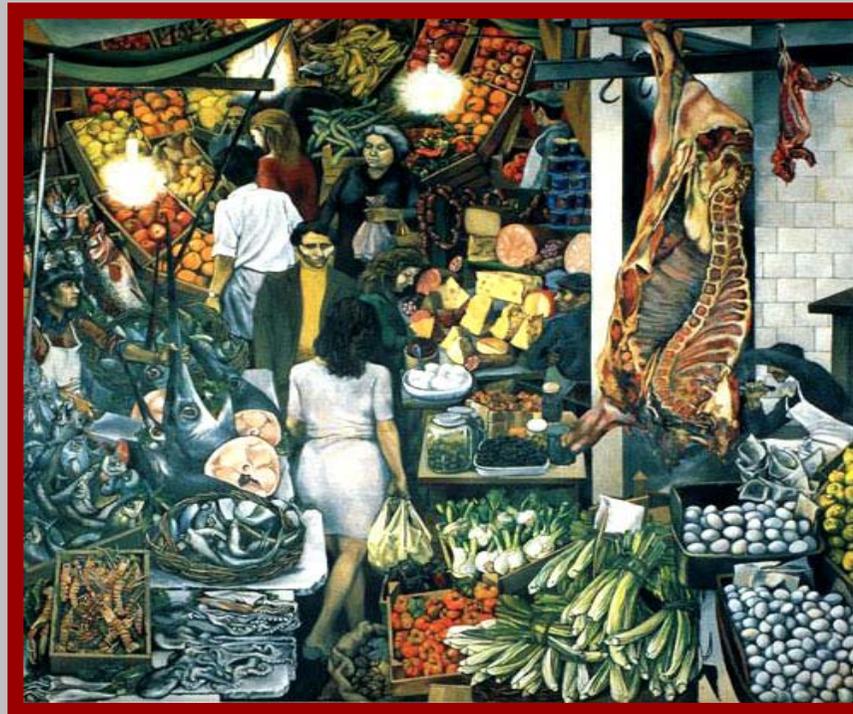


la bilancia energetica



Definizione di bilancia energetica

- Il primo principio della termodinamica sancisce l'equivalenza fra materia ed energia e si può tradurre in termini semplificati nell'asserzione che nulla si crea e nulla si distrugge (ma tutto si trasforma)
- Per bilancia energetica si intende la relazione fra energia introdotta con gli alimenti ed energia consumata
- Quando energia introdotta ed energia consumata sono equivalenti, allora non si ha aumento di peso corporeo

Fattori volontari nella bilancia energetica

Fattori volontari (e quindi modificabili) nella bilancia energetica sono:

- - l'assunzione di cibo**
- - l'attività fisica**

Cosa influenza l'assunzione di cibo e la spesa energetica

- 1 - l'assunzione di cibo è regolata a livello ipotalamico in modo da rispondere a segnali di **fame** e di **sazietà** con una rete di diversi mediatori chimici e nervosi
- 2 - la spesa energetica si divide in varie voci:
 - metabolismo basale
 - attività fisica
 - termogenesi (finalizzata al mantenimento della temperatura corporea)
 - attività dinamica specifica degli alimenti
 - termogenesi non collegata all'esercizio fisico
- 3 - la spesa energetica può subire variazioni dovute a:
 - cambiamenti di rendimento della catena respiratoria
 - cambiamenti di rendimento del lavoro fisico

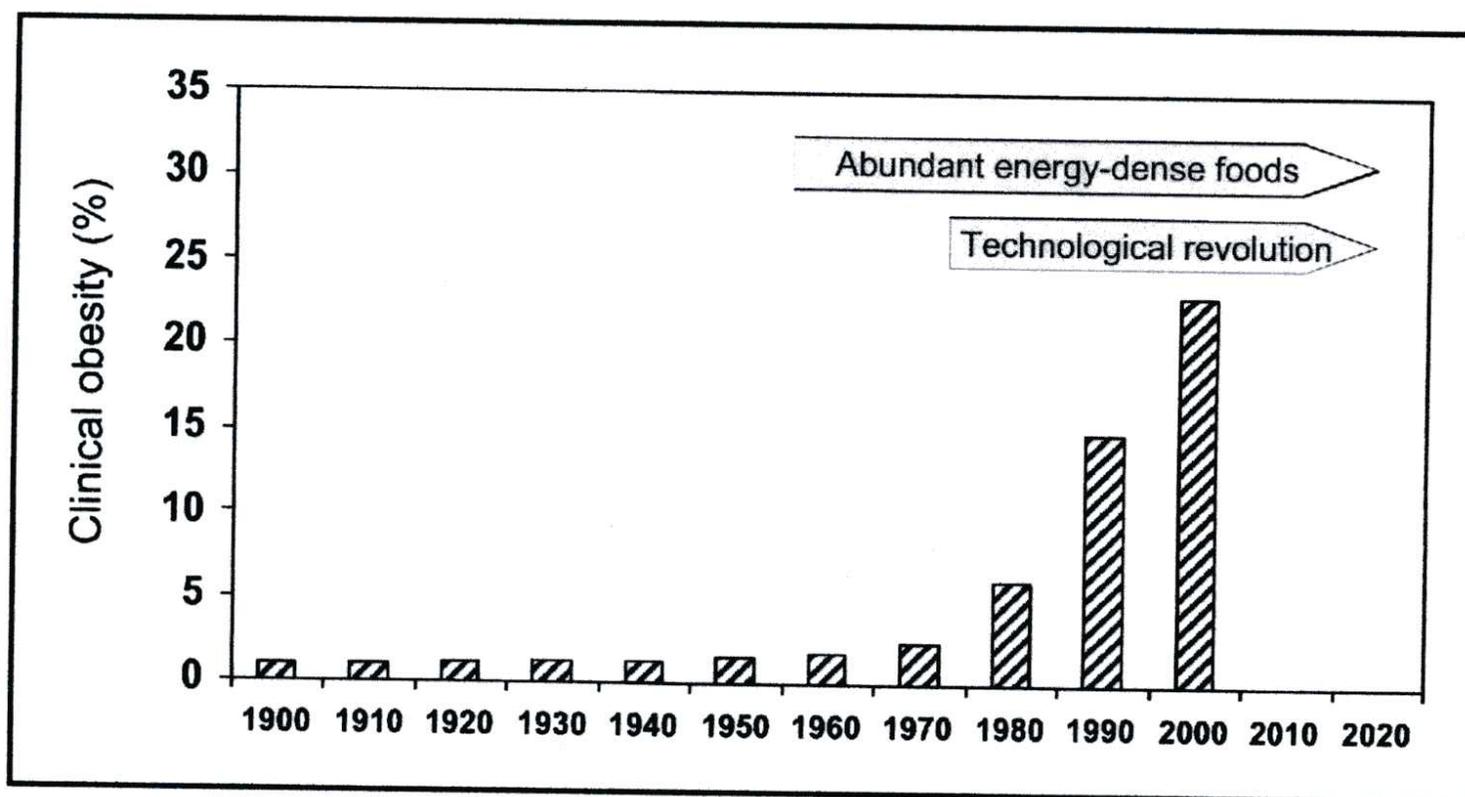
Fame e sazietà

- Fame e sazietà sono due sensazioni che sono il risultato dell' integrazione a livello corticale di diversi segnali di varia provenienza e che hanno il compito di regolare l'assunzione di cibo
- Il punto critico è che la pressione evolutiva ha reso più efficiente il meccanismo che fa capo alla sensazione di fame piuttosto che quello che presiede alla sensazione di sazietà
- Il rischio di non avere sufficienti calorie per sopravvivere è stato considerato più pericoloso del rischio di incorrere in handicap o patologie collegate al sovrappeso.

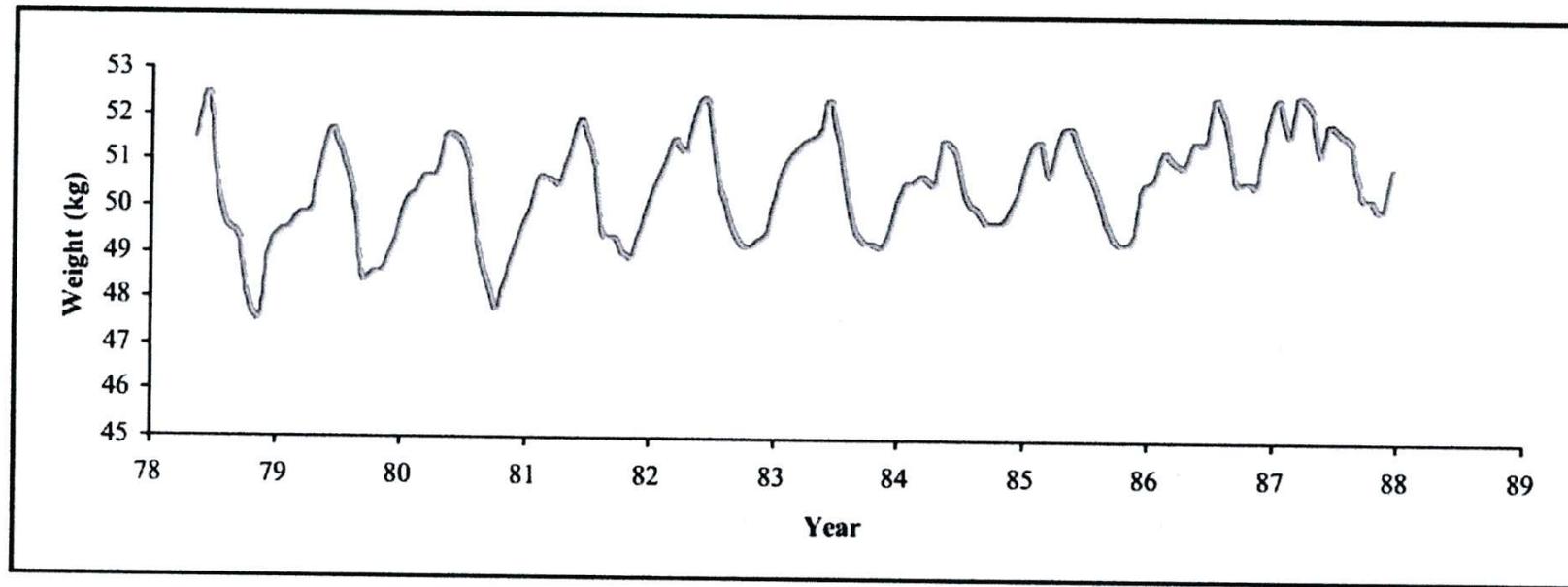
Bilancia energetica in animali in libertà

- E' stato osservato che nella maggior parte delle specie di mammiferi (come pure nell'uomo, se vive allo stato selvaggio), si tende ad avere una relazione diretta fra la quantità di cibo consumato (e quindi calorie introdotte) e la quantità di lavoro necessaria a procurarselo (e quindi calorie consumate)
- Nell'uomo civilizzato questo semplice rapporto è stato perso, mentre era ancora vero all'epoca dell'uomo cacciatore e dell'uomo agricoltore.
- In alcune civiltà rurali tuttora esistenti questo rapporto è ancora osservabile e una conseguenza è quella di variazioni notevoli di peso stagionali

Aumento dell'obesità nel secolo scorso



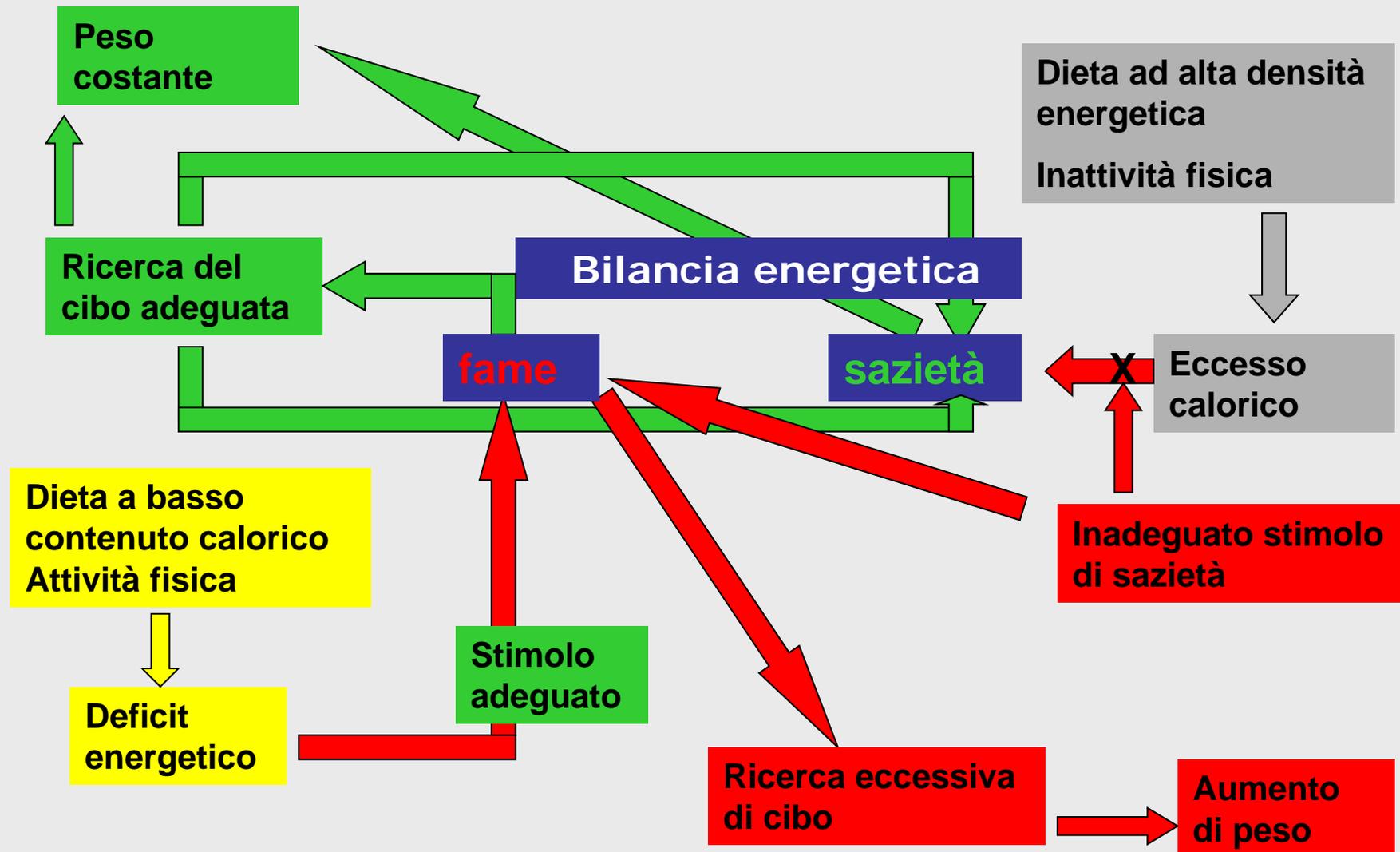
Oscillazioni di peso annuali in una comunità rurale



- Cicli annuali di perdita e recupero di peso in donne di una comunità rurale del Gambia.
- Le oscillazioni di peso dipendono dall'entità dei raccolti annuali

Da: A. Prentice and S. Jebb – Nutrition Reviews vol 2 n°7 S98-S104

Bilancia energetica – fame e sazietà



definizioni

- **Fame**
 - bisogno di qualsiasi cibo; non necessariamente piacevole.
- **Appetito**
 - desiderio* di un particolare cibo; piacevole.
- **Pienezza**
 - fine del bisogno di cibo
- **Sazietà**
 - mancanza di fame. Sensazione prolungata, determina l'intervallo fra un pasto e l'altro.

* *Mediato da fattori non energetici*

Controllo dell'assunzione di cibo

- **Il controllo dell'assunzione del cibo consiste in una complessa rete di segnali che raccolgono informazioni dalla periferia (tessuto adiposo, intestino, stomaco), vengono elaborati a livello ipotalamico e quindi integrati a livello corticale per tradursi in comportamenti di ricerca di cibo oppure di non assunzione di cibo.**

Schema del controllo dell'assunzione di cibo

Segnali periferici



Ipotalamo

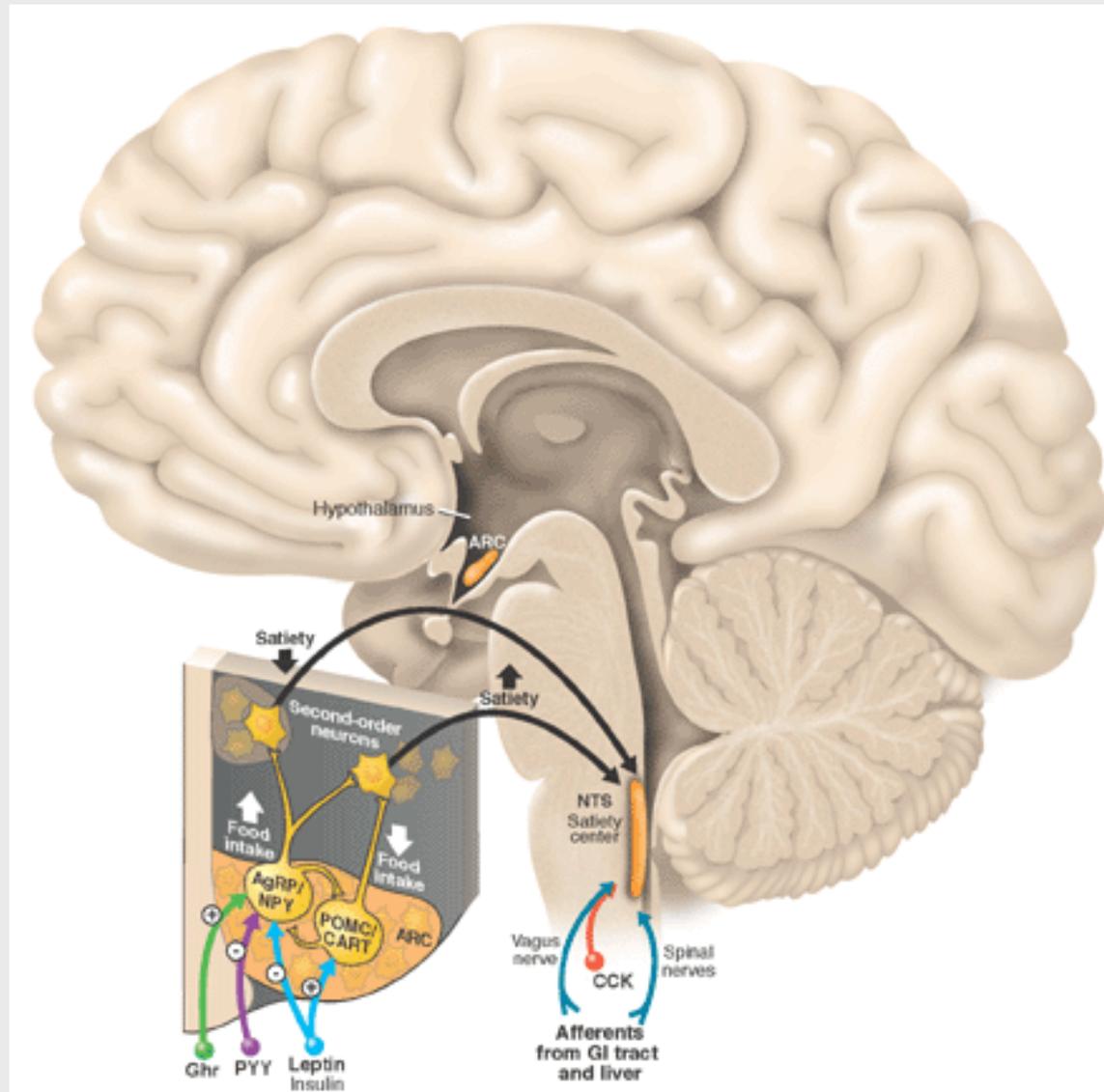


Corteccia cerebrale

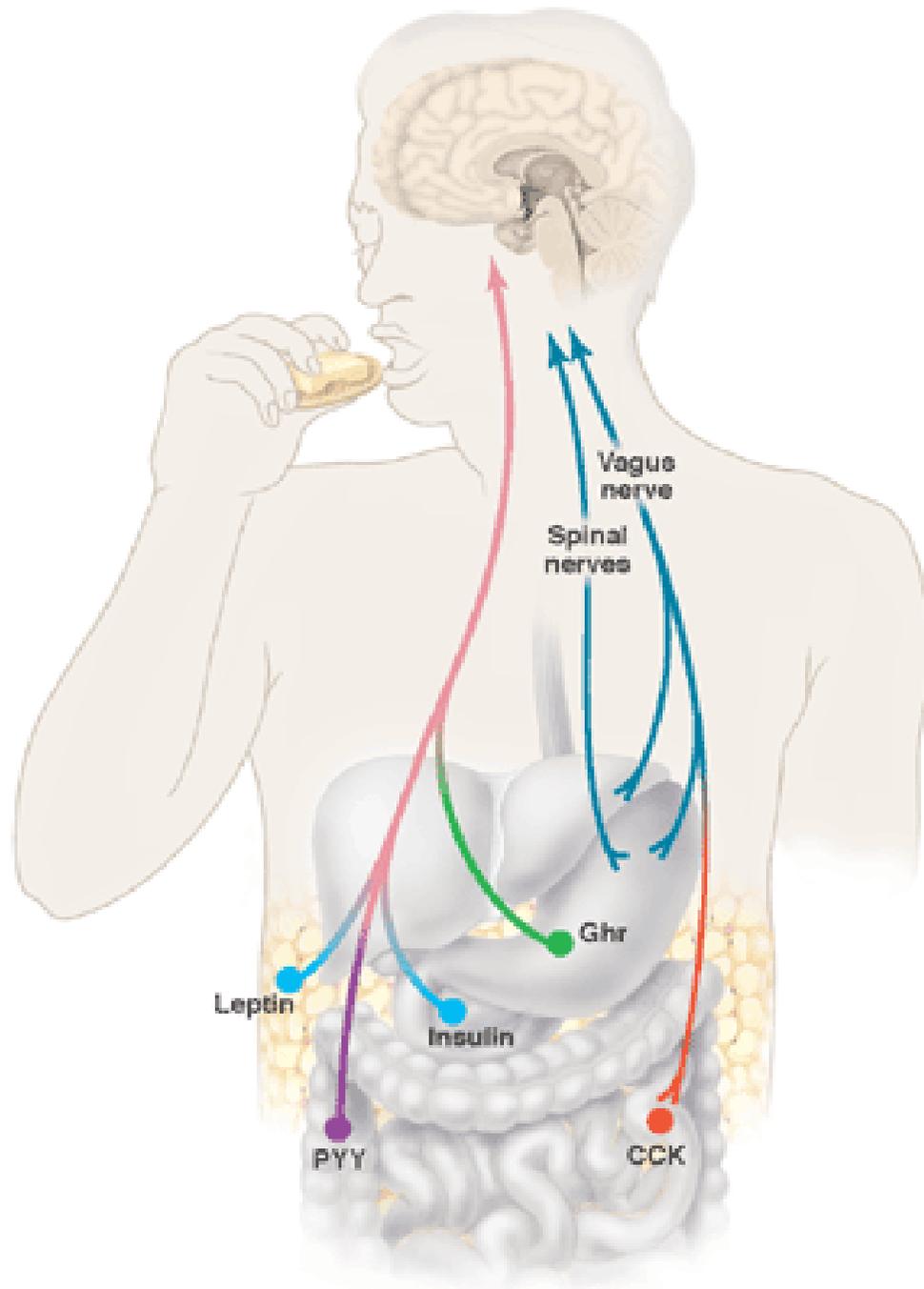


Comportamento di ricerca di cibo o astensione dal cibo

Controllo dell'assunzione di cibo



Da: J. Clin. Invest. 2000 106: 271-279.



**Segnali periferici
che afferiscono
al SNC e regolano
l'assunzione di
cibo**

Fattori umorali coinvolti nel controllo dell'alimentazione

- **Ormoni**
- **Neuropeptidi**
- **Citochine**
- **Nutrienti ematici**
- **Neurotrasmettitori**

Fattori umorali coinvolti nel controllo dell'alimentazione

- **Ormoni**

- Glucocorticoidi
- Aldosterone
- Estrogeni
- Insulina
- Colecistochinina
- PYY
- Grelina

- **Citochine**

- Leptina
- Resistina
- Adiponectina
- IL-6
- TNF-alfa

- **Neuropeptidi**

- Neuropeptide Y
- Grelina
- Galanina
- Opioidi
- Endocannabinoidi
- GHRH
- CRH
- MCH Melanin Concentrating Hormone
- Orexina
- CART cocaine -amphetamine-regulated-transcript
- AGRP Agouti related protein
- POMC Pro-opiomelanocortina

Nutrienti e neurotrasmettitori che intervengono nella regolazione dell'alimentazione

- **Nutrienti**

- Glucosio
- Acidi grassi
- Aminoacidi
- Lattato
- Corpi chetonici

- **Neurotrasmettitori**

- Dopamina
- Noradrenalina
- Serotonina
- GABA
- NO

Segnali oressigeni

- **NPY (Neuropeptide Y)**
- **MCH (Melanin Concentrating Hormone)**
- **Endocannabinoidi**
- **Oppioidi endogeni**
 - β -Endorfine
 - Dinorfine
 - Encefaline
- **Grelina**

NPY (Neuropeptide Y)

- E' sintetizzato prevalentemente nel nucleo arcuato dell'ipotalamo
- E' il più importante attivatore di consumo di cibo; risponde sia al digiuno che alla restrizione calorica
- Stimola la produzione di altri segnali oressigeni, quali le β -endorfine
- E' co-espresso con AgRP (Agouti related protein: la sua overespressione è causa di obesità – antagonista della melanocortina)
- La somministrazione intracranica di NPY determina uno stato di obesità

MCH (*Melanin Concentrating Hormone*) *Endocannabinoidi*

• MCH

- E' sintetizzato nell'ipotalamo laterale
- Proietta afferenze a molte aree ipotalamiche
- Attiva il consumo di cibo, rispondendo al digiuno, indipendentemente dal NPY
- La sua azione è potenziata dal NPY e dagli Endocannabinoidi

• Endocannabinoidi

- Sono prodotti in molte aree del SNC, dove i suoi recettori (specie CB-1) sono ubiquitari
- I CB-1 sono attivati da numerosi neuropeptidi, specie NPY e β -Endorfine
- Facilitano il consumo di cibo, rispondendo al digiuno, indipendentemente dal NPY
- La loro azione è potenziata dal NPY e dalle β -Endorfine ed inibita dalla leptina

Gli endocannabinoidi sembrano avere un ruolo nei processi che amplificano la motivazione al consumo di cibi palatabili, aumentando gradualmente nell'intervallo tra i pasti, sino a raggiungere un livello critico quando scatta la necessità di cibo.

Oppioidi endogeni (β -Endorfine)

Sono prodotti in molte regioni cerebrali, ma soprattutto nel PVN

Proiettano afferenze a molte aree ipotalamiche e alla corteccia

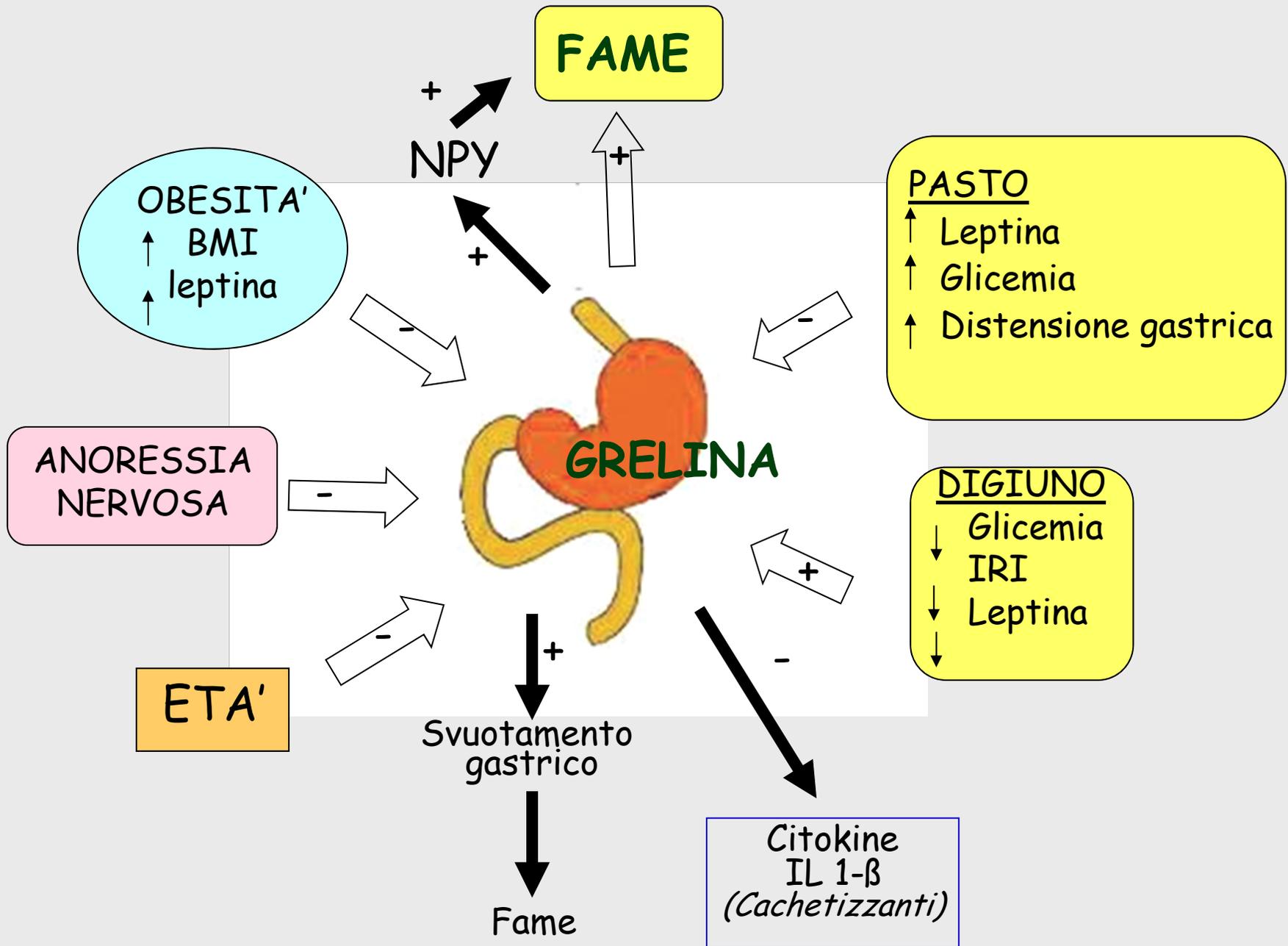
Facilitano il consumo di cibo, rispondendo al digiuno, su stimolo del NPY e dell'AgRP

La loro azione potenzia quella degli Endocannabinoidi

Sono state però recentemente trovate delle endorfine che hanno una probabile azione opposta (cioè anoressizzante)

Grelina

- La grelina è una proteina prodotta dallo stomaco
- E' un potente segnalatore di fame
- I suoi effetti sono in parte mediati dal NPY
- Tende anche a far diminuire il dispendio calorico (riducendo l'attività fisica)



SEGNALI ANORESSIGENI

Leptina

Insulina

Peptide YY (PYY)

CCK (Colecistochinina)

CART (cocaine -amphetamine-regulated-transcript)

Pro-opiomelancortina (POMC)

α -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone)

Corticotropin Releasing Hormone (CRH)

Urocortina

Leptina

- Già più di 40 anni fa un biochimico di fama, Kennedy, aveva formulato l'ipotesi del lipostato, cioè di un sistema di regolazione dell'accumulo di grasso nel tessuto adiposo
- Da qui è iniziata la ricerca di un gene e della relativa proteina che svolgesse questa funzione
- Jeffrey Friedman dell'Università Rockefeller di New York nel 1991 ha identificato per primo tale proteina e l'ha denominata leptina (dalla radice greca *leptos* che significa magro).
- Il gene è stato denominato *ob* e ratti privi di *ob* diventano obesi.
- Nell'uomo però le relazioni fra obesità e gene *ob* sono più complesse e il fenomeno più probabile che si instaura è uno stato di RESISTENZA alla leptina, così come avviene per l'insulina nel diabete di tipo II.

Leptina

- E' considerata una citochina
- Espressa a livello del tessuto adiposo e di altri tessuti
- I livelli circolanti di leptina sono associati all'entità della massa adiposa,
- aumentano dopo il pasto e si riducono nel digiuno prolungato

Leptina e NPY

- I neuroni neuropeptidergici del nucleo arcuato ipotalamico producono il peptide NPY che controlla il bilancio energetico, in parte stimolando l'assunzione di cibo e in parte inibendo la termogenesi.
- La leptina diminuisce la sintesi, la produzione ed il rilascio del NPY negli animali normali.
- La diminuzione di NPY fa diminuire l'assunzione di cibo.

*Caratteristiche fenotipiche di ratti normali (OB/OB),
obesi (ob/ob), ed obesi NPY -/-*



OB/OB

ob/ob

ob/ob NPY -/-

Fattori che regolano la secrezione di leptina

• Stimolanti

- Massa adiposa
- Dimensione adipociti
- Iperalimentazione
- Insulina
- Acidi grassi
- Glucocorticoidi
- $\text{TNF}\alpha$ -IL1

• Inibenti

- Digiuno
- Freddo
- Esercizio fisico intenso
(ma in relazione alla diminuzione della massa grassa)
- Androgeni
- Iper tono simpatico
- Catecolamine
- Ormone della crescita

Leptina e set point del peso corporeo

- La leptina correla con la quantità di grasso corporeo e informa l'encefalo di quanto grasso l'organismo abbia accumulato. Questo standard interno o set point o "lipostato" o "leptinostato" è localizzato a livello ipotalamico.
- Non è ancora noto esattamente come il set point confronti l'effettiva quantità di grasso corporeo con lo standard interno e quindi prenda le misure per riportare il peso corporeo al suo valore iniziale.
- E' chiaro comunque che non è solo un circuito chiuso. Il set point può essere alterato da fattori genetici e ambientali. L'ambiente include variabili come la dieta, l'attività fisica o la sua mancanza, lo stress della vita quotidiana, tutti fattori che tendono ad alterare il peso corporeo e a spostare il set point verso l'alto o verso il basso.
- L'obesità è un esempio di set point deviato verso l'alto, mentre alcuni disturbi del comportamento alimentare, come l'anoressia nervosa, sono esempi di set point spostato verso il basso

Resistenza alla leptina

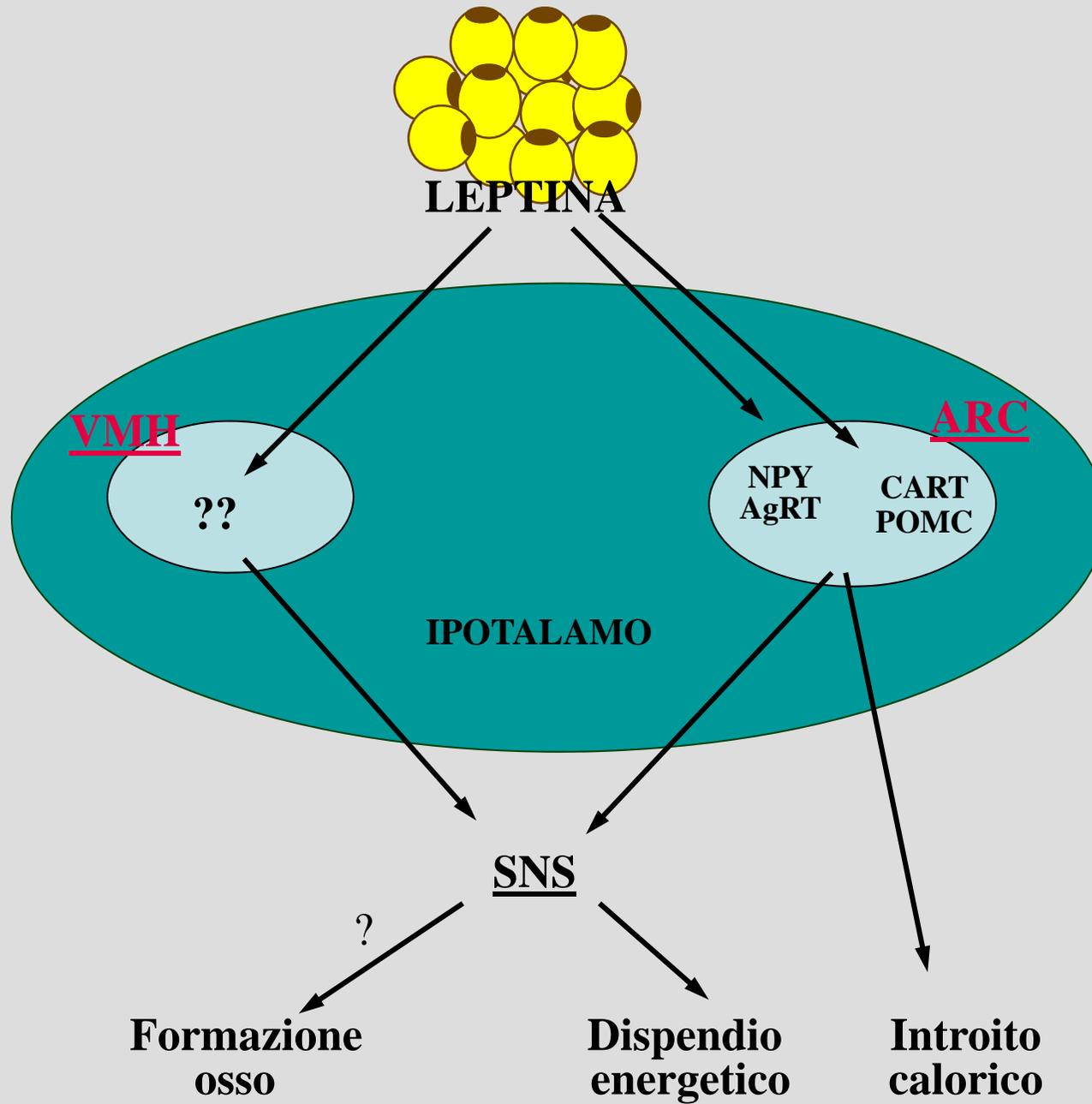
- Nei soggetti obesi la leptina non è diminuita ma perde efficacia
- Sono i recettori ipotalamici per la leptina che perdono la sensibilità e quindi sviluppano una resistenza alla leptina come segnale
- I livelli di leptina d'altra parte diminuiscono con la perdita di massa grassa e questa variazione ha dimostrato di essere un segnale più efficace dell'aumento.
- Quindi mentre livelli elevati di leptina che dovrebbero indurre un comportamento di astinenza dal cibo possono essere vanificati da uno stato di "leptino-resistenza", livelli diminuiti di leptina segnalano efficacemente che occorre mettere in atto un comportamento di ricerca del cibo.

Altre azioni della leptina

- Il sistema di controllo della bilancia energetica e quindi del peso corporeo è quindi più sensibile alla perdita di peso che al suo aumento.
- Inoltre il digiuno o la carente disponibilità di cibo si accompagnano a diverse modificazioni dello stato neuroendocrino, che comprendono, fra l'altro:
 - riduzione dei livelli dell'ormone tiroideo
 - l'attivazione dell'asse ipofisi- surrene (stato di stress)
- Queste modificazioni sono prevenute o attenuate dopo l'assunzione di cibo, quando i livelli di leptina sono ristabiliti. La dose di leptina richiesta per tali azioni neuroendocrine è minore rispetto a quella che induce perdita di peso.

Altre azioni della leptina

- Riduce l'introito di cibo
- Aumenta il dispendio energetico
- Regola l'attività tiroidea
- Facilita l'ematopoiesi
- Regola il sistema riproduttivo e immunologico
- Regola la formazione dell'osso



SEROTONINA

- Agonisti del sistema serotoninergico inducono un'immediata e rilevante diminuzione dell'assunzione di cibo.
- Antagonisti serotoninergici invece ne causano un aumento.
- La serotonina sopprime l'assunzione di cibo interagendo soprattutto con un particolare tipo di recettori post-sinaptici concentrati nel nucleo ipotalamico mediale.

Effetti di serotonina e adrenalina sulla scelta del cibo

- La serotonina ha effetto sul tipo di cibo da assumere, riducendo la percentuale di carboidrati rispetto alle proteine
- Effetto diametralmente opposto mostra la stimolazione alfa₂-adrenergica.

Serotonina e insulina

- La protratta introduzione di glucidi ad alto indice glicemico crea insulino-resistenza, situazione che porta al diabete di tipo II e più in generale a un quadro dismetabolico indicato con il nome di "sindrome X"
- Fra le varie conseguenze si ha anche un'ossessivo bisogno di introdurre zuccheri (carbohydrate craving), dovuto a un transitorio aumento di serotonina, determinato proprio dall'insulina, che migliora lo stato dell'umore

Serotonina e insulina

Assunzione di
carboidrati con
alto IG



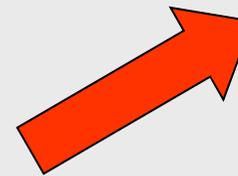
Risposta insulinica



Aumento transitorio
della serotonina



Stato di
benessere



Carbohydrate
craving



Insulino
resistenza



Aumento di
peso

Serotonina e insulina

- Serotonina e insulina sono legate fra loro anche in modo opposto, nel senso che la serotonina è in grado di promuovere il rilascio di insulina
- La serotonina aumenta nelle ore notturne
- La conseguenza è che un pasto abbondante la sera aumenterà ancor più il rilascio di insulina e promuoverà il deposito di grassi nel tessuto adiposo

Insulina e serotonina

Pasto abbondante
serale



Insulina ↑



serotonina ↑



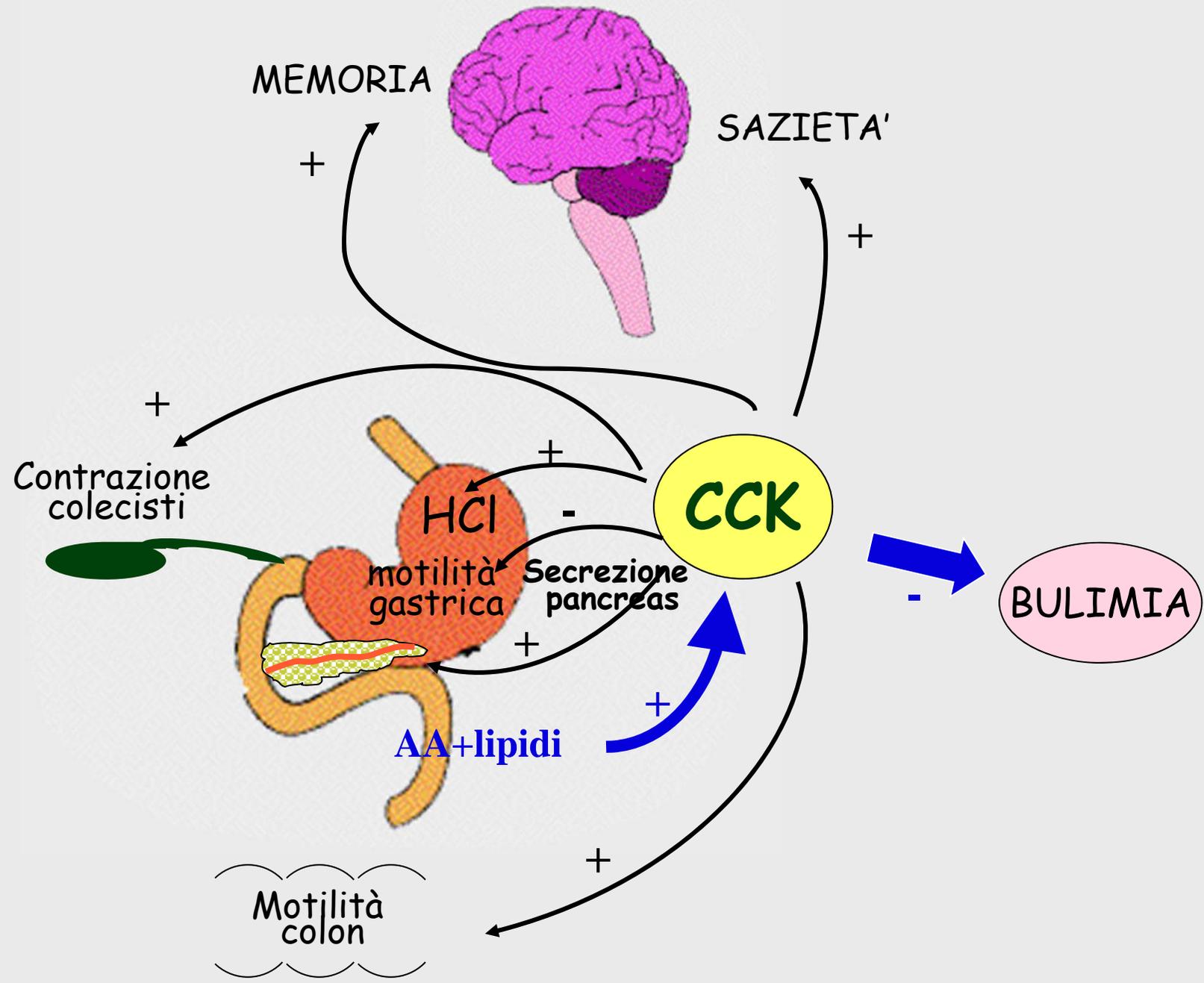
Ottimizzazione delle scorte
lipidiche

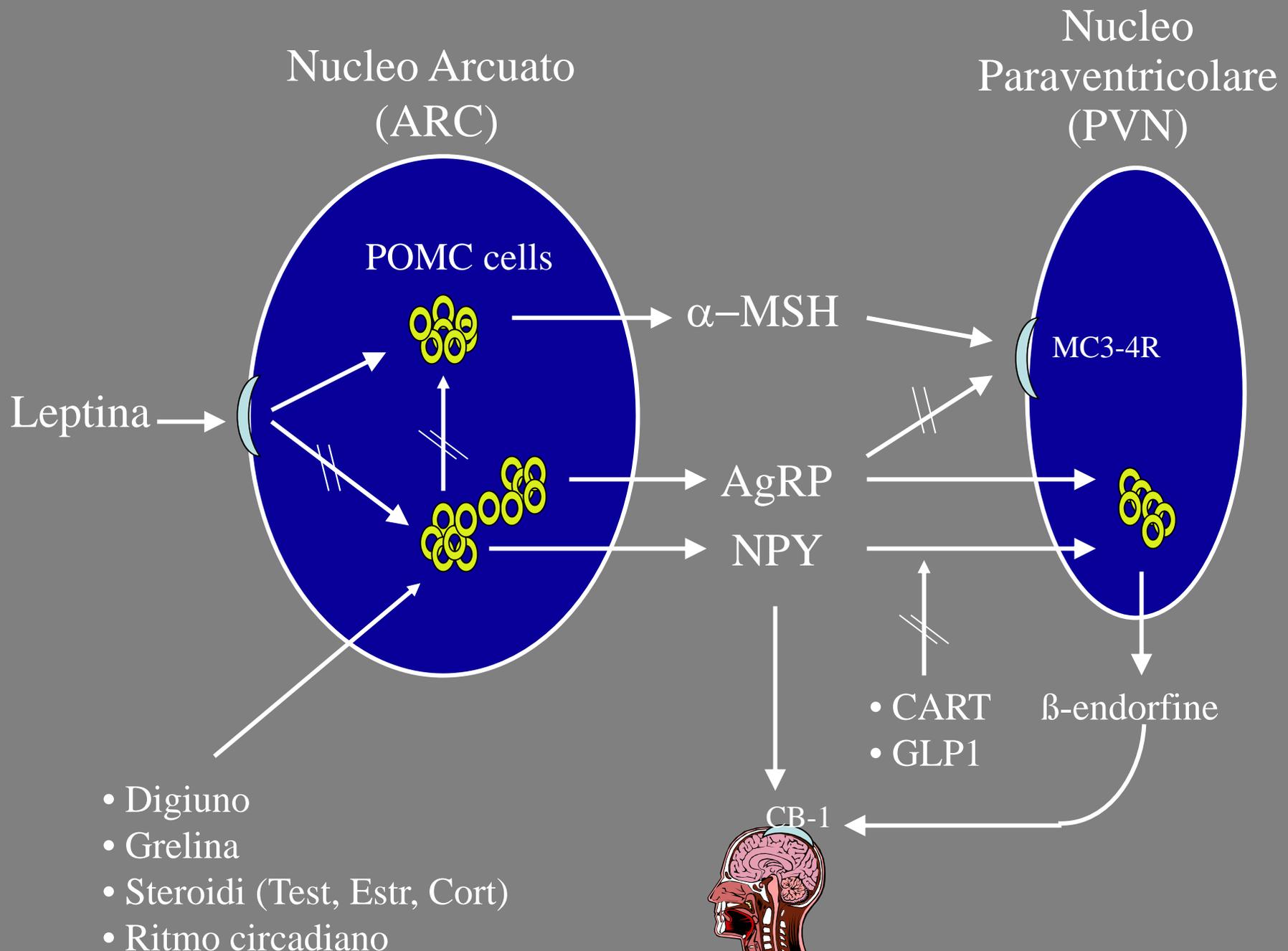
Leptina, grelina e sonno

- **Anche il sonno è capace di far variare il livello delle molecole segnale che controllano la bilancia energetica**
- **Soggetti costretti a dormire solo 4 ore per due giorni di seguito hanno avuto una sensibile riduzione di leptina e un aumento del 28% della grelina, che regola la fame in senso positivo**
- **Quindi in chi dorme troppo poco aumenta la fame e diminuisce il senso di sazietà**

Colecistochinina (CCK)

- Prodotta dall'intestino tenue
- Attiva i segnali di sazietà (forse inibendo la produzione di β -endorfine)
- Riduce la motilità gastrica
- Attiva la contrazione della colecisti
- Attiva la secrezione pancreatica
- Aumenta la motilità del colon
- Favorisce la memoria (del cibo?)





- Digiuno
- Grelina
- Steroidi (Test, Estr, Cort)
- Ritmo circadiano

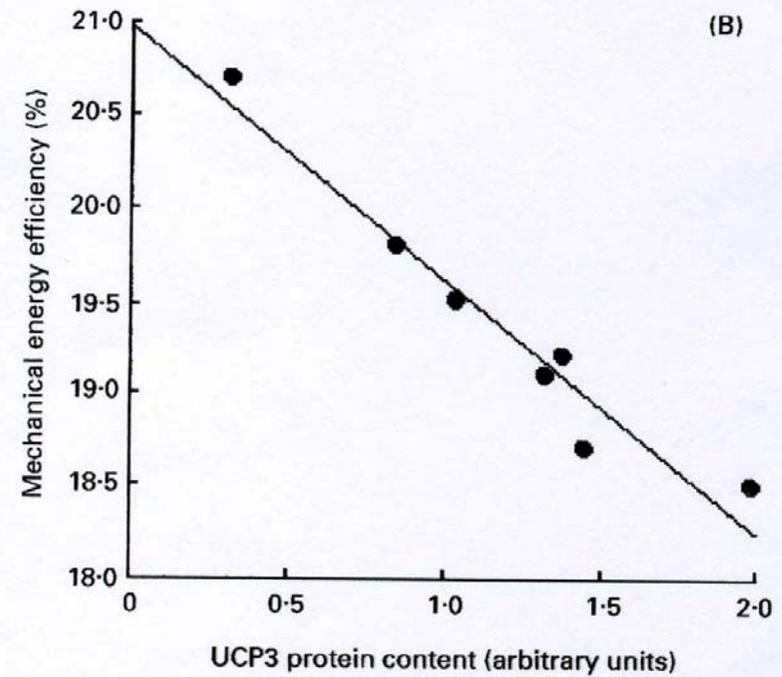
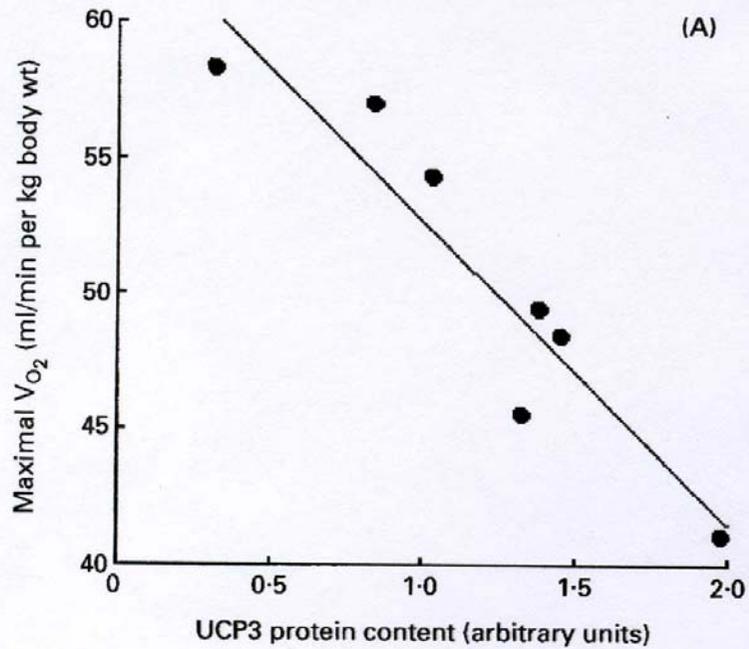
Ormoni tiroidei e metabolismo

- E' noto che gli ormoni tiroidei influenzano il metabolismo aumentandolo
- Il meccanismo è un parziale disaccoppiamento della catena respiratoria
- Variazioni degli ormoni tiroidei impongono quindi variazioni del consumo calorico

Proteine disaccoppianti

- Sono state scoperte e studiate proteine disaccoppianti che in certe situazioni, come nel grasso bruno, finalizzano la catena respiratoria alla produzione di calore
- Una di queste proteine, la UCP3 è presente a livello muscolare
- L'attività fisica protratta (endurance) tende a far diminuire la UCP3 (down regulation) e a far aumentare l'efficienza energetica del lavoro muscolare
- Al contrario l'attività fisica molto intensa porta all'aumento della UCP3

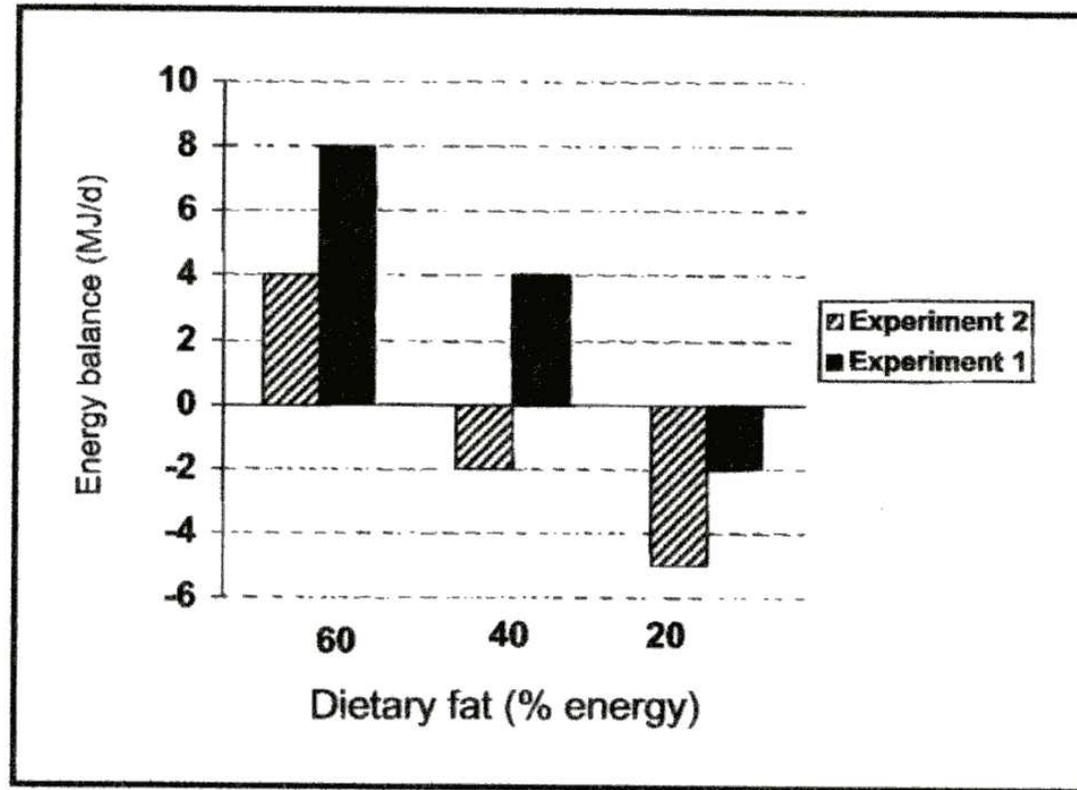
UCP3 e esercizio fisico



Dispendio calorico dovuto ad attività non sportive

- Recentemente è stato introdotto il concetto di una quota di dispendio calorico differenziata da quella dovuta all'esercizio fisico propriamente detto
- E' la quota di calorie spese in tutte le attività giornaliere che esulano dalla sedentarietà
- La ragione di questa precisazione sta nel fatto che si è trovata una correlazione positiva fra persone "naturalmente attive" e mantenimento del peso corporeo mentre al contrario, persone "pigre" sarebbero più inclini all'accumulo di peso

Effetto di un diverso contenuto lipidico nella dieta



- Esperimento 1: su individui con limitata attività fisica
- Esperimento 2: su individui con normale attività fisica

Efficacia/inefficacia dei segnali di fame/sazietà

- I risultati mostrati nella figura precedente dimostrano che gli individui che praticano una adeguata attività fisica sono meno soggetti all'aumento di peso rispetto ad individui totalmente sedentari
- Quindi l'ipotesi più probabile è che gli individui attivi abbiano un sistema efficace di segnalazione della fame, mentre quelli inattivi avrebbero un inefficiente sistema di segnalazione della sazietà

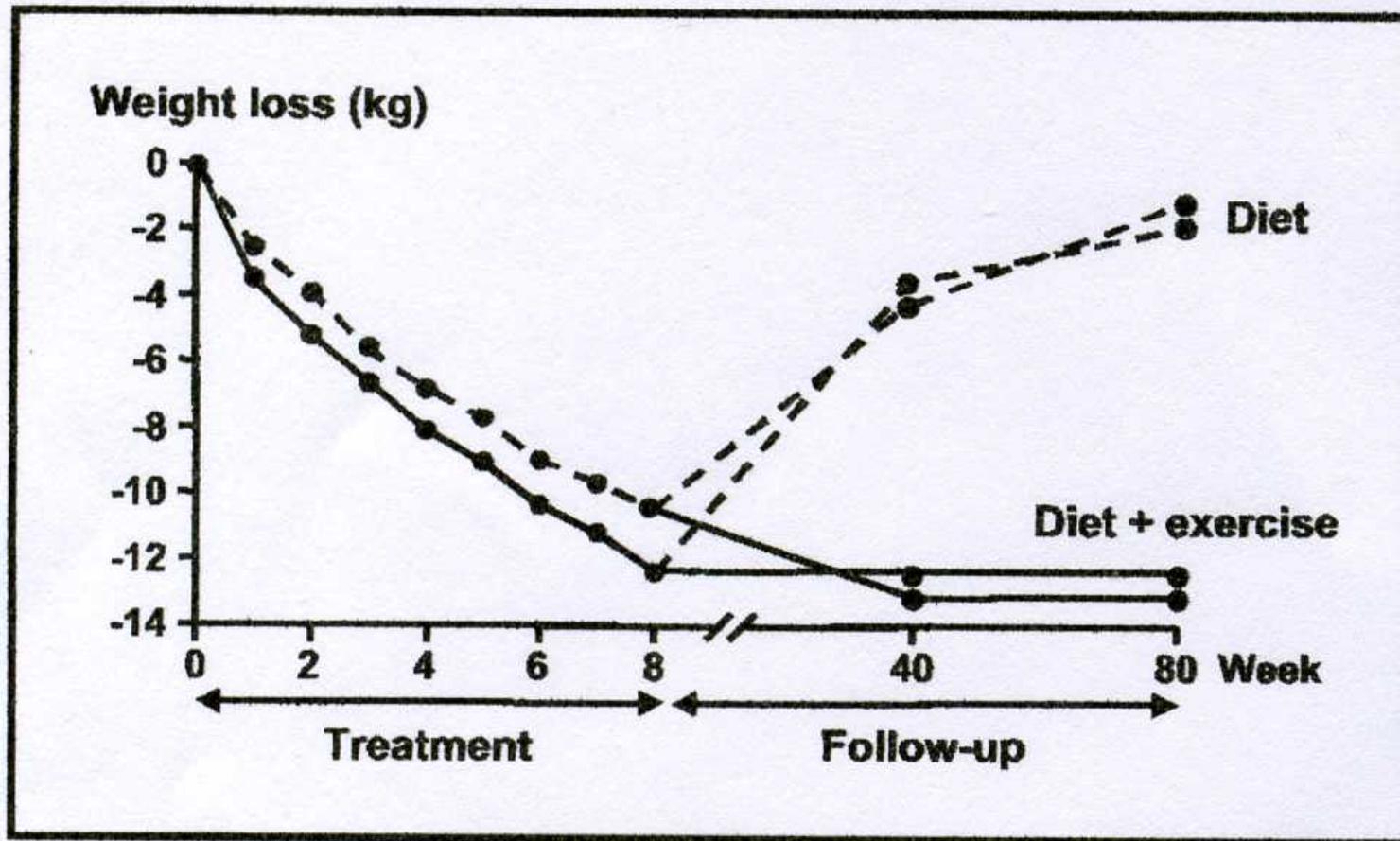
Metabolismo basale negli sportivi

- Una delle ragioni che inducevano a consigliare l'attività fisica regolare per il mantenimento del peso corporeo era l'ipotesi che questa regolasse nel senso dell'aumento il metabolismo basale
- Studi approfonditi hanno però smentito questo assunto, nel senso che il maggior dispendio calorico osservato in chi fa regolare pratica sportiva è dovuto al debito di ossigeno e calorico in genere che si contrae quando si fa esercizio fisico
- In ogni caso le calorie consumate da uno sportivo sono più elevate nel periodo successivo al termine della pratica dell'attività fisica

Attività fisica e perdita di peso corporeo

- L'attività fisica comporta un dispendio calorico maggiore che si può esprimere come multiplo del MB
- In generale un programma di perdita di peso consistente non può basarsi unicamente sull'attività fisica e deve essere accompagnato da una regime di restrizione calorica
- Quello che è certo è che l'attività fisica protratta oltre il raggiungimento della perdita di peso voluta, impedisce nella maggior parte dei casi il recupero del peso iniziale
- Questo significa che permette di fissare in modo corretto il nuovo set-point nel controllo della bilancia energetica in modo da evitare gli scostamenti dal nuovo peso raggiunto (mentre viceversa in chi non pratica attività sportiva, è come se il set-point fosse rimasto al peso iniziale, cui si ritiene inesorabilmente)

Effetto della dieta e della dieta + esercizio fisico nel mantenimento della perdita di peso



Conclusioni 1

- La bilancia energetica è un delicato meccanismo preposto al mantenimento del peso corporeo e alla regolazione della spesa energetica
- E' costituito da una rete di segnali per lo più umorali ma anche nervosi che hanno lo scopo di bilanciare l'introduzione di calorie alimentari con il fabbisogno energetico

Conclusioni 2

- La pressione evolutiva ha reso il sistema molto più sensibile ai segnali di carenza energetica, che vengono tradotti in senso di fame e quindi di ricerca del cibo
- Al contrario i segnali di abbondanza delle scorte energetiche sono più vulnerabili nella loro efficacia e in genere il sistema riconosce meglio le variazioni in diminuzione dei segnali di abbondanza, traducendoli quindi nel loro opposto, cioè in segnali di fame

Conclusioni 3

- La disponibilità di cibi ad alta densità calorica e l'inattività fisica, uniti a ragioni ambientali e psicologiche, fanno sì che il sistema della bilancia energetica si stari verso l'alto e produca un aumento di peso
- Questo spiega a livello di popolazione (almeno in quelle occidentali) l'aumento dei casi di obesità

Conclusioni 4

- Lo studio della rete dei segnali oressizzanti e anoressizzanti è particolarmente vivace in questi tempi e mira ad intervenire se possibile farmacologicamente per la cura del sovrappeso grave e dell'obesità
- In questo quadro la prevenzione si può fare con una corretta alimentazione che tenga conto della conoscenza di alcuni dei fenomeni osservati e con la raccomandazione di un certo livello di attività fisica che ha dimostrato di essere capace di mantenere la perdita di peso ottenuta con la dieta e di mantenere più efficiente il sistema di regolazione della bilancia energetica