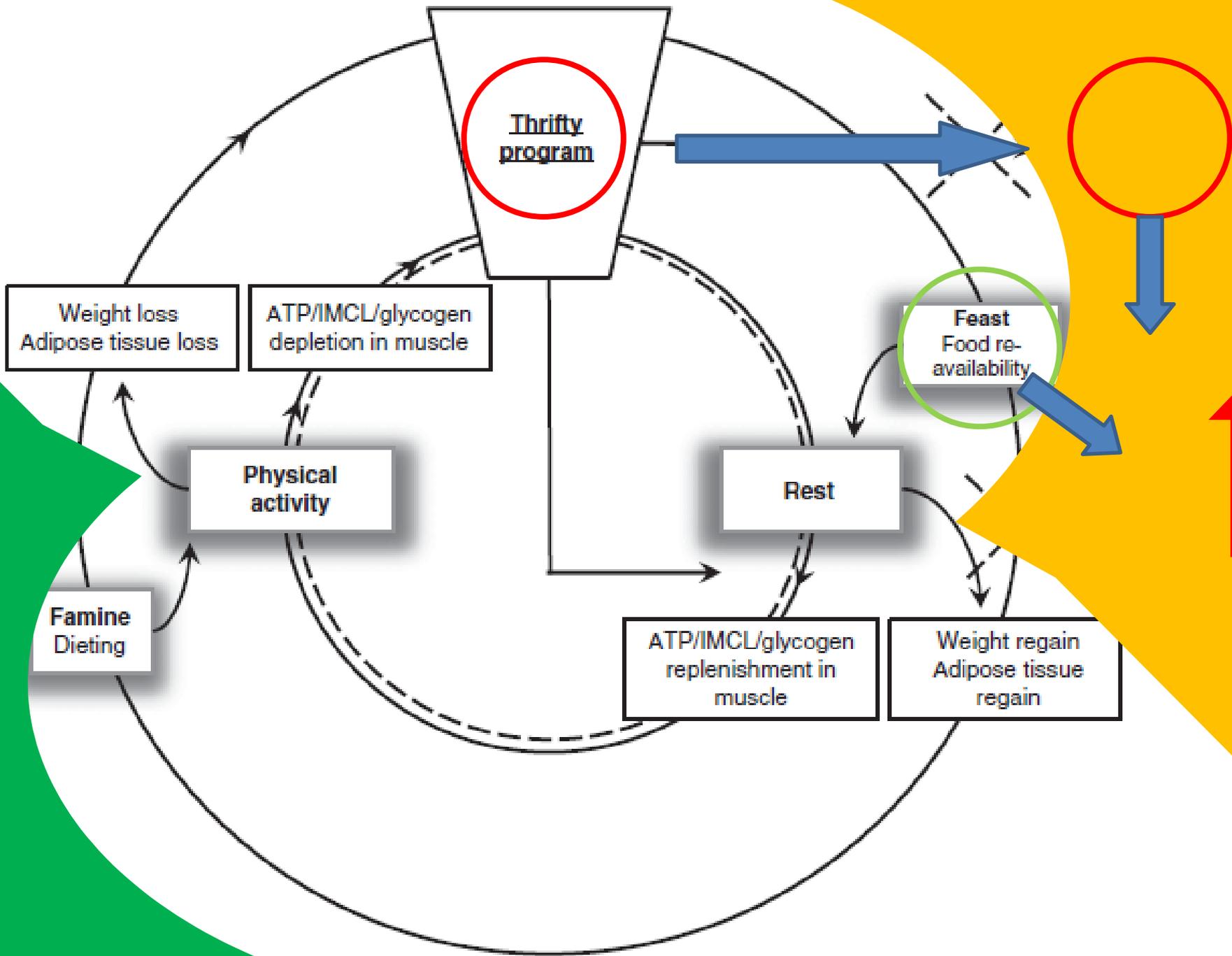
Fitness

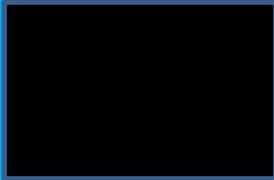
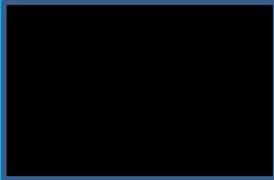
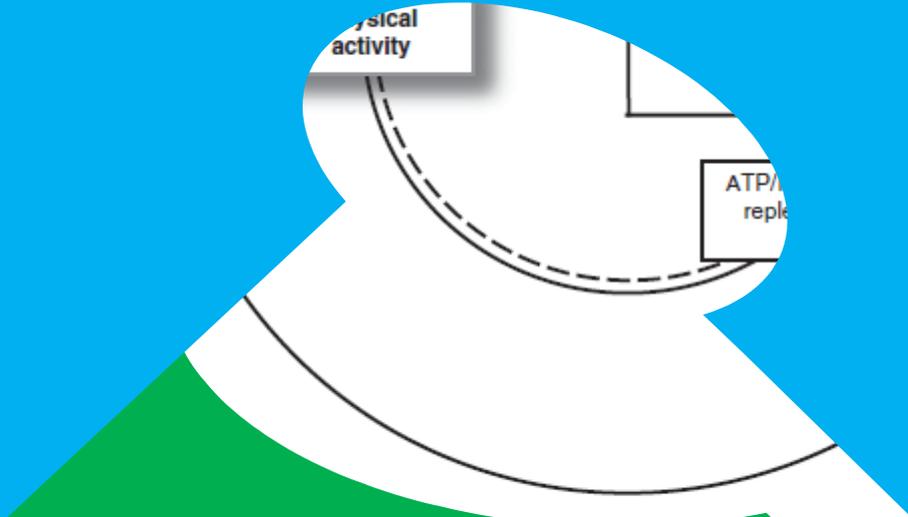
Accumula energia



Accumula molti grassi





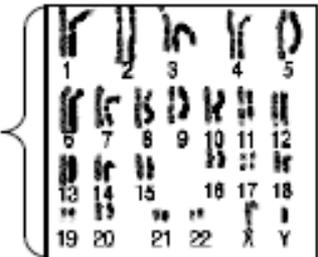
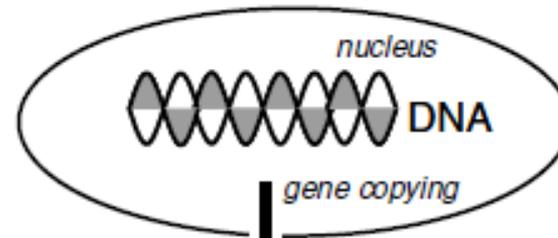
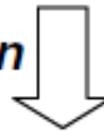




## Homeostatic perturbation

*local hypoxia, mechanical stress*

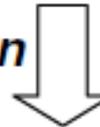
**Integration**



*genome*

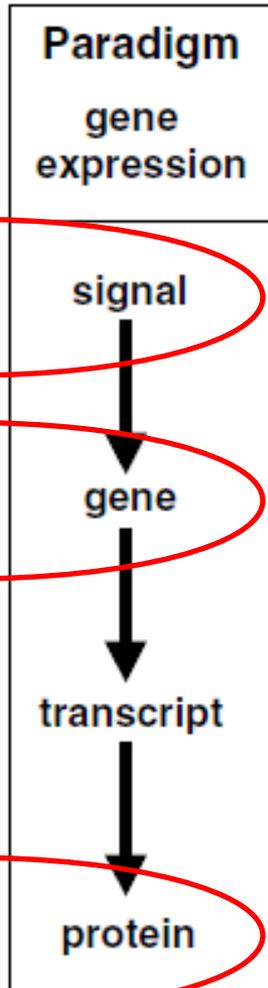
mRNA

**Instruction**



*translation & assembly*

## Structural–functional adaptations



Ambiente

signal

Genotipo

gene

transcript

Fenotipo

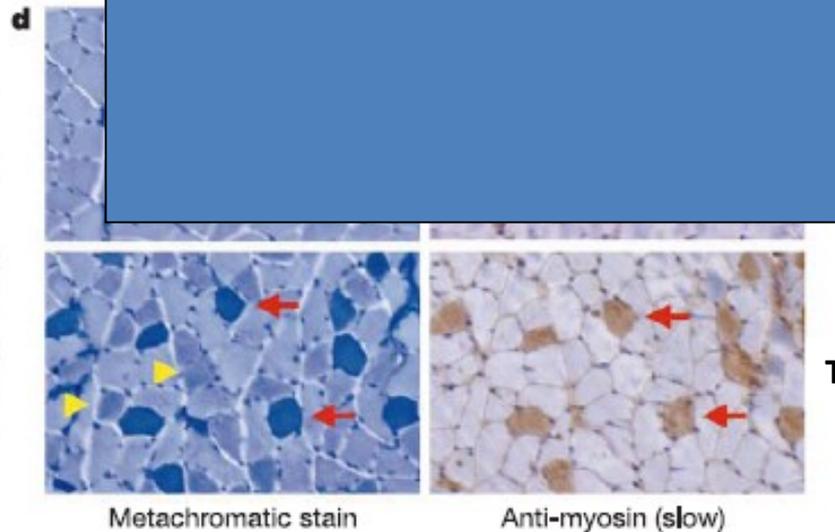
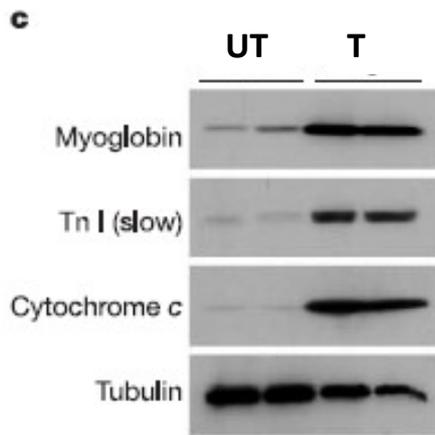
protein

Muscolo Bianco  
Non ossidativo  
Contenuto mitocondriale 1-3%

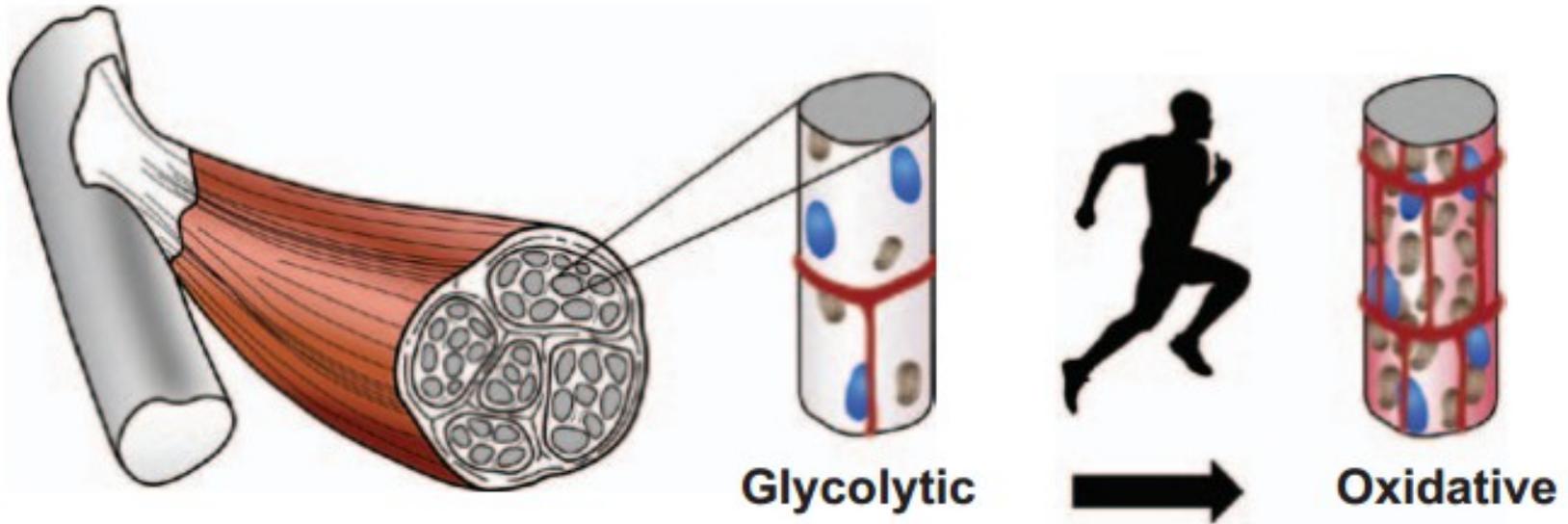
# Un-Trained (UT)

## Esercizio Aerobico

- Frequenza
- Intensità
- Durata



# Plasticità muscolare



## Morphological:

myoglobin	+ (white)	+++ (red)
capillary density	+	+++
mitochondrial density	+	+++
fiber cross sectional area	higher	lower

## Metabolic:

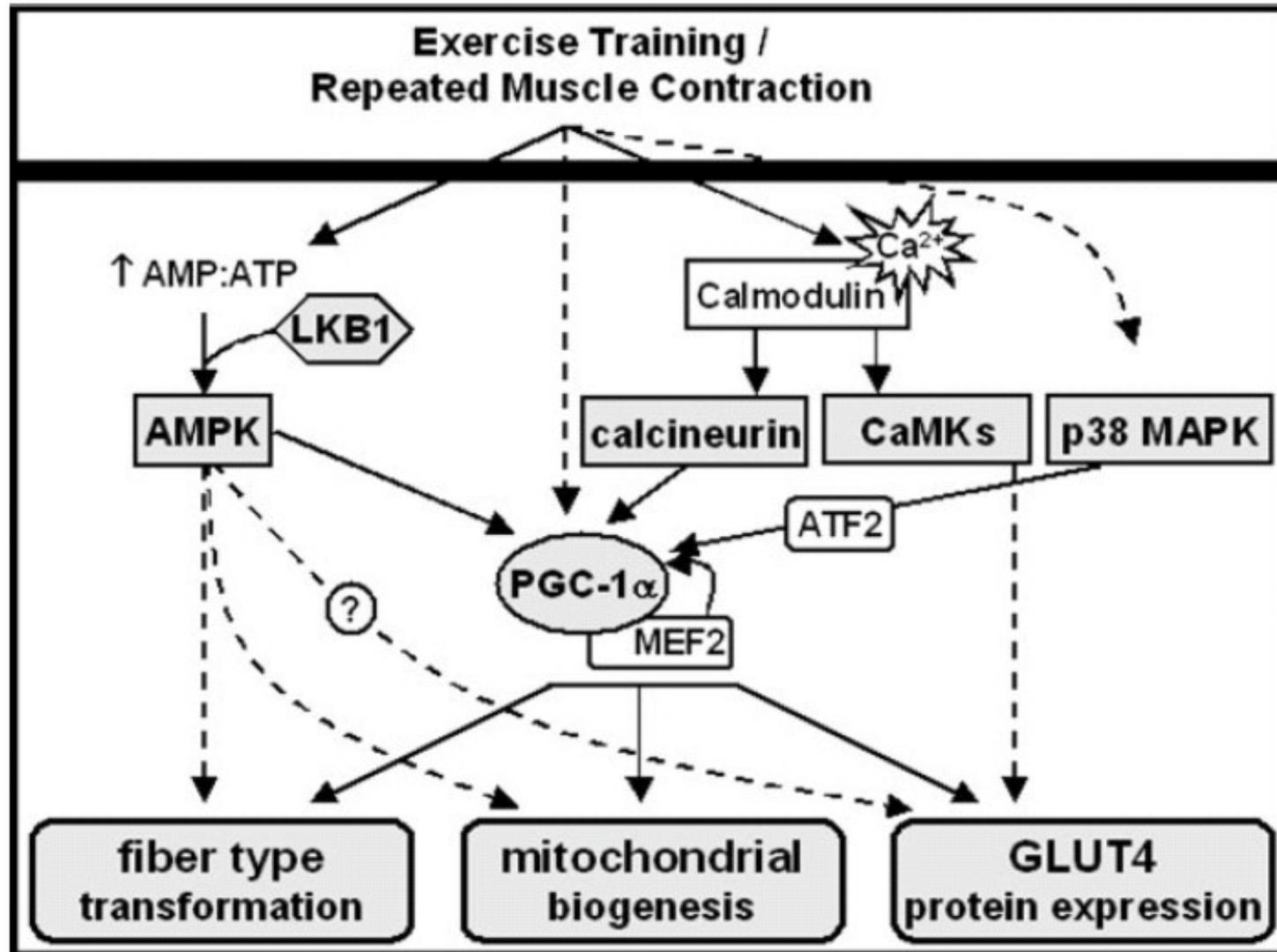
glycolytic enzyme content	+++	+
glycogen	+++	++
triglyceride content	+	+++

## Functional:

power	strong	weak
endurance	+	+++
Recruitment	at high workload	at low workload

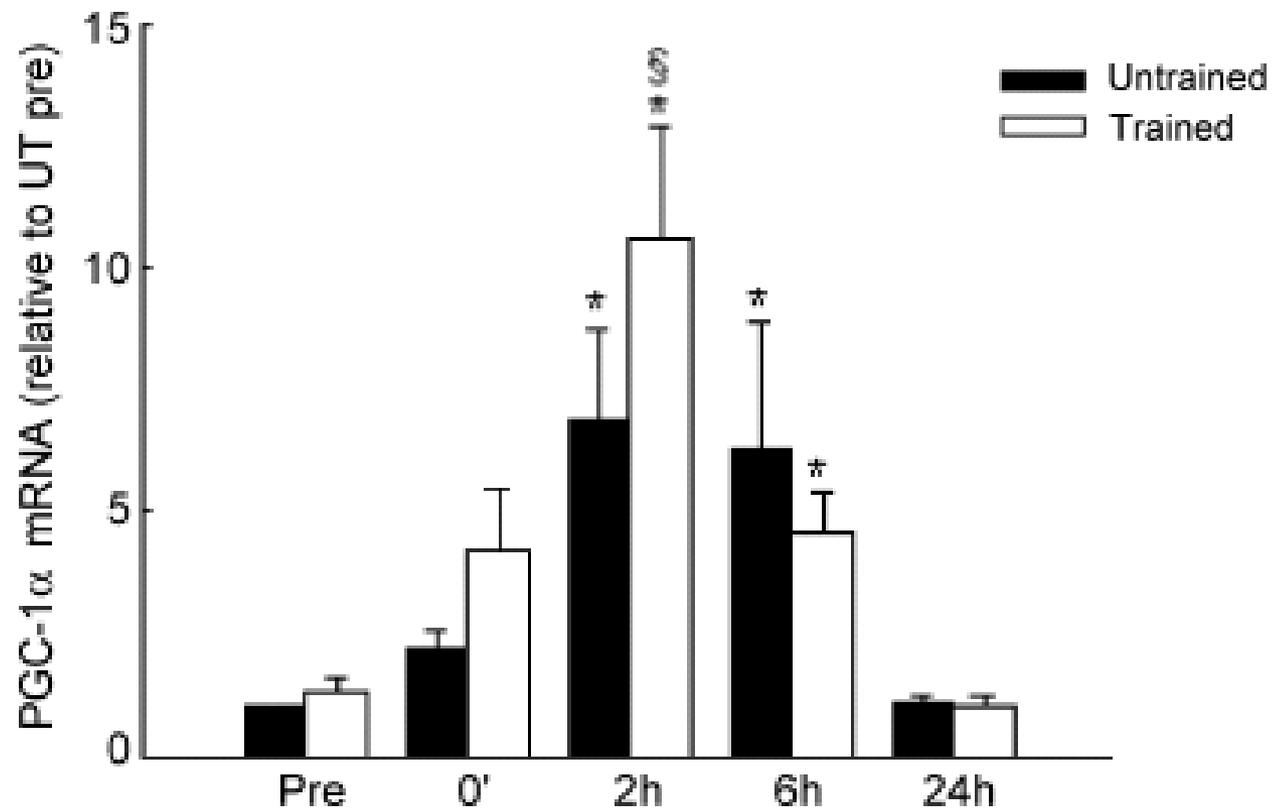


# Modello di segnalazione alla base dell'adattamento del muscolo scheletrico in risposta all'esercizio aerobico

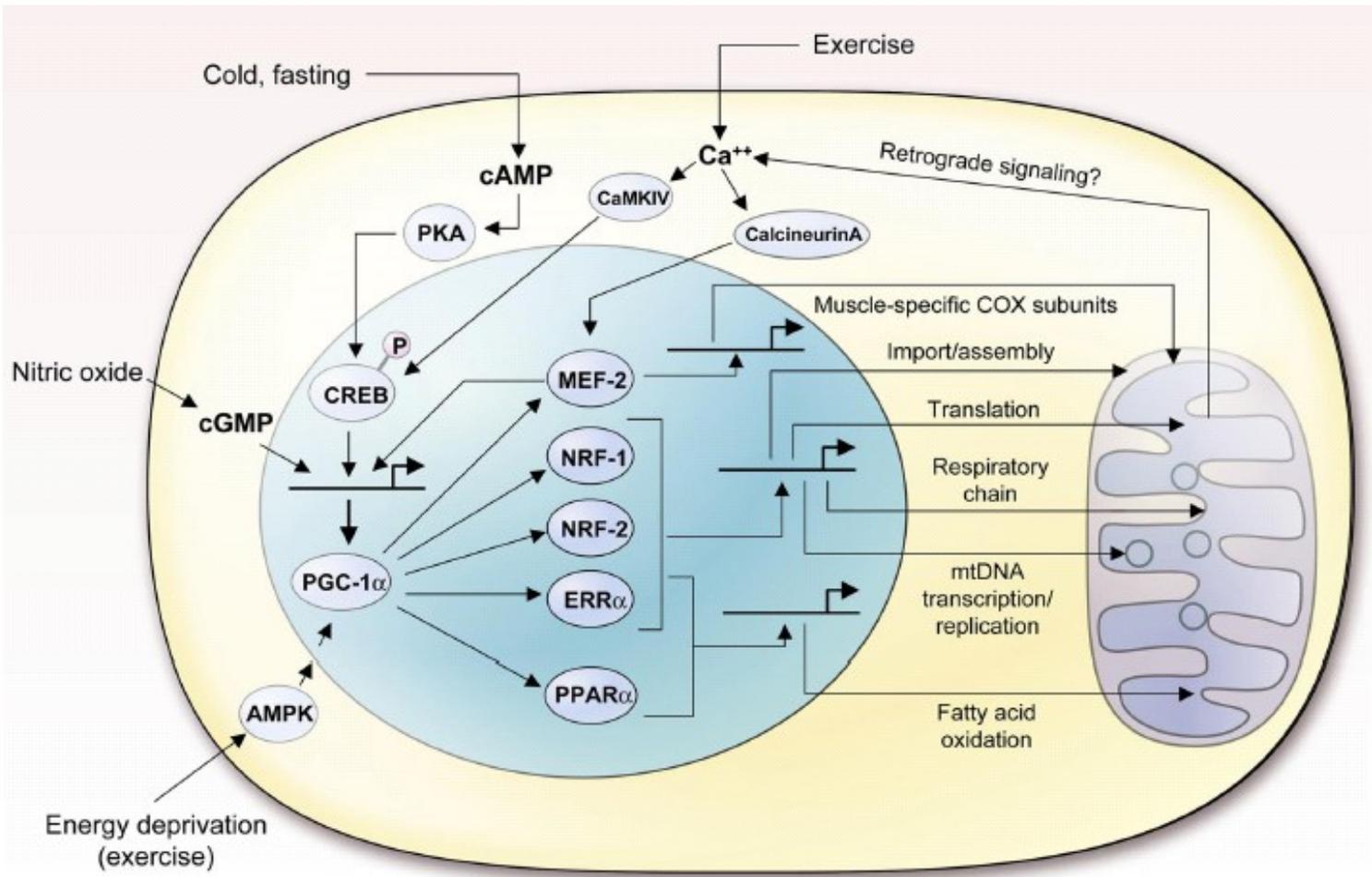


# Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 $\alpha$ gene in human skeletal muscle

Henriette Pilegaard <sup>\*†</sup>, Bengt Saltin <sup>\*‡</sup> and P. Darrell Neufer <sup>§</sup>

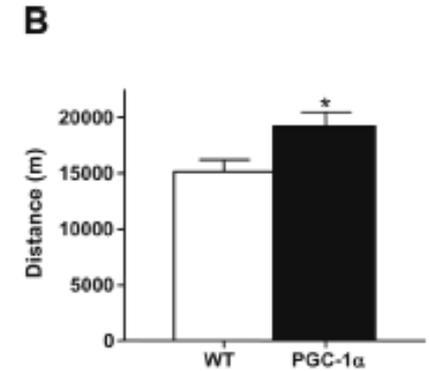
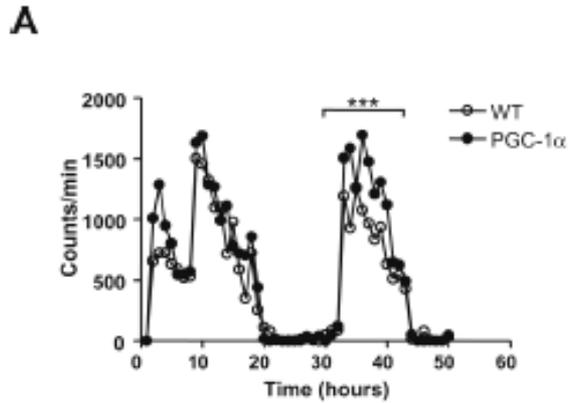


# Meccanismi molecolari alla base della biogenesi mitocondriale

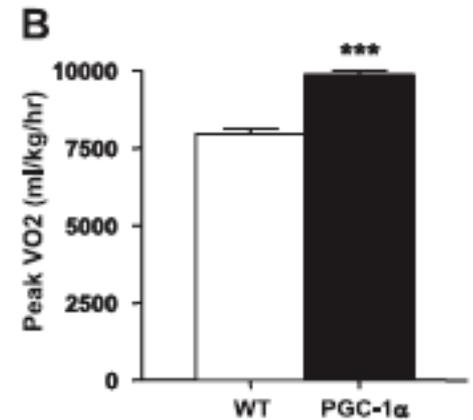
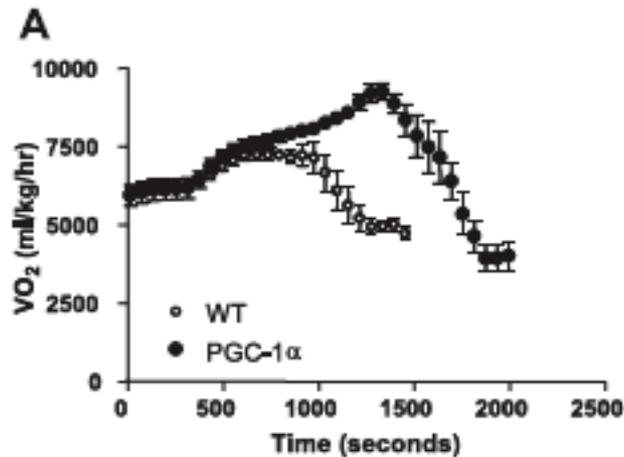


# L'espressione muscolo-specifica di PGC-1 $\alpha$ migliora la prestazione fisica e aumenta la capacit  aerobica

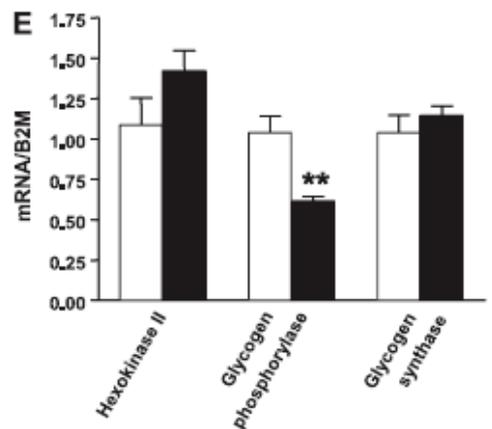
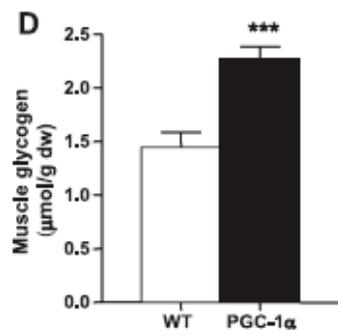
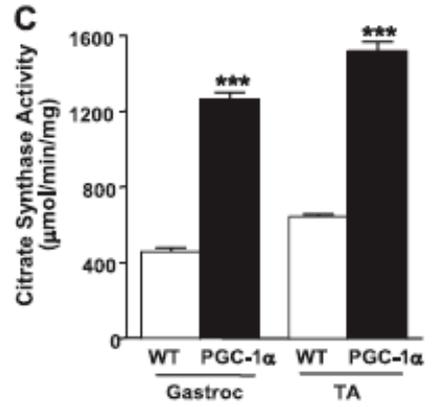
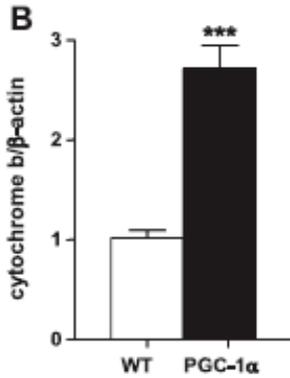
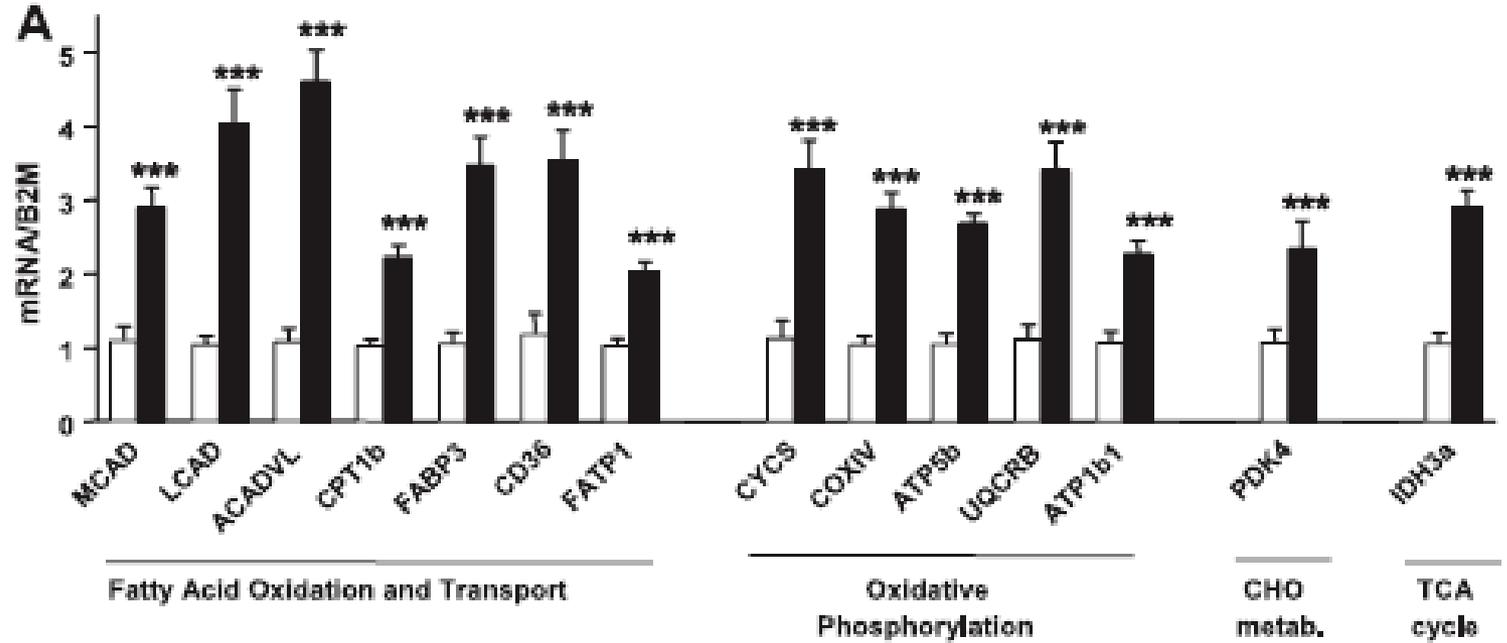
L'espressione muscolo-specifica di PGC-1 migliora la prestazione durante un esercizio volontario o forzato.

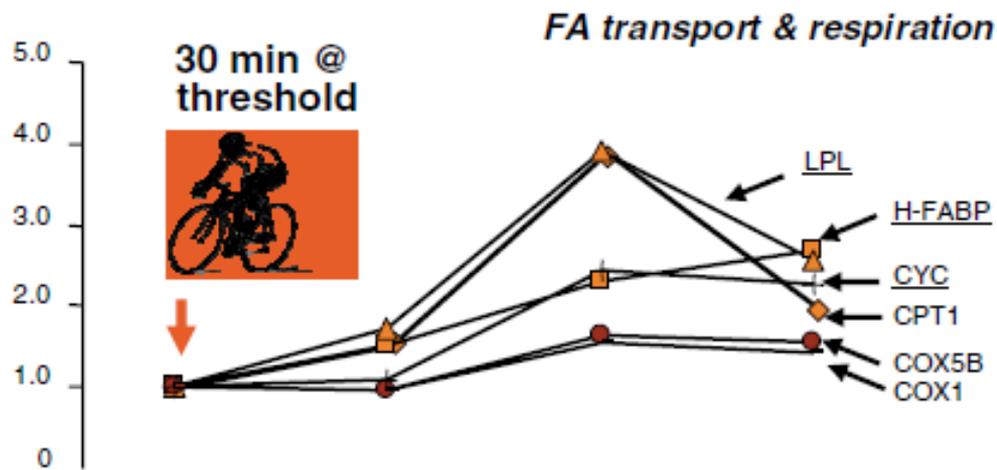


I topi transgenici per PGC-1 mostrano prestazioni migliori durante un test da sforzo, dimostrando una maggiore capacit  ossidativa.

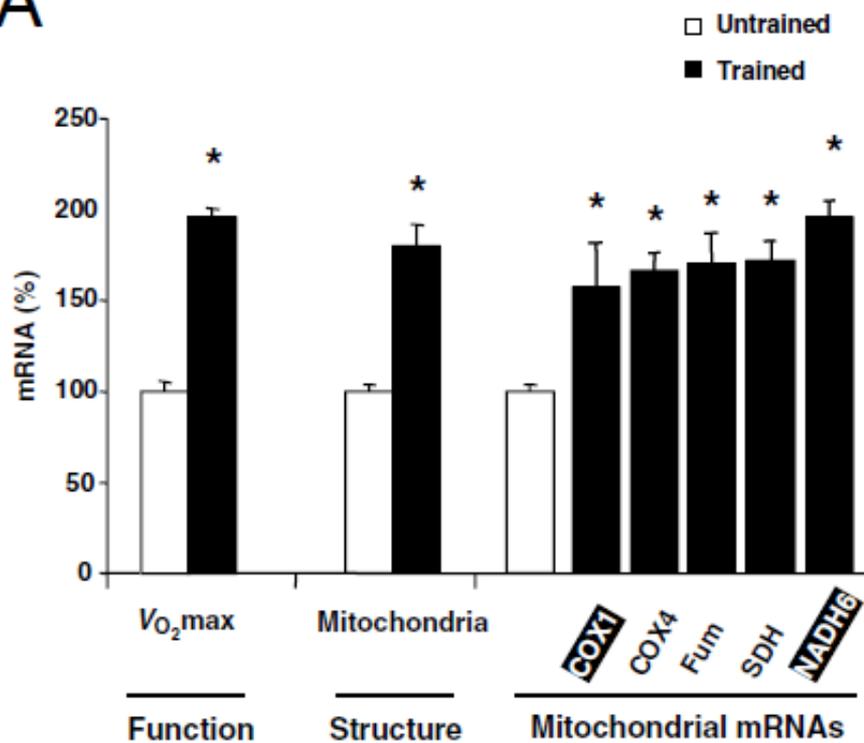


# ... e a livello metabolico

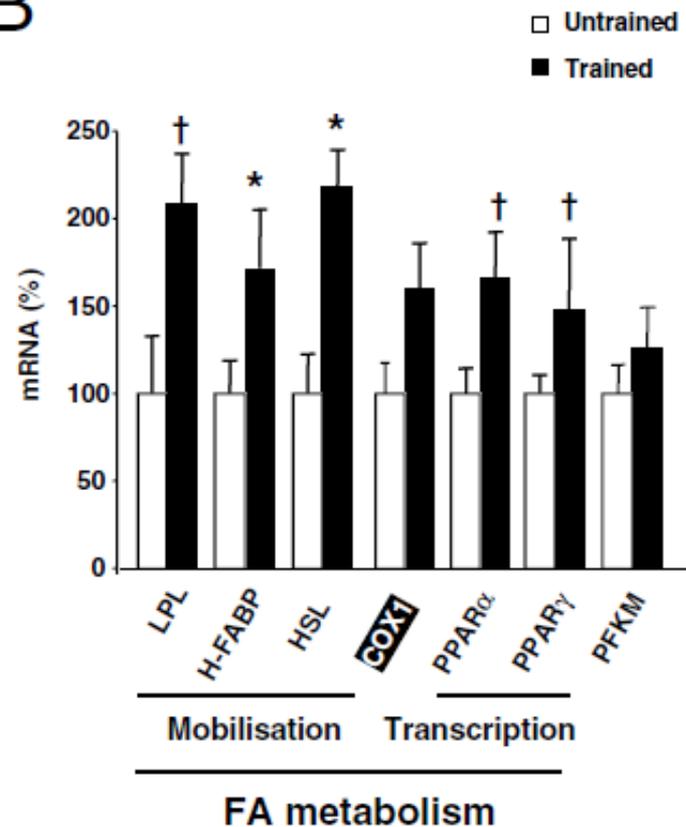




**A**



**B**



# Riassumendo

L'elevata plasticità del tessuto muscolare è mediata dall'attivazione di specifici programmi genetici che permettono al muscolo di adattarsi agli stimoli.

Ad esempio, l'adattamento all'esercizio aerobico prevede attivazione della biogenesi mitocondriale che porta ad una maggiore funzionalità mitocondriale, come suggerito dall'aumentata espressione genica mitocondriale, da una maggiore quantità di DNA mitocondriale e attività degli enzimi mitocondriali.

La stimolazione di PGC-1 $\alpha$  ha un ruolo chiave nel determinare questo tipo di adattamento.

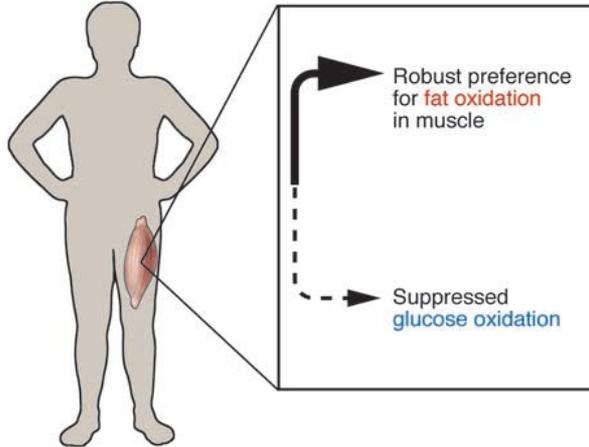
## Cosa accade nelle patologie metaboliche?

Il tessuto muscolare di un soggetto obeso presenta generalmente compromissione della funzionalità mitocondriale con conseguente diminuzione dell'ossidazione del glucosio e degli acidi grassi, della respirazione e un aumento dei trigliceridi intramuscolari e della resistenza all'insulina.

# Flessibilità metabolica

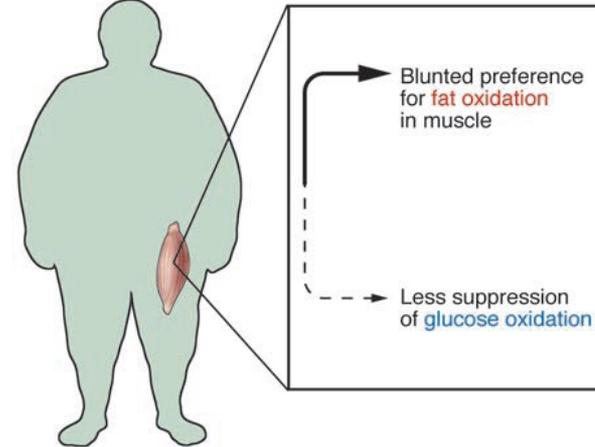
During fasting

**A** Metabolically flexible



Lean, aerobically fit individual

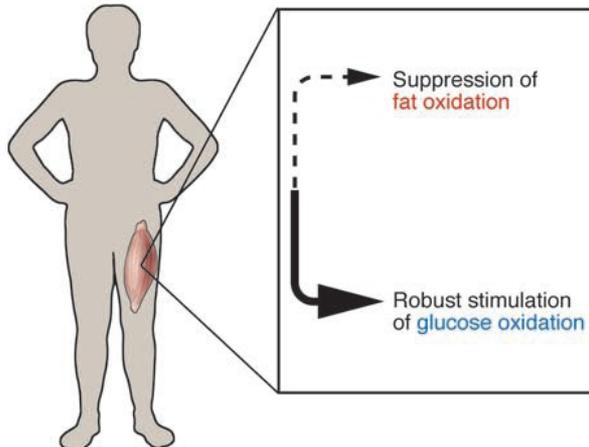
**B** Metabolically inflexible



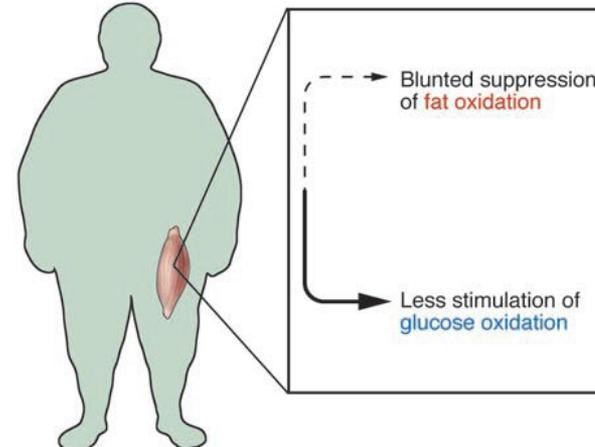
Obese, aerobically unfit individual

During insulin-stimulated conditions

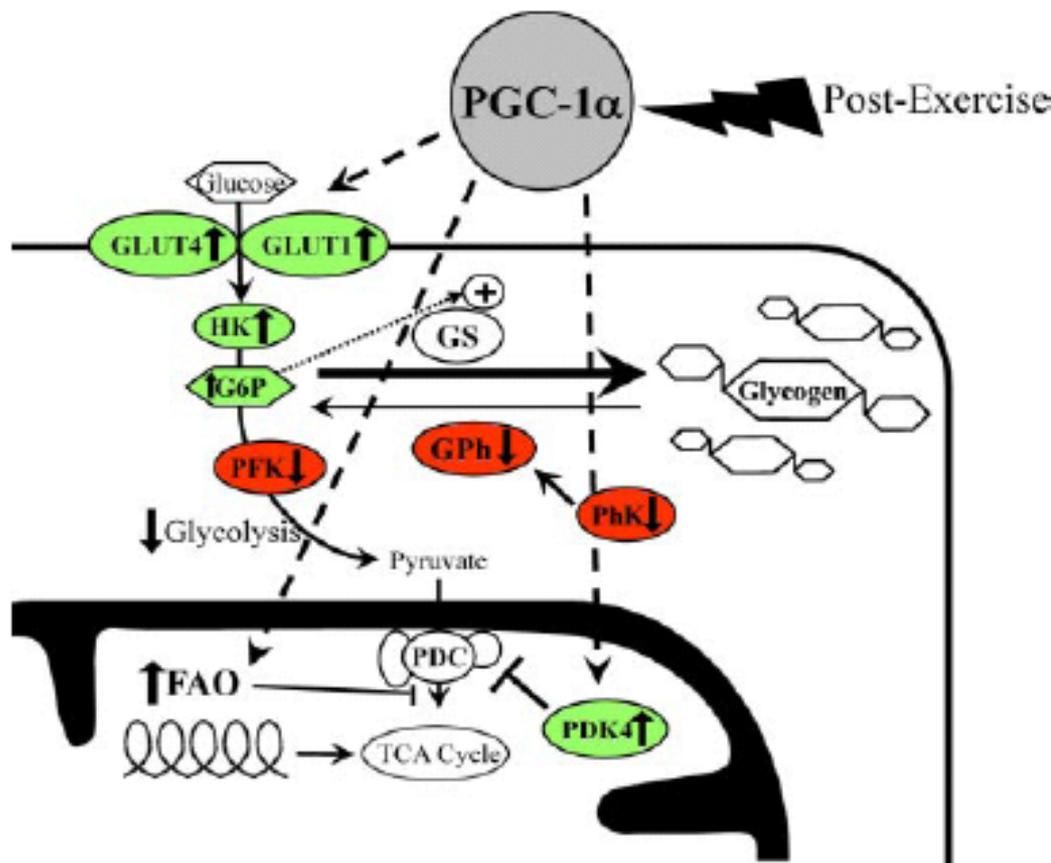
**C** Metabolically flexible



**D** Metabolically inflexible



# PGC-1 $\alpha$ regola il metabolismo del glucosio muscolare

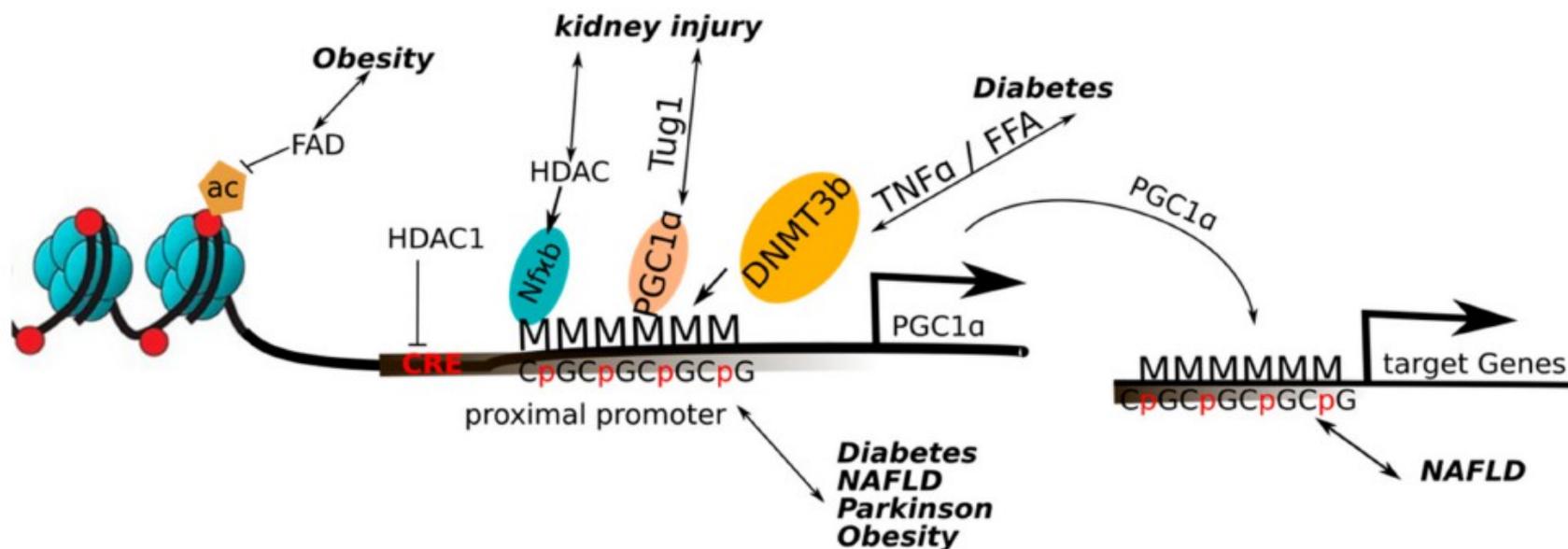


PGC-1 $\alpha$  incrementa le riserve di glicogeno muscolare agendo a diversi livelli del metabolismo cellulare:

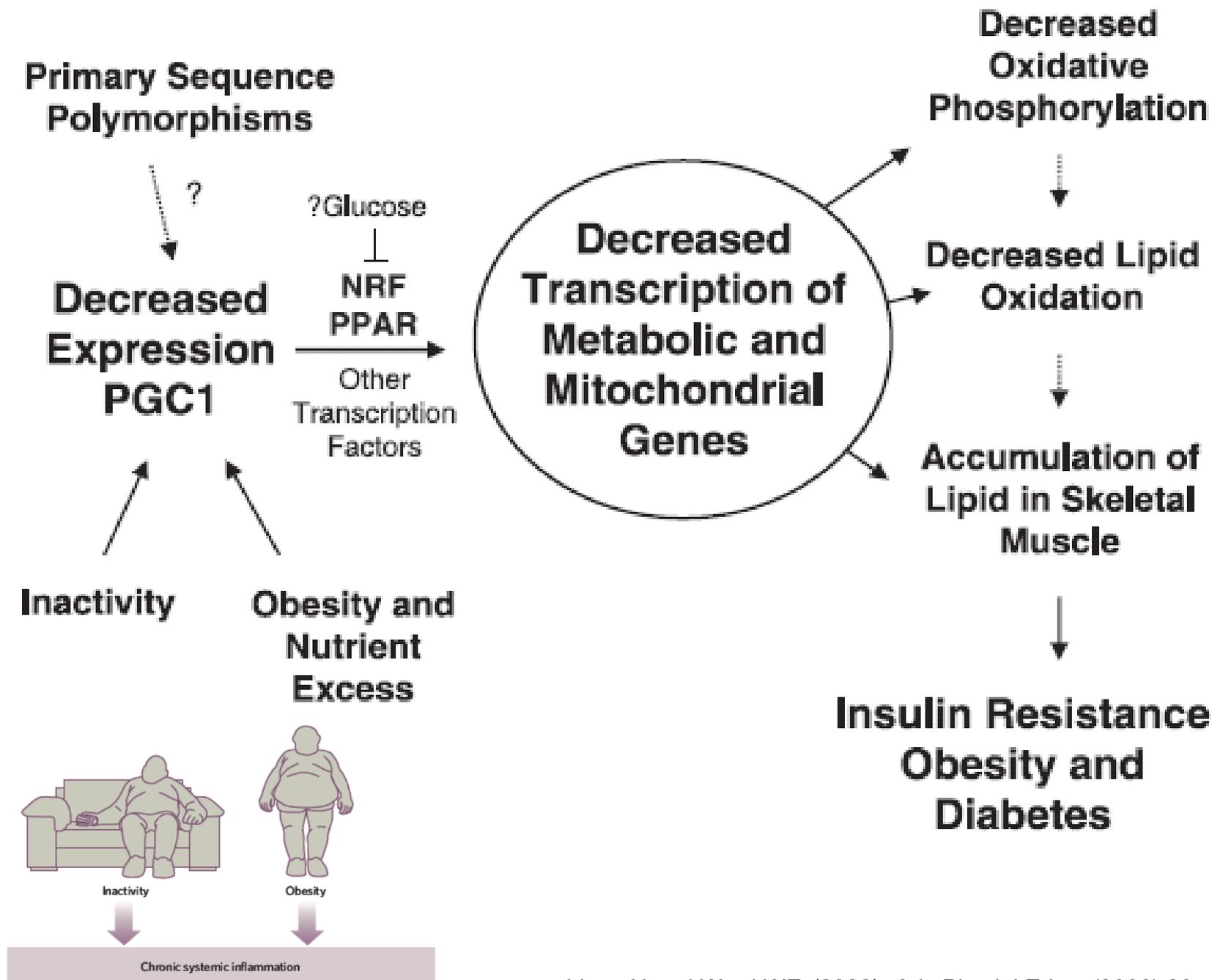
- incrementa l'assunzione di glucosio stimolando la sintesi di GLUT-4
- attiva la PDK4 che a sua volta reprime l'entrata del piruvato nel ciclo di Krebs (rallentando la glicolisi)
- stimola la beta-ossidazione spostando il carico metabolico verso l'utilizzo degli acidi grassi.

**Quindi la stimolazione di PGC-1 $\alpha$  determina un aumento della disponibilità di G6P per la sintesi di glicogeno.**

# Le alterazioni epigenetiche modulano l'azione di PGC-1α e contribuiscono alla regolamentazione del metabolismo



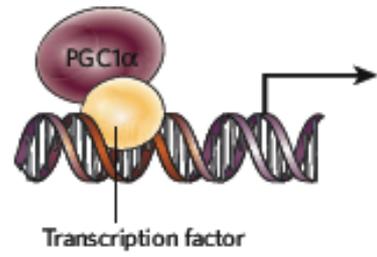
- È stato dimostrato che nei soggetti obesi si verifica una iper-metilazione del promotore PGC-1α.
- L'obesità e la diminuzione dei livelli della flavina adenina dinucleotide (FAD) portano ad una perdita di acetilazione dell'istone H3 e quindi ad una diminuzione dell'espressione genica di PGC-1α.
- L'esposizione a TNFalfa o FFA (acidi grassi liberi) porta ad una iper-metilazione del promotore PGC-1α in risposta all'attivazione della DNA metiltransferasi 3b (DNMT3b).



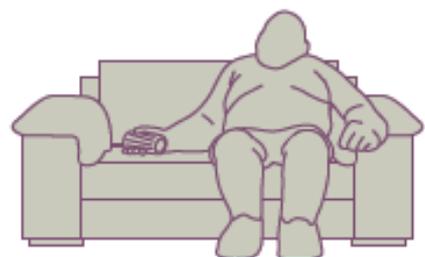
# Ruolo dell'esercizio fisico nella prevenzione e trattamento dell'obesità



Chronic exercise



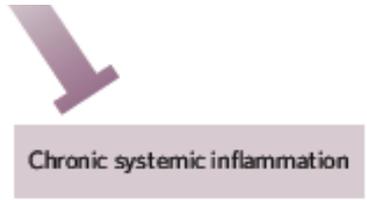
- Aumento della biogenesi mitocondriale
- Aumento della vascolarizzazione
- Stimolazione del metabolismo ossidativo
- Diminuzione dei metaboliti di derivazione lipidica
- Diminuzione dei ROS
- Diminuzione dei livelli di infiammazione sistemica



Sedentarietà e apporto eccessivo di nutrienti



Genotipo parsimonioso



Chronic systemic inflammation

Obesità