



Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina

**Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'Attività Motoria
Preventiva e Adattata**

TESI DI LAUREA

**OBESITÀ ED ESERCIZIO: GLI EFFETTI
ACUTI SUL TESSUTO ADIPOSO**

Relatore: Prof. DANIEL NEUNHAEUSERER

Correlatore: ALBERTO LIVIO

Laureando: RICCARDO CICUTO

Matricola N. 1238155

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

1. Abstract	Pag. 3
2. Introduzione	Pag. 5
2.1. Definizione di obesità	Pag. 5
2.2. Quadro epidemiologico	Pag. 6
2.3. Obesità e tessuto adiposo	Pag. 6
2.4. Obesità ed esercizio fisico	Pag. 9
3. Ricerca e metodi	Pag. 11
3.1. Obiettivo della ricerca	Pag. 11
3.2. Disegno di studio e strategie di ricerca	Pag. 11
3.3. Criteri di inclusione ed esclusione	Pag. 12
4. Risultati	Pag. 13
4.1. La lipolisi durante l'esercizio fisico	Pag. 20
4.2. L'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio fisico	Pag. 21
4.3. Effetti acuti dell'esercizio sullo stato infiammatorio	Pag. 23
4.4. L'azione dei tessuti molli durante l'esercizio	Pag. 23
4.5. Gli effetti cronici dell'esercizio sul tessuto adiposo	Pag. 24
5. Discussione	Pag. 27
5.1. Aspetti molecolari	Pag. 27
5.2. Implicazioni cliniche	Pag. 31
5.3. Informazioni utili per la prescrizione di esercizio	Pag. 35
5.4. Limitazioni e prospettive	Pag. 36
5.5. Take home messages	Pag. 38
6. Conclusioni	Pag. 39
7. Bibliografia	Pag. 40

CAPITOLO 1: ABSTRACT

Background: La crescente prevalenza dell'obesità rappresenta un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo. L'esercizio fisico è considerato un approccio fondamentale al trattamento dell'obesità. L'impatto a lungo termine dell'esercizio è ben esplicito dalla letteratura, tuttavia risulta meno chiaro ciò che accade durante un periodo acuto di esercizio nei pazienti con obesità, in particolar modo per quanto riguarda il tessuto adiposo.

Scopo dello studio: Questa revisione della letteratura ha lo scopo fornire una panoramica completa delle conoscenze attuali relative alle risposte fisiopatologiche acute che si manifestano nel tessuto adiposo in soggetti con obesità durante una seduta di esercizio fisico.

Materiali e metodi: il database utilizzato è stato Pubmed. Sono stati selezionati articoli che valutavano le risposte fisiologiche indotte dall'esercizio nel tessuto adiposo, in accordo con i criteri di inclusione ed esclusione. I partecipanti dovevano avere un'età compresa tra 18 e 70 anni, e rispettare i criteri per essere considerati obesi, e quindi avere in $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Risultati: la ricerca ha riportato 536 articoli, ma solo 21 hanno rispettato i criteri di inclusione. L'aumento dei depositi di tessuto adiposo dato dall'obesità porta ad una disfunzione del tessuto adiposo stesso, che altera le risposte fisiologiche date dall'esercizio. Dalla ricerca è emerso che la lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo (SCAT) indotta dall'esercizio è alterata nei soggetti obesi, tuttavia i meccanismi alla base di questo fenomeno sembrano variare in base all'intensità e alla tipologia dell'esercizio; inoltre, nonostante la capacità ossidativa degli acidi grassi totale venga mantenuta, si ha un aumento nel contributo degli acidi grassi non plasmatici derivanti dai depositi ectopici intramuscolari. Un protocollo di esercizio sembra portare a dei benefici a lungo termine, in particolar modo migliorando l'ossidazione dei grassi plasmatici.

Conclusioni: I soggetti con obesità presentano una lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo alterata. Questo porta ad un minor contributo dell'ossidazione degli acidi grassi plasmatici derivanti dai trigliceridi del tessuto adiposo, che viene compensato con l'ossidazione degli acidi grassi di derivazione intramuscolare. La ridotta capacità nell'utilizzare gli acidi grassi derivati dal tessuto adiposo limita la riduzione dell'adiposità data dall'esercizio fisico; tuttavia anche l'ossidazione degli acidi grassi non plasmatici ha dei benefici: infatti, riducendo i depositi intramuscolari, si ha un miglioramento nella sensibilità insulinica periferica.

Background: The rising prevalence of obesity represents an important public health issue worldwide. Physical exercise is considered a fundamental treatment approach of obesity. Although the long-term impact of exercise is well studied, less clear is what happens during an acute bout of exercise in patients with obesity, particularly regarding the adipose tissue.

Objective: The aim of the present literature review is to provide a comprehensive overview of the current knowledge related to acute exercise-induced responses that occur in the adipose tissue in patients with obesity.

Materials and methods: Pubmed was selected as database for this systematic literature search. Articles that assessed the exercise-induced pathophysiological responses in adipose tissue in patients with obesity, were selected according to established inclusion and exclusion criteria. Participants had to be between 18 and 70 years old and had to meet the criteria to be considered obese, and therefore have a BMI ≥ 30 kg/m².

Results: 536 articles were selected, while 21 met the inclusion criteria. Weight gain leads to a dysfunction of the adipose tissue, which alters the physiological responses during exercise. As a matter of fact, exercise-induced lipolysis of the subcutaneous adipose tissue (SCAT) is blunted in obesity. However, the mechanisms that lead to this alteration seem to change according to the intensity and type of exercise. Furthermore, despite the total capacity of fat oxidation is maintained, there is an increase in the contribution of non-plasma fatty acids from intramuscular ectopic deposits. An exercise protocol seems to lead to long-term benefits, especially on plasma fat oxidation.

Conclusions: Subjects with obesity have blunted lipolysis of the subcutaneous adipose tissue. This leads to a lower contribution from the oxidation of plasma fatty acids from the adipose tissue, which is compensated by the oxidation of fatty acids from intramuscular deposits. The reduced ability to use fatty acids derived from adipose tissue limits the reduction of adiposity induced by exercise; however, the oxidation of non-plasma fatty acids also has benefits: in fact, by reducing intramuscular deposits, there is an improvement in peripheral insulin sensitivity.

CAPITOLO 2: INTRODUZIONE

2.1 Definizione di obesità

L'Organizzazione Mondiale della Sanità descrive l'obesità come una condizione caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso corporeo, che può determinare gravi danni alla salute.

Tale condizione è causata nella maggior parte dei casi da stili di vita scorretti: da una parte, un'alimentazione scorretta ipercalorica e dall'altra un ridotto dispendio energetico legato all'inattività fisica (World Health Organization, 2013). Alla luce di questo, l'obesità viene considerata quindi come una condizione legata prevalentemente allo stile di vita e di conseguenza ampiamente prevenibile.

L'Istituto Superiore di Sanità definisce l'obesità come un uno dei principali problemi di salute pubblica nel mondo, affermando che tale condizione potrebbe portare a problemi sanitari molto gravi nei prossimi anni.

Infatti, l'obesità è un fattore di rischio comune per molte patologie croniche, come ipertensione, dislipidemia, diabete di tipo 2, coronaropatia, infarto, malattie della cistifellea, artrosi, sindrome da apnea notturna, problemi respiratori e cancro. L'obesità viene associata anche a condizioni cliniche come ipotiroidismo, Sindrome di Cushing, Sindrome dell'ovaio policistico e alcuni problemi neurologici (Apovian, 2016). Inoltre, l'obesità si associa ad un aumentato rischio cardiovascolare per tutte le cause (Jensen et al., 2014).

Alla luce di queste implicazioni cliniche, l'obesità porta ad un declino della qualità e della aspettativa di vita (Blüher, 2019).

Per quantificare l'obesità viene utilizzato il BMI (Body Mass Index), una misura del grasso corporeo che si ottiene dividendo il peso in kilogrammi per il quadrato dell'altezza in metri, che viene utilizzata prevalentemente negli adulti.

Secondo il *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adult* del National Institutes of Health, l'OMS e la maggior parte delle linee guida attuali riferite alle popolazioni occidentali, un individuo viene identificato come obeso se presenta un BMI ≥ 30 kg/m². Questa classificazione, oltre al peso corporeo e all'altezza, considera anche il maggior rischio di mortalità associato a un BMI di 30 o superiore. Nelle stesse linee guida, il sovrappeso viene riconosciuto da valori di BMI

compresi tra 25 a 30 kg/m², mentre il peso normale varia da un BMI di 18,5 a 25 kg/m² (Apovian, 2016).

Tuttavia, recentemente, vengono utilizzate altre misurazioni per una diagnosi più dettagliata dell'obesità, come ad esempio la circonferenza vita, che fornisce informazioni aggiuntive anche sulla distribuzione del grasso corporeo (Nimptsch et al., 2019).

2.2 Quadro Epidemiologico

Secondo dati ottenuti dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2017, in Italia più di un terzo della popolazione adulta (35,3%) è in sovrappeso, mentre una persona su dieci è obesa (9,8%); complessivamente, il 45,1% dei soggetti con età ≥ 18 anni è in eccesso ponderale.

I dati ISTAT riportano che al 2020 il 46,1% della popolazione con più di 18 anni è in sovrappeso.

Prendendo in considerazione dati con riferimenti globali, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2016 più di 1,9 miliardi di persone erano in sovrappeso, e tra queste ben 650 milioni rispettavano i criteri per essere considerate obese (WHO, 2020).

Inoltre, è importante sottolineare il fatto che la diffusione dell'obesità sia un problema in costante sviluppo: infatti, la prevalenza dell'obesità in soggetti con più di 18 anni è quasi triplicata nel periodo dal 1975 al 2014, estendendosi a quasi un terzo della popolazione e raggiungendo livelli pandemici (Blüher, 2019; Chooi et al., 2019).

2.3 Obesità e tessuto adiposo

Il meccanismo principale che porta all'aumento di peso è il bilancio energetico positivo, definito come condizione in cui l'introito supera il dispendio energetico (Romieu et al., 2017).

Un bilancio energetico positivo porta ad un accumulo dei macronutrienti in eccesso negli adipociti del tessuto adiposo (Reilly & Saltiel, 2017).

Alla luce di questo, risulta evidente come il tessuto adiposo sia uno dei tessuti maggiormente influenzati dalla condizione di obesità e svolga un ruolo chiave nei suoi processi fisiopatologici.

Il tessuto adiposo viene considerato come un vero e proprio organo endocrino (Unamuno et al., 2018), e tra le sue funzioni vanno menzionate l'accumulo di energia, l'isolamento termico, la protezione degli organi interni e la funzione endocrina (Zorena et al., 2020); oltre

a queste funzioni, il tessuto adiposo è attivo anche dal punto di vista immunitario (Stolarczyk, 2017).

Queste potenzialità sono date dalla sua capacità di sintetizzare e rilasciare un gran numero di peptidi bioattivi, chiamati collettivamente adipochine, che agiscono a livello autocrino, paracrino e endocrino (Kershaw & Flier, 2004).

Sulla base di tipologia e funzione delle cellule costituenti il tessuto adiposo classicamente si distinguevano due tipologie di strutture: tessuto adiposo bianco e tessuto adiposo bruno.

Il tessuto adiposo bianco svolge prevalentemente un ruolo di immagazzinamento di trigliceridi e di produzione di adipochine. Il tessuto bruno presenta una colorazione più scura, indotta dall'elevato numero di mitocondri al suo interno, e svolge una funzione termoregolatrice grazie all'azione termogenica "senza brivido" mediata dalla sintesi di una particolare proteina, la termogenina (UCP1); tale tessuto è maggiormente presente nei neonati e meno rappresentato negli adulti (Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020). Recentemente è stato dimostrato che il tessuto adiposo bianco è suscettibile a un fenomeno di "imbrunimento" indotto da diversi stimoli quali esercizio fisico, esposizione al freddo ed alcuni ormoni, come ad esempio l'irisina, una miochina che stimola il processo di imbrunimento degli adipociti bianchi attraverso l'attivazione della termogenina (Grygiel-Górniak & Puszczewicz, 2017).

Questi fenomeni portano allo sviluppo all'interno del tessuto adiposo bianco di adipociti particolari, definiti per la loro particolare colorazione come "beige" o "brite" (Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020). Tali cellule, morfologicamente simili agli adipociti bianchi, mostrano caratteristiche morfo-funzionali simili al tessuto bruno in caso di stimolazione β -adrenergica o esposizione al freddo. Questo dimostra un altro ruolo fondamentale dell'esercizio fisico nella modifica del grasso corporeo e, più in generale, sul bilancio energetico dell'organismo.

Il tessuto adiposo può essere suddiviso in base alla sua distribuzione: è possibile differenziare il tessuto adiposo in sottocutaneo, presente nelle aree sottocutanee, e viscerale, in cui il tessuto adiposo si estende intorno ai visceri addominali; l'accumulo di grasso viscerale è maggiormente associato ad un maggior rischio cardiovascolare rispetto all'accumulo di grasso sottocutaneo (Sam, 2018).

Inoltre, i lipidi possono accumularsi in altri distretti ectopici, come ad esempio i muscoli (Machann et al., 2004): in questo caso i depositi verranno definiti intramuscolari.

In risposta ad un incremento ponderale, il tessuto adiposo subisce diversi processi di rimodellamento cellulare e strutturale per adattarsi all'eccessivo apporto calorico: si verifica una espansione del tessuto adiposo stesso attraverso l'iperplasia e l'ipertrofia e degli adipociti, e cioè attraverso l'aumento del numero e del volume degli adipociti stessi, oltre ad una infiltrazione di cellule immunitarie (Unamuno et al., 2018).

Queste modifiche morfologiche portano ad un rimodellamento della matrice extracellulare, con una tendenza alla neo-vascularizzazione del tessuto adiposo sottocutaneo e alla deposizione di collagene; l'accumulo di fibrosi è uno dei segni distintivi che si hanno nel tessuto adiposo in condizioni di obesità (Sun et al., 2013).

Questi adattamenti portano a disfunzioni del tessuto adiposo stesso, che si manifestano attraverso una alterata secrezione di adipochine, con una particolare sovraregolazione nell'espressione delle adipochine pro-infiammatorie, un eccessivo accumulo di lipidi e adipogenesi (Unamuno et al., 2018).

Le principali adipochine coinvolte nell'obesità sono: Leptina, TNF- α , IL-6, Chemerina, Omentina, Retinol-binding protein-4 (RBP-4), Resistina e Adiponectina (Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020; Leal & Mafra, 2013).

L'eccesso di tessuto adiposo e l'ipertrofia degli adipociti portano a livelli elevati di fibrinogeno, proteina C-reattiva (CRP) e altre proteine tipiche dei processi infiammatori. L'aumento delle citochine pro-infiammatorie plasmatiche induce una risposta endoteliale vascolare causando un'aumentata produzione di molecole di adesione; questo si va a sommare all'aumento di chemochine indotto dalle adipochine stesse, stimolando un forte reclutamento macrofagico. Anche questo meccanismo promuove un aumento dell'infiammazione locale e, conseguentemente, di insulino resistenza (Zorena et al., 2020).

L'instaurarsi e il persistere di questo stato infiammatorio cronico del tessuto adiposo va quindi ricondotto sia a fattori metabolici che ad una componente immunitaria, legata a modifiche in numero e funzione di diverse cellule immunitarie, come i sovradescritti macrofagi (Stolarczyk, 2017; Unamuno et al., 2018).

Inoltre gli adipociti esprimono l'interleuchina 15, che pur essendo una citochina pro-infiammatoria, sembra essere correlata ad effetti anti-obesogenici come ad esempio la riduzione del tessuto adiposo bianco (Pierce et al., 2015) e riduzione dell'accumulo lipidico negli adipociti (Gonzalez-Gil & Elizondo-Montemayor, 2020).

La letteratura suggerisce che molte delle co-morbilità dell'obesità, tra cui il diabete mellito di tipo 2, la steatosi epatica non alcolica, la steatoepatite, l'asma, il cancro, le malattie cardiovascolari e neurodegenerative, sono correlate allo stato infiammatorio cronico (Reilly & Saltiel, 2017).

2.4 Obesità ed esercizio fisico

Nel 1998, il *National Institute of Health* ha identificato come approccio più efficace per favorire il calo ponderale la combinazione tra dieta ed esercizio fisico (“Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. National Institutes of Health,,” 1998). Sulla base di queste evidenze scientifiche, nel 2001 l’American College of Sport Medicine ha pubblicato un Position Stand in cui riporta come il bilancio energetico sia influenzato dal dispendio energetico dato dall’attività fisica, sottolineando inoltre come il mantenimento dell'esercizio sia uno dei migliori predittori del mantenimento del peso a lungo termine (Jakicic et al., 2001). Tuttavia in entrambe le pubblicazioni viene evidenziato come il solo esercizio fisico non produca una perdita di peso di entità simile a quella che si può ottenere con l’adattamento dell’introito calorico.

Ad oggi, l’esercizio fisico viene considerato uno strumento fondamentale e molto efficace per la gestione dell’obesità (Petridou et al., 2019).

Come precedentemente menzionato, gli stimoli dati dall’attività fisica influiscono in modo attivo sul tessuto adiposo, ad esempio favorendo la presenza degli adipociti beige all’interno del tessuto adiposo bianco.

Un altro meccanismo degno di nota dato dall’attività fisica è la stimolazione della lipolisi, cioè il processo metabolico che prevede la scissione dei trigliceridi presenti nel tessuto adiposo e nei depositi ectopici intramuscolari in acidi grassi liberi e glicerolo (Yang & Mottillo, 2020); infatti, l’attività fisica a bassa intensità provoca un aumento dell’ossidazione degli acidi grassi, che vengono forniti prevalentemente dai trigliceridi immagazzinati nel tessuto adiposo e nei depositi intramuscolari (Ranallo & Rhodes, 1998).

Il tasso di ossidazione degli acidi grassi è legato alla durata e all'intensità dell'esercizio, al livello di allenamento, al sesso, alla composizione corporea e alla dieta: i grassi vengono principalmente ossidati a riposo e a basse intensità di esercizio aerobico, con un aumento

dell'utilizzo dei carboidrati progressivo all'aumentare dell'intensità di esercizio (Muscella et al., 2020).

Durante una sessione di attività fisica a bassa intensità, gli acidi grassi, forniti prevalentemente dal tessuto adiposo, entrano in circolo e forniscono ai tessuti periferici equivalenti riducenti per la respirazione cellulare (Chouchani & Kajimura, 2019), fondamentale per la produzione di energia.

Tuttavia, considerando gli adattamenti e le disfunzioni che si manifestano nel tessuto adiposo durante l'obesità, è probabile che il questo meccanismo sia soppresso nei soggetti obesi.

Gli effetti a lungo termine di interventi basati sul miglioramento dello stile di vita, che comprendono una riduzione dell'introito calorico ed un aumento del dispendio energetico attraverso l'esercizio fisico, sono stati ampiamente dimostrati.

Tuttavia, le risposte fisiopatologiche che si manifestano durante l'esercizio in soggetti con obesità, con particolare riferimento al tessuto adiposo, sono ancora in fase di studio.

Lo scopo principale di questa revisione della letteratura è quindi raggruppare le risposte fisiopatologiche acute durante diverse modalità di esercizi in individui affetti da obesità, focalizzandosi sui fenomeni che interessano il tessuto adiposo.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

3.1 Obiettivo dello studio

La presente fa parte di una revisione della letteratura più ampia, che ha lo scopo di raggruppare e riassumere le conoscenze attuali riferite alle risposte fisiopatologiche durante un periodo di esercizio acuto negli adulti con obesità, andando a differenziare le risposte di 5 diversi sistemi:

- Sistema muscolo-scheletrico
- Sistema ventilatorio
- Sistema cardiovascolare
- Sistema endocrino
- Tessuto adiposo

La revisione presentata ha l'obiettivo di raggruppare le evidenze scientifiche riguardanti le risposte acute che si manifestano nel tessuto adiposo in soggetti con obesità in seguito a degli stimoli dati dall'esercizio fisico.

3.2 Disegno di studio e strategie di ricerca

È stata condotta una revisione narrativa della letteratura con approccio sistematico di ricerca bibliografica. Il database utilizzato è stato Pubmed, e la ricerca raggruppa articoli originali pubblicati fino ad Aprile 2021.

Sono state utilizzate delle parole chiave specifiche riferite alle risposte del tessuto adiposo:

```
("Exercise"[Mesh]) OR "Physical Activity" OR "Exercise training" OR "Endurance Exercise" OR "Strength exercise" OR "Resistance exercise") AND ("Obesity"[Mesh]) AND (((((((((((("Adipose Tissue"[Mesh]) OR "Abdominal Fat"[Mesh]) OR "Subcutaneous Fat"[Mesh]) OR "Lipolysis"[Mesh]) OR "Lipid Mobilization"[Mesh]) OR "Microdialysis"[Mesh]) OR "Fatty Acids, Nonesterified"[Mesh]) OR "Glycerol"[Mesh]) OR "Adipocytes"[Mesh]) OR "Adipokines"[Mesh]) OR "ATGL"[Title/Abstract]) OR "HSL"[Title/Abstract]) OR "adipose tissue blood flow"[Title/Abstract])
```

I filtri applicati nella ricerca sono stati: *Free full text, Humans, English, Adult: 19+ years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years.*

3.3 Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di inclusione degli studi selezionati sono stati:

- Età dei partecipanti: i soggetti coinvolti dovevano presentare una età compresa tra i 18 e i 70 anni, per escludere un bias dovuto allo sviluppo e all'invecchiamento;
- Classificazione di obesità: i partecipanti dovevano avere un BMI ≥ 30 kg/m²

Al contrario, i criteri di esclusione comprendevano:

- Soggetti con patologia cardiovascolare sintomatica
- Articoli che valutavano gli effetti prima e dopo un programma di esercizio, senza prendere in considerazione gli effetti che si manifestano durante l'esercizio.
- Articoli non che non valutavano le risposte fisiopatologiche che si manifestavano durante l'esercizio sul tessuto adiposo.

Va inoltre specificato che i criteri di esclusione non comprendevano le comorbidità associate all'obesità. La ricerca ha infatti incluso: diabete di tipo 2, ipertensione, dislipidemia, sindrome metabolica, steatosi epatica non alcolica (NAFLD), steatoepatite non alcolica (NASH) e sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS).

Dopo aver individuato gli articoli da includere in base ai criteri di ammissibilità, questi ultimi sono stati sottoposti ad una valutazione, che prevedeva la registrazione di:

- Caratteristiche dello studio: design di ricerca, tipologia di intervento e momento di valutazione;
- Caratteristiche dei partecipanti: età, sesso, BMI, circonferenza vita, massa grassa, comorbidità, livelli di attività fisica;
- Descrizione delle modalità di esercizio: tipologia, protocollo di test e/o di allenamento, intensità e durata;
- I principali risultati ottenuti;
- Aspetti molecolari coinvolti negli adattamenti stimolati dall'esercizio;
- Implicazioni cliniche associate alla pratica dell'esercizio;
- Eventuali limitazioni e/o prospettive riportate dagli autori originali.

CAPITOLO 4: RISULTATI

La ricerca ha raggruppato 536 articoli, che sono stati sottoposti ad una lettura per identificare la loro idoneità rispetto ai criteri di inclusione o esclusione.

Alla fine della classificazione, sono stati esclusi 365 articoli.

Dei restanti 171, solo 21 sono stati inclusi nella revisione, poiché 150 non prevedevano la valutazione delle risposte acute durante l'esercizio nel tessuto adiposo, ma solo i benefici a lungo termine o la valutazione di altre variabili.

Il processo di selezione degli articoli è riassunto nella Figura 1.

Fig. 1 Flowchart che riassume la ricerca

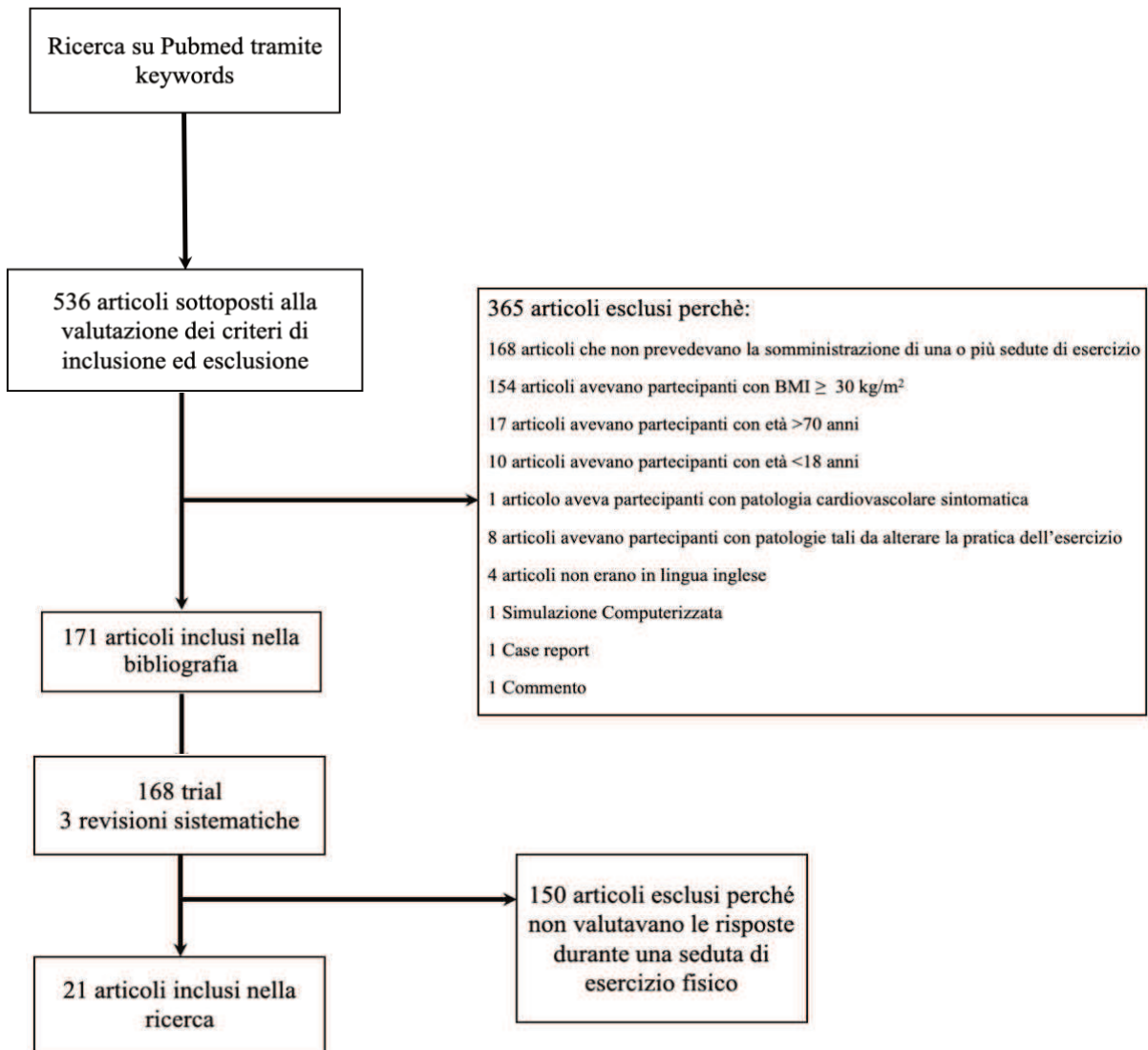


Fig 1: BMI, Indice di Massa Corporea

I 21 articoli inclusi, ed effettivamente utilizzati per la ricerca sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1 Obesità e risposte indotte dall'esercizio sul tessuto adiposo

Autori	Anno	Design articolo	Popolazione	Campione	Tipologia esercizio	Informazioni ricavate
Colberg SR et al.	1996	Clinical controlled Trial	Soggetti con obesità non diabetici e soggetti con obesità con NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus)	21	Protocollo incrementale al cicloergometro a moderata intensità (40% VO ₂ max)	Durante l'esercizio, il tasso di ossidazione degli acidi grassi è simile tra obesi diabetici e non diabetici. Tuttavia, i soggetti diabetici avevano un tasso di utilizzo del glucosio plasmatico (Glc Rd) maggiore, che identifica una ridotta capacità nell'utilizzo del glicogeno muscolare
Stich V et al.	2000	Clinical controlled Trial	Soggetti normopeso non allenati e soggetti con obesità	14	60 minuti di pedalata al cicloergometro (50% HRR)	In condizioni basali, l'aumento del glicerolo indotto dell'esercizio era inferiore nei soggetti obesi (evidenzia una lipolisi alterata rispetto ai soggetti magri). La somministrazione di Fentolamina, che inibisce l'attività α 2-AR, aumenta il glicerolo solo nei soggetti obesi, facendogli raggiungere livelli paragonabili a soggetti magri
Horowitz JF & Klein S	2000	Clinical controlled trial	Soggetti normopeso e soggetti con obesità	10	90 minuti di pedalata al cicloergometro (50% VO ₂ max)	Durante l'esercizio, il tasso di ossidazione degli acidi grassi aumentava in modo simile tra soggetti normopeso e obesi; tuttavia, nei soggetti obesi l'aumento è dato prevalentemente dal consumo di acidi grassi non plasmatici.

van Aggel-Leijssen DP et al.	2001	Clinical Trial	Donne con obesità	21	Pedalata al ciclo-ergometro (40% VO ₂ max)	L'esercizio a bassa intensità ha aumentato il contributo dell'ossidazione degli acidi grassi al dispendio energetico solo nei soggetti con obesità nella parte superiore del corpo. Il contributo è dato non dalla lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo, in quando le concentrazioni di acidi grassi liberi e glicerolo non è cambiata, ma da tessuto adiposo intramuscolare
Goodpastor BH et al.	2002	Clinical Trial	Soggetti normopeso e soggetti sedentari e sani con obesità	14	60 minuti di pedalata al ciclo-ergometro (50% VO ₂ max)	Durante l'esercizio, i soggetti obesi avevano un RER inferiore, che indica una maggior contributo substrati lipidici. Tuttavia i soggetti obesi avevano un tasso di ossidazione di acidi grassi non plasmatici maggiore del 50% rispetto ai normopeso, oltre ad un tasso di ossidazione del glicogeno inferiore del 50% rispetto ai normopeso. I tassi di ossidazione degli acidi grassi plasmatici è simile tra obesi e normopeso
Mittendorf B et al.	2004	Clinical trial	Soggetti normopeso, sovrappeso e con obesità	15	90 minuti di pedalata al ciclo-ergometro (50%VO ₂ peak)	I soggetti obesi manifestano un minor utilizzo degli acidi grassi plasmatici (lipolisi SCAT alterata), compensato da un maggior utilizzo degli acidi grassi non plasmatici. Si presuppone, sulla base del ridotto tasso di apparizione del Palmitato, che tale fenomeno sia legato ad una ridotta risposta all'esercizio attenuata dall'adrenalina, e ad una ridotta suscettibilità del tessuto adiposo alle catecolamine

Vincent HK et al.	2006	Randomize d double-blind controlled trial	Giovani normopeso apparentement e sani e giovani con obesità	48	Test al cicloergometro a carico costante	8 settimane con integrazione di antiossidanti ha ridotto lo stress ossidativo indotto dall'esercizio. I possibili meccanismi riguardano il miglioramento del profilo infiammatorio (diminuzione di IL-6 e aumento dell'adiponectina) e una attenuazione dei livelli di colesterolo e trigliceridi
Ormsbee MJ et al.	2009	Clinical controlled trial	Soggetti normopeso e soggetti con obesità	20	Singola seduta di resistance training ad alta intensità (85% 10RM)	Nel tessuto adiposo sottocutaneo addominale, la lipolisi indotta dall'esercizio era attenuata. La somministrazione di Fentolamina, che dovrebbe bloccare l'attività α -AR, ha stimolato la lipolisi solamente nei soggetti normopeso. Da questo si deduce che la lipolisi alterata nei soggetti obesi non è data da una attività inibitoria di α -AR predominante rispetto all'attività di β -AR, ma si presume sia legata ad una ridotta attività delle catecolamine, in particolare ridotti livelli di GH (i soggetti obesi avevano livelli di GH inferiori rispetto ai magri)
Koppo K et al.	2010	Randomize d controlled trial	Giovani normopeso e giovani con obesità	16	Pedalata al cicloergometro al (50% VO_2 peak)	La somministrazione di Octreotide, che induce una riduzione dei livelli di insulina plasmatica, ha portato ad un miglioramento della lipolisi in entrambi i gruppi. Alla luce di questo, è possibile supporre che l'azione anti-lipolitica dell'insulina è coinvolta nella regolazione della lipolisi. Inoltre, solo nei soggetti magri la somministrazione di Octreotide ha portato ad un aumento del peptide natriuretico

Tantiwong P et al.	2010	Clinical trial	Soggetti non-obesi e non-diabetici, soggetti con obesità non diabetici e soggetti con obesità associata a diabete di tipo 2	34	40 minuti di pedalata al ciclo-ergometro (70%VO _{2max})	L'esercizio ha aumentato l'attività del fattore nucleare kappa-B (NF-kB) solo nei soggetti non diabetici, probabilmente a causa dei livelli di NF-kB già elevati al basale in soggetti diabetici. Inoltre, l'esercizio ha aumentato l'espressione genica di IL-6 e MCP-1
Solomon TPJ et al.	2013	Randomized controlled trial	Anziani con obesità	20	Test sub massimale al (65% VO _{2max})	Una dieta a basso indice glicemico di 3 mesi aumenta l'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio. Al contrario, sembrerebbe che una dieta ad alto indice glicemico riduca l'ossidazione dei grassi
Fu X Y et al.	2015	Clinical Trial	Soggetti con obesità e non obesi	20	Camminata su treadmill	Il tessuto adiposo dei soggetti con obesità manifestava, durante il passo, un maggior lavoro dissipativo atto a ridurre i carichi e, in misura minore, positivo, cioè dato dal ritorno elastico dopo la deformazione indotta dalla camminata, rispetto alle controparti normopeso
Pierce JR et al.	2015	Clinical controlled trial	Soggetti normopeso e soggetti con obesità	20	60 minuti di pedalata al ciclo-ergometro (60%HRR)	I soggetti obesi avevano concentrazioni maggiori di IL-15 in SCAT, mentre nel muscolo le concentrazioni erano simili. Durante l'esercizio, IL-15 plasmatica è aumentata in entrambi i gruppi, tuttavia l'IL-15 presente in SCAT non ha subito variazioni. L'esercizio ha stimolato la lipolisi in entrambi i gruppi, tuttavia tale fenomeno non è correlato all'IL-15. L'infusione di IL-15 ha aumentato la lipolisi nei soggetti normopeso, ma ha soppresso la lipolisi nei soggetti obesi.

Lanzi S et al.	2015	Clinical trial	Soggetti con obesità di grado 2 e 3	20	HIIT o Continuous Training	Entrambi i protocolli (HIIT e FATmax) hanno ridotto il RER durante l'esercizio, e di conseguenza hanno aumentato il contributo dato dall'ossidazione degli acidi grassi a parità di intensità
Besnier F et al.	2015	non-blinded randomized controlled trial	Soggetti sovrappeso e soggetti con obesità	136	Test progressivo su cicloergometro	I protocolli di esercizio di 5 mesi hanno tutti migliorato il tasso di ossidazione dei grassi totale durante il test su cicloergometro: i risultati migliori sono stato raggiunti con il protocollo LIPOMax
Hames K et al.	2016	Randomized controlled trial	Soggetti normopeso, soggetti con obesità di stadio 1, soggetti con obesità grave	38	Test graduale al cicloergometro	I 6 mesi di intervento (dieta + attività fisica) hanno ridotto il dispendio energetico e migliorato l'efficienza durante l'esercizio. Il tasso di ossidazione degli acidi grassi post-intervento ha raggiunto livelli simili al gruppo di controllo
Dandanell S et al.	2017	Clinical trial	Soggetti con obesità sottoposti precedentemente ad un intervento per la perdita di peso	80	Test da sforzo progressivo su cicloergometro	Entrambi i gruppi manifestavano una maximal fat oxidation (MFO) elevato durante l'esercizio. Tuttavia questa era correlata ad aspetti diversi: i soggetti che hanno perso peso avevano una maggior ossidazione degli acidi grassi data dalla miglior forma fisica, mentre i soggetti che hanno riguadagnato il peso avevano una elevata ossidazione degli acidi grassi legata alla maggior disponibilità lipidica

Emerenziani GP et al.	2019	Cross sectional	Donne adulte con obesità di stadio 1, 2 e 3	52	CPET su treadmill	I soggetti con obesità di stadio 3 hanno una maggior ossidazione dei grassi durante l'esercizio, probabilmente a causa della maggior massa grassa. Il VO ₂ espresso in ml/kg/min era più alto nei soggetti con obesità I rispetto a obesità II e III, ma quando il VO ₂ è espresso in ml/min era significativamente più alto in obesità III rispetto a I: ciò accadeva perché i soggetti con obesità di stadio I hanno una massa magra inferiore
Gaitán JM et al.	2019	Clinical controlled trial	Soggetti adulti con obesità e prediabete	22	Continuous o interval training	Entrambi i protocolli di 2 settimane (interval vs Continuous Training) hanno migliorato l'ossidazione dei grassi, tuttavia il protocollo interval training implicava, a parità di intensità relativa, un consumo dei substrati lipidici maggiore
Emerenziani GP et al.	2020	Studio pilota	Adulti con obesità	12	CPET su treadmill	Il riscaldamento attivo ha aumentato l'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio
Kerhervé HA et al.	2020		Donne classificate in base al BMI: normopeso, sovrappeso e con obesità	35	Test graduale sub-massimale	Non sono state riscontrate differenze nel picco di ossidazione dei grassi in base alla classificazione secondo il BMI

Tabella 1: Informazioni relative agli articoli inclusi nella revisione, specificando i principali risultati ottenuti.

BMI, Indice di massa corporea; Glc Rd: tasso di sparizione del glucosio plasmatico; VO₂max, massimo consumo di ossigeno; α 2-AR, recettore α 2-adrenergico; β -AR, recettore β -adrenergico; RER, Rapporto di Scambio Respiratorio o Quoziente Respiratorio; SCAT: Tessuto Adiposo Sottocutaneo; IL-6, Interleuchina 6; GH: Ormone della Crescita; NF-kB: fattore nucleare kB; MCP-1, proteina chemioattrattante dei monociti 1; IL-15, Interleuchina 15; HIIT, Allenamento Intervallato ad Alta Intensità; MFO, Massima Ossidazione dei grassi; CPET, Test da sforzo cardiopolmonare.

4.1 La lipolisi durante l'esercizio fisico

La ricerca effettuata riporta come il processo di lipolisi che avviene nel tessuto adiposo sottocutaneo (SCAT) sia alterato nei soggetti con obesità rispetto alle controparti normopeso.

Infatti, i partecipanti con obesità hanno manifestato una ridotta lipolisi indotta dall'esercizio, intesa come una ridotta capacità di utilizzare gli acidi grassi plasmatici provenienti dal tessuto adiposo come substrato energetico (Mittendorfer et al., 2004). Inoltre, quest'ultimo articolo evidenzia come l'alterazione della lipolisi sia direttamente proporzionale all'aumento dell'adiposità.

Questi aspetti si manifestano attraverso la cinetica del glicerolo (Glc Ra) e del palmitato (palmitato Ra): il glicerolo plasmatico dovrebbe aumentare durante l'esercizio in seguito alla scissione dei trigliceridi, che liberano glicerolo nel sangue, mentre il Palmitato fornisce una misura degli acidi grassi rilasciati dall'idrolisi dei trigliceridi del tessuto adiposo durante la lipolisi stimolata dalle catecolamine.

I soggetti che presentano obesità, durante l'esercizio, hanno manifestato aumenti attenuati di glicerolo e palmitato indotto dall'esercizio (Mittendorfer et al., 2004; Stich et al., 2000).

Il limitato aumento del Palmitato Ra può riflettere delle alterazioni negli stimoli lipolitici dati dalle catecolamine: infatti, le catecolamine modulano la lipolisi dei trigliceridi del tessuto adiposo attraverso l'interazione con i recettori adrenergici presenti negli adipociti stessi (Ormsbee et al., 2009).

Diversi articoli hanno analizzato l'influenza delle catecolamine durante diverse tipologie di esercizio attraverso la somministrazione tramite microdialisi di Fentolamina, un antagonista α 2-adrenergico: tale somministrazione dovrebbe attenuare l'attività anti-lipolitica α 2-adrenergica, andando dunque ad aumentare la lipolisi nel tessuto adiposo.

Due studi, tra quelli inclusi, hanno somministrato la Fentolamina durante una seduta di esercizio aerobico e durante una seduta di resistance training: è emerso che la somministrazione di Fentolamina ha aumentato la lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo in soggetti con obesità solo se associata ad una seduta di attività aerobica (Stich et al., 2000), mentre se associata ad una seduta di resistance training ha effetti positivi sulla lipolisi solo in soggetti normopeso, senza però avere effetti positivi nei partecipanti affetti da obesità (Ormsbee et al., 2009).

L'aumento della lipolisi durante la seduta aerobica è stato apprezzato poiché i livelli di glicerolo plasmatico sono aumentati durante l'esercizio in entrambi i gruppi.

Altri articoli si sono invece focalizzati sulla componente ormonale, andando a valutare l'influenza dell'insulina sulla lipolisi indotta dall'attività fisica: infatti l'insulina viene considerata come il principale ormone anti-lipolitico (Koppo et al., 2010). L'influenza dell'insulina è stata valutata attraverso la somministrazione di Octreotide, un farmaco che riduce i livelli di insulina plasmatica. Tale somministrazione durante una seduta di esercizio aerobico ha aumentato la lipolisi sia nei soggetti normopeso che nei soggetti con obesità: questi risultati sottolineano il ruolo inibitorio dell'insulina rispetto alla lipolisi (Koppo et al., 2010). Esclusivamente nella popolazione normopeso, l'Octreotide ha aumentato i livelli di peptide natriuretico (NP), un ormone che stimola la lipolisi.

L'ultimo articolo che aveva come obiettivo la valutazione della lipolisi nel tessuto adiposo sottocutaneo durante l'esercizio ha esaminato il ruolo dell'interleuchina-15: è stato dimostrato che i soggetti con obesità presentavano, al basale, valori più elevati di IL-15 plasmatica, e questi valori sono aumentati con l'esercizio in entrambi i gruppi, ma in misura maggiore negli individui con obesità; tuttavia, la concentrazione di IL-15 nel tessuto adiposo sottocutaneo non presentava differenze.

La perfusione di piccole dosi di IL-15 ha stimolato la lipolisi indotta dall'esercizio nei soggetti magri, tuttavia ha soppresso la lipolisi nei soggetti con obesità (Pierce et al., 2015).

4.2 L'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio fisico

È stato dimostrato come i soggetti con obesità abbiano una elevata capacità massima di ossidazione dei grassi durante l'esercizio (*Maximal Fat Oxidation*, MFO).

A supporto di questo, un articolo ha riportato come i soggetti con obesità di stadio III abbiano una MFO maggiore rispetto ad individui con obesità di stadio I e II, a causa della maggior massa magra (Emerenziani et al., 2019).

L'ossidazione degli acidi grassi aumenta in modo simile durante l'esercizio tra soggetti normopeso e soggetti affetti da obesità, tuttavia quest'ultimi manifestano una predisposizione nell'utilizzo di acidi grassi non plasmatici, derivanti dai depositi ectopici intramuscolari (Horowitz & Klein, 2000; Mittendorfer et al., 2004).

Questa affermazione viene supportata anche da un altro articolo (van Aggel-Leijssen, 2001), in cui il campione formato da donne con obesità tendeva ad utilizzare, durante l'esercizio, prevalentemente i trigliceridi intramuscolari.

I partecipanti con obesità hanno manifestato inoltre un respiratory exchange ratio (RER) inferiore durante l'esercizio, che indica una maggior predisposizione nell'ossidazione dei grassi durante l'esercizio rispetto ai soggetti normopeso (Goodpaster et al., 2002).

In questo trial, si è riscontrato un tasso di ossidazione degli acidi grassi non plasmatici superiore del 50% rispetto al gruppo di controllo, e una ossidazione del glicogeno inferiore del 50%.

Tuttavia, il tasso di ossidazione degli acidi grassi plasmatici era simile tra soggetti con obesità apparentemente sani e soggetti normopeso, ma solo se preso come valore assoluto; infatti, se preso in termini relativi, il contributo dato dall'ossidazione degli acidi grassi plasmatici è significativamente inferiore nei partecipanti affetti da obesità.

Un programma di intervento sullo stile di vita sembrerebbe migliorare l'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio: infatti è stato dimostrato che 3 mesi di dieta a basso indice glicemico abbia migliorato l'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio, mentre 3 mesi di dieta ad alto indice glicemico hanno portato ad un aumento del RER durante l'esercizio a parità di intensità, con un conseguente aumento del contributo dei carboidrati (Solomon et al., 2013).

Per quanto riguarda l'efficacia di protocolli di esercizio a lungo termine, un allenamento ad una intensità tale da stimolare la massima ossidazione dei grassi (FATmax) sembra essere più efficace nell'aumento della MFO durante l'esercizio; tuttavia, non sono emerse superiorità per quanto riguarda la riduzione a lungo termine della massa grassa tra i vari protocolli proposti nell'articolo (Besnier et al., 2015).

Tra la letteratura raccolta, è stato dimostrato come un protocollo intervallato ad alta intensità (High Intensive Interval Training, HIIT) migliori la capacità aerobica ed ossidativa a parità di intensità rispetto ad un protocollo aerobico continuativo (Gaitán et al., 2019), grazie alle intensità maggiori raggiunte (Lanzi et al., 2015); al contrario, un protocollo continuativo ad intensità FATmax sembra ridurre i depositi di intramuscolari (IMAT), riducendo inoltre i livelli di acidi grassi liberi plasmatici (Lanzi et al., 2015), probabilmente grazie al turnover degli acidi grassi.

Entrambi i protocolli, in linea generale, migliorano l'ossidazione degli acidi grassi, poiché il RER durante l'esercizio si riduce a parità di intensità, che rispecchia una riduzione nell'ossidazione dei carboidrati e un conseguente aumento nell'ossidazione degli acidi grassi; tuttavia non è stato evidenziato un miglioramento nella lipolisi del tessuto adiposo (Lanzi et al., 2015).

Infine, fare del riscaldamento attivo prima di una seduta di esercizio migliora la MFO e favorisce livelli più elevati di cortisolo (Emerenziani et al., 2020).

4.3 Effetti acuti dell'esercizio sullo stato infiammatorio

Come detto in precedenza, sono stati riscontrati livelli maggiori di IL-15 nel tessuto adiposo sottocutaneo in soggetti con obesità rispetto ad individui normopeso a riposo.

L'esercizio ha aumentato i livelli di IL-15 plasmatica in misura maggiore nei soggetti con obesità, tuttavia i livelli di IL-15 nel tessuto adiposo sottocutaneo non hanno subito cambiamenti indotti dall'esercizio (Pierce et al., 2015).

Questi risultati evidenziano come vi sia uno stato infiammatorio cronico nei soggetti con obesità, indicato dai livelli elevati di IL-15 presente nel tessuto adiposo; tuttavia, sebbene il tessuto adiposo sottocutaneo mostri livelli elevati di IL-15, questo non sembra condizionare la lipolisi in questa sede.

Una singola sessione di esercizio ha aumentato i livelli del fattore nucleare kB (NF-kB), un fattore di trascrizione che controlla l'espressione genica di molte proteine infiammatorie, nei soggetti con obesità; tuttavia, questo aumento non si è verificato nei soggetti nella quale all'obesità era associato il diabete di tipo 2. Inoltre l'esercizio ha aumentato l'espressione genica dell'interleuchina 6 (IL-6) e della proteina chemioattrattante dei monociti 1 (MCP-1), i cui incrementi identificano un aumento della risposta infiammatoria acuta indotta dall'esercizio: tuttavia, queste variazioni non sono correlate con i livelli di NF-kB, e di conseguenza è probabile che siano mediate da altri fattori indipendenti (Tantiwong et al., 2010).

4.4 L'azione dei tessuti molli durante l'esercizio

In condizioni di obesità, l'eccesso di massa grassa aumenta il lavoro muscolare, che deve sopportare una massa maggiore: tuttavia è importante considerare anche il ruolo del tessuto adiposo, che ha molte potenzialità dissipative, che permettono di ridurre il carico che grava

a livello articolare. Infatti il tessuto adiposo, essendo meno rigido del tessuto osseo e muscolare, subisce delle deformazioni a seguito di impatti, come ad esempio il contatto del piede con il suolo: la conseguente oscillazione del tessuto adiposo ha effetti diversi.

Durante il passo, il tessuto adiposo dei soggetti con obesità manifestava livelli più elevati di lavoro negativo, e in misura minore livelli maggiori anche di lavoro positivo, rispetto alle controparti normopeso.

Per lavoro negativo si intende una funzione dissipativa, e cioè volta a ridurre gli impatti attraverso l'oscillazione durante il ciclo del passo, mentre per lavoro positivo si intende il ritorno elastico dato dalla deformazione che il tessuto adiposo subisce in seguito agli impatti. Questo fenomeno era maggiormente evidente durante l'appoggio iniziale del piede, e quindi durante il primo contatto del tallone (Fu et al., 2015).

4.5 Gli effetti cronici dell'esercizio sul tessuto adiposo

A differenza degli effetti acuti, gli effetti cronici dell'esercizio sul tessuto adiposo nei soggetti con obesità sono stati ampiamente dimostrati.

L'esercizio fisico, indipendentemente dalla sua tipologia, permette di ridurre il tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale (Rice et al., 1999; Ross et al., 1996); è importante sottolineare che l'esercizio fisico regolare porta a miglioramenti significativi anche se non associato ad un deficit calorico (Kim et al., 2009). Naturalmente, questi benefici vengono amplificati se all'esercizio viene affiancato da un regime dietetico (Ross et al., 2004).

In aggiunta, l'esercizio fisico permette di ridurre i depositi di tessuto adiposo intramuscolare (Meir et al., 2016).

Inoltre è stata dimostrata la sua efficacia nella riduzione del tessuto adiposo epicardico (Christensen et al., 2019; Kim et al., 2009) e pericardico; in quest'ultimo caso vi sono solo evidenze che hanno proposto un intervento combinato, in cui all'esercizio viene associata una restrizione calorica (Brinkley et al., 2011).

Sembrerebbe che la perdita di peso (Thomas et al., 2010), ad in particolare la riduzione del grasso viscerale, sia associata al miglioramento del profilo lipidico e dei marker infiammatori (Trachta et al., 2014); tuttavia, articoli più recenti sottolineano come l'esercizio agisca nei confronti dell'espressione di geni associati a citochine infiammatorie (Nono Nankam et al., 2020), e quindi identificano l'esercizio fisico come una strategia diretta

efficace nella riduzione dell'infiammazione cronica tipica dell'obesità (McLeod et al., 2020).

Nel dettaglio, la letteratura analizzata riporta come un intervento basato su una dieta e su attività fisica regolare permetta di ridurre i livelli di diversi marker infiammatori, come ad esempio IL-6 (Borel et al., 2012), CRP, IL-10, MCP, Serpina (Al-Daghri et al., 2015), TNF- α e P-JNK (Baturcam et al., 2014).

I benefici dell'esercizio e della perdita di peso nel profilo infiammatorio sono stati validati anche per soggetti con particolari patologie croniche, come ad esempio la steatosi epatica non alcolica (Abd El-Kader et al., 2016) e diabete mellito di tipo 2 (Belalcazar et al., 2011). Per quanto riguarda il metabolismo lipidico, la perdita di peso riduce i livelli di colesterolo totale, trigliceridi e colesterolo LDL (Shiba et al., 2020; Thomas et al., 2010). La letteratura suggerisce che anche la sola attività fisica permette, in misura minore, di migliorare questi parametri (Dutheil et al., 2010; Zhang et al., 2019).

La diminuzione dei livelli di colesterolo, trigliceridi e colesterolo LDL vengono associati prevalentemente alla perdita di peso, tuttavia il colesterolo HDL sembra essere particolarmente suscettibile all'esercizio fisico: infatti, la sola perdita di peso riduce il colesterolo HDL (Ibáñez et al., 2010), mentre l'esercizio fisico permette di aumentarne i livelli (Christiansen et al., 2010).

Un altro importante effetto dell'esercizio sul tessuto adiposo riguarda le adipochine: infatti, un protocollo di esercizio aerobico permette di ridurre i livelli di Leptina (Cornier et al., 2012; Frank et al., 2005), RBP4 (Graham et al., 2006), Vaspina (Youn et al., 2008) e Chemerina (Malin et al., 2014). La letteratura inoltre sottolinea come un intervento combinato con attività fisica ed esercizio diminuisca i livelli di Resistina e TNF- α (Azuma et al., 2003).

Un'adipochina importante nell'obesità è l'adiponectina: tuttavia, gli effetti dell'esercizio sull'adiponectina sono ancora incerti ed in fase di studio (Ibáñez et al., 2010). L'adiponectina è inversamente correlata al peso corporeo; di conseguenza i livelli di adiponectina aumentano in seguito ad una perdita di peso (Abbenhardt et al., 2013; Johannsen et al., 2012; Miller et al., 2014). La letteratura sottolinea però come l'adiponectina sia fortemente influenzata dall'esercizio (Al-Eisa et al., 2017; Wang et al., 2015), anche se il resistance training (Croymans et al., 2013) e l'allenamento aerobico a bassa intensità (Llanos et al., 2014) non sembrano essere particolarmente efficaci da questo punto di vista.

Recentemente, è stato dimostrato che un protocollo di solo esercizio migliora il rapporto Adiponectina/Leptina, senza però modificare in modo significativo le due variabili prese singolarmente (González-Jurado et al., 2020).

L'intervento sullo stile di vita non sembra avere effetti significativi sull'Omentina e sulla sua espressione mRNA nel tessuto adiposo (Urbanová et al., 2014); tuttavia sembrerebbe che un protocollo HIIT ad alta intensità riesca ad aumentare i livelli di Omentina (Ouerghi et al., 2017).

Infine, la letteratura suggerisce come l'esercizio migliori la sensibilità insulinica, anche in assenza di una perdita di peso significativa, in quanto agisce direttamente sull'azione dell'insulina (Hulver et al., 2002) e migliora i livelli di Leptina ed Adiponectina, variabili fondamentali nella sensibilità insulinica (Al-Eisa et al., 2017).

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

L'obiettivo principale di questa revisione della letteratura scientifica era quello di fornire una panoramica riferita alle risposte fisiopatologiche indotte dall'esercizio fisico nel tessuto adiposo, sulla base delle conoscenze attuali.

Il principale risultato ottenuto riguarda il fatto che i soggetti con obesità manifestano una lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo attenuata; tuttavia, i meccanismi fisiopatologici responsabili di questa limitazione sembrano variare sulla base della tipologia e dell'intensità dell'esercizio fisico. L'attenuazione della lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo sembra portare i soggetti con obesità a compensare tale deficit con l'ossidazione degli acidi grassi derivanti dai depositi ectopici intramuscolari. Le diverse tipologie di programma di esercizio, seppur comportino un miglioramento simile rispetto all'incremento nell'ossidazione dei substrati lipidici durante l'esercizio, presentano benefici differenti: infatti, sembrerebbe che un protocollo intervallato, attraverso il miglioramento della capacità aerobica, permetta di migliorare la capacità ossidativa durante l'esercizio, mentre un protocollo di allenamento costante a basse intensità sembra favorire l'ossidazione degli acidi grassi derivanti dai depositi intramuscolari.

5.1 Aspetti molecolari

La lipolisi viene stimolata al massimo durante l'esercizio aerobico a bassa intensità, e la stimolazione diminuisce progressivamente all'aumentare dell'intensità di esercizio (Muscella et al., 2020); allo stesso modo è stato dimostrato che una seduta di forza aumenta la lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo (Ormsbee et al., 2007). Tuttavia, è importante considerare che questi concetti sono validati solo se riferiti a soggetti normopeso, mentre le evidenze in letteratura riguardanti le risposte indotte dall'esercizio nei soggetti con obesità, ad oggi, rimangono ancora limitate.

Dai risultati ottenuti, si può notare come un aumento dell'adiposità sia correlato a maggiori alterazioni della lipolisi, inteso come una ridotta capacità di ossidazione degli acidi grassi plasmatici, che viene compensato con l'ossidazione di acidi grassi non plasmatici (Horowitz & Klein, 2000; Mittendorfer et al., 2004).

Molti autori ipotizzano che le alterazioni evidenziate nella lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo in soggetti con obesità siano correlate ad aspetti adrenergici: l'alterazione della

lipolisi durante l'esercizio potrebbe quindi essere associata ad una attenuazione nella risposta adrenergica e ad una riduzione della suscettibilità del tessuto adiposo alle catecolamine circolanti (Stich et al., 2000).

Molti autori ipotizzano che le alterazioni evidenziate nella lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo in soggetti con obesità siano correlate ad aspetti adrenergici: l'alterazione della lipolisi durante l'esercizio potrebbe quindi essere associata ad una attenuazione nella risposta adrenergica e ad una riduzione della suscettibilità del tessuto adiposo alle catecolamine circolanti (Stich et al., 2000). L'effetto delle catecolamine plasmatiche sulla lipolisi è determinato dall'equilibrio tra l'attivazione dei recettori β -adrenergici, che stimolano la lipolisi, e dei recettori α -adrenergici che, a contrario, la inibiscono (Mittendorfer et al., 2004).

L'ipotesi che l'alterazione della lipolisi sia legata ad una attenuata risposta adrenergica è supportata dal fatto che la somministrazione di Fentolamina tramite microdialisi abbia stimolato la lipolisi del tessuto adiposo indotta da una seduta di attività aerobica (Stich, 2000); tuttavia, questi risultati entrano in contrasto con un altro articolo, in cui la Fentolamina non ha influenzato significativamente la lipolisi durante una seduta di resistance training (Ormsbee et al., 2009).

Questa differenza può essere legata alla tipologia di esercizio: considerando che, nei soggetti normopeso, la stimolazione della lipolisi indotta dall'esercizio diminuisce all'aumentare dell'intensità (Muscella et al., 2020), è probabile che una seduta di attività aerobica a bassa intensità (50%HRR) stimoli maggiormente la lipolisi del tessuto adiposo rispetto ad una seduta di resistance training.

Va però sottolineato il fatto che la Fentolamina ha stimolato la lipolisi anche durante una seduta di forza, ma solo nella popolazione normopeso (Ormsbee et al., 2009)

In questo caso, gli autori suppongono che durante la seduta di resistance training il principale aspetto deficitario da questo punto di vista non sia legato alle catecolamine, ma ad aspetti ormonali, prevalentemente legati all'Ormone della crescita (GH): infatti, durante la seduta, sono stati apprezzati aumenti nei livelli di GH, ma sono nella popolazione normopeso (Ormsbee et al., 2009)

Al contrario, durante una seduta di attività aerobica, la somministrazione di Fentolamina ha stimolato la lipolisi nei soggetti con obesità. Alla luce di questi risultati, si può affermare che durante una seduta di esercizio aerobico, la ridotta attività del recettore α 2-adrenergico

sia uno dei meccanismi principali che altera la lipolisi nei soggetti affetti da obesità (Stich et al., 2000).

La ridotta attività adrenergica durante una seduta di attività aerobica è stata riscontrata anche in altri articoli, che sottolineano come il tasso di apparizione del palmitato (Palmitato Ra), il cui aumento dovrebbe riflettere un aumento della lipolisi indotta dalle catecolamine, è ridotto nei partecipanti con obesità; inoltre, nello stesso articolo i soggetti affetti da obesità hanno manifestato un picco di epinefrina inferiore rispetto alle controparti senza obesità (Mittendorfer et al., 2004).

Oltre all'attività adrenergica, è stata identificata un'altra variabile che altera la lipolisi durante l'esercizio aerobico: l'insulina.

I soggetti con obesità hanno generalmente un metabolismo del glucosio alterato, che implica livelli di insulina maggiori, sia in condizioni di riposo e sia durante condizioni di esercizio fisico (Ormsbee et al., 2009): l'insulina inibisce la lipolisi, e i livelli elevati di insulina nei soggetti con obesità potrebbero alterare la lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo indotta dall'esercizio.

Dalla letteratura è emerso che la riduzione dell'insulina plasmatica indotta dalla somministrazione di Octreotide porta ad un aumento della lipolisi durante l'esercizio in soggetti con obesità (Koppo et al., 2010)

Inoltre è importante considerare che la somministrazione di Octreotide inibisce anche la secrezione di GH dipendente dall'esercizio e la mobilizzazione lipidica indotta dal GH stesso dopo una seduta di esercizio aerobico; è quindi possibile supporre che GH in questo setting svolga un ruolo marginale nella regolazione della lipolisi, o perlomeno inferiore a quello dell'insulina.

A supporto di questo, Weltman et al (2003) riporta come il rilascio di GH indotto dall'esercizio aumentanti in modo graduale all'aumentare dell'intensità (Weltman et al., 2003); quindi, considerando che in questo caso l'intensità è moderata (50%VO₂peak), è possibile supporre che non sia tale da determinare un rilascio sufficiente di GH che favorisca una stimolazione significativa della lipolisi.

Infine la somministrazione di Octreotide ha portato ad un aumento del peptide natriuretico (NP), che stimola la lipolisi, ma solo nei soggetti normopeso.

Di conseguenza, gli autori ipotizzano che, durante una seduta di attività aerobica, una delle variabili principali che attenuano la lipolisi nel tessuto adiposo sottocutaneo è legata

all'attività dell'insulina: infatti, i soggetti con obesità, seppur manifestino una ridotta sensibilità all'insulina a livello del metabolismo dei carboidrati, mantengono una forte sensibilità alla sua azione anti-lipolitica (Koppo et al., 2010).

Il ruolo inibitorio dell'insulina viene confermato anche da altri articoli in cui, a riposo e durante una seduta di esercizio aerobico, i livelli di insulina erano significativamente maggiori nei soggetti sovrappeso ed affetti da obesità, nonostante una riduzione simile nella concentrazione plasmatica indotta dall'esercizio (Mittendorfer et al., 2004).

Tra le variabili valutate vi era anche l'IL-15, in quanto i soggetti con obesità manifestavano livelli elevati di IL-15 circolante e di IL-15 presente nel tessuto adiposo: tuttavia, nonostante i livelli elevati, non sembrerebbe che l'IL-15 influisca sull'esercizio (Pierce et al., 2015)

La somministrazione di IL-15 ha stimolato la lipolisi nel tessuto adiposo nei soggetti normopeso, mentre l'ha soppressa nei soggetti con obesità: gli autori ipotizzano che la soppressione della lipolisi indotta dall'IL-15 negli obesi sia legata alla maggior quantità di tessuto adiposo, e che quindi sia di natura protettiva (Pierce et al., 2015).

Alla luce di questi risultati, si può affermare che i meccanismi che alterano la lipolisi variano in base all'intensità e alla tipologia dell'esercizio svolto: durante una seduta di attività aerobica, la lipolisi è alterata prevalentemente dall'azione antagonista del recettore α 2-adrenergico e dall'effetto anti-lipolitico dell'insulina; al contrario, durante una seduta di forza ad alta intensità, la lipolisi sembra essere alterata da ridotti livelli di GH, con un conseguente attenuamento della stimolazione indotta da GH nel tessuto adiposo sottocutaneo.

Sfortunatamente, non vi sono stati articoli che andassero a valutare le risposte indotte da una seduta di esercizio aerobico ad alta intensità; tuttavia, vi sono evidenze che sottolineano come l'aumento dei livelli di GH sia suscettibile all'aumento dell'intensità anche durante una seduta di esercizio aerobico: infatti, nell'articolo riportato, l'esercizio aerobico a bassa intensità non ha determinato variazioni nei livelli di GH plasmatico; al contrario, sono stati riscontrati livelli elevati di GH dopo una seduta di esercizio aerobico ad alta intensità (Stokes et al., 2008).

Anche considerando che i partecipanti in quest'ultimo studio siano normopeso, è possibile supporre, sulla base dei dati ottenuti precedentemente, che l'attenuato aumento dei livelli di GH indotto dall'intensità dell'esercizio potrebbe limitare la lipolisi del tessuto adiposo in soggetti affetti da obesità anche durante una seduta di esercizio aerobico ad alta intensità, in

maniera analoga a quello che è stato riscontrato durante una seduta di resistance training (Ormsbee et al., 2009).

Considerando l'attività pro-infiammatoria acuta dell'esercizio, è stato dimostrato come una singola seduta di esercizio aerobico abbia aumentato l'attività di NF- κ B, probabilmente a causa dello stress ossidativo acuto indotto dall'esercizio. Tuttavia questo incremento si è manifestato solo sulla popolazione con obesità in assenza di diabete, e al contrario nei partecipanti diabetici non sono state riscontrate differenze. Gli autori suggeriscono che questa differenza sia legata ai valori di NF- κ B al basale: infatti, i soggetti affetti da obesità e diabete presentavano inizialmente livelli di NF- κ B sensibilmente maggiori rispetto al gruppo di controllo con isolata obesità, e di conseguenza è probabile che lo stimolo dato dall'esercizio non sia sufficiente poiché NF- κ B è già stimolato al massimo in condizioni basali (Tantiwong et al., 2010).

Altri meccanismi che possono aver influito con queste dinamiche riguardano la sensibile diminuzione dei livelli di glucosio indotta dall'esercizio nei soggetti con diabete: infatti, considerando che l'iperglicemia stimola la via di NF- κ B, una riduzione importante della glicemia potrebbe ridurre di conseguenza la stimolazione di NF- κ B; inoltre, i soggetti con diabete hanno manifestati ridotti livelli di VO₂max al basale, e di conseguenza potrebbero aver raggiunto intensità inferiori rispetto ai soggetti affetti dalla sola obesità.

Inoltre, sebbene NF- κ B controlli l'espressione genica di molte proteine infiammatorie, comprese IL-6 e MCP-1, gli autori non hanno trovato alcuna correlazione tra gli aumenti di NF- κ B, IL-6 e MCP-1: probabilmente, l'espressione genica di dell'IL-6 e di MCP-1 indotta dall'esercizio è mediata da altri fattori indipendenti da NF- κ B (Tantiwong et al., 2010).

5.2 Implicazioni cliniche

L'attenuazione della lipolisi nel tessuto adiposo sottocutaneo può essere collegata al ridotto contributo degli acidi grassi plasmatici rispetto all'ossidazione totale degli acidi grassi durante l'esercizio.

La letteratura raccolta spiega come i soggetti con obesità abbiano livelli elevati di ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio: questo aspetto potrebbe sembrare un paradosso, poiché spesso la massima ossidazione dei grassi si associa ad una buona forma fisica, e naturalmente i soggetti con obesità non rispettano i criteri per essere considerati tali.

A conferma di questo, in un *randomized controlled trial*, che ha valutato un programma per la perdita di peso, sia i soggetti che al follow-up di 4 anni avevano perso ulteriore peso, e sia i soggetti che avevano riguadagnato il peso, avevano una ossidazione degli acidi grassi elevata durante l'esercizio: tuttavia, nei soggetti che hanno perso peso tale condizione è garantita dalla miglior forma fisica, rispecchiata da valori elevati di VO₂max; al contrario, nei soggetti che hanno riguadagnato peso, la MFO elevata è data dalla maggior disponibilità lipica, e infatti questa popolazione aveva livelli inferiori di VO₂max (Dandanell et al., 2017). Questi aspetti si manifestano soprattutto nei soggetti con obesità grave (>40 kg/m²) a cui, oltre alla maggior disponibilità lipidica si associa anche una massa magra maggiore rispetto ai soggetti con obesità di stadio I (Emerenziani et al., 2019).

L'ossidazione totale degli acidi grassi durante l'esercizio non è quindi alterata nei soggetti con obesità, in quanto quest'ultimi manifestano dei tassi di ossidazione totale simili, o maggiori rispetto ai soggetti normopeso (Goodpaster et al., 2002).

Tuttavia, l'aspetto deficitario sembra essere legato al fatto che i soggetti con obesità prediligano una ossidazione degli acidi grassi di derivazione intramuscolare.

Questo aspetto può collegarsi ai risultati discussi precedentemente: infatti la ridotta lipolisi dei trigliceridi del tessuto adiposo può predisporre i soggetti obesi a ricorrere principalmente ai depositi intramuscolari, attraverso la loro lipolisi (Mittendorfer et al., 2004).

Di conseguenza, si può affermare che la ridotta lipolisi dei trigliceridi del tessuto adiposo sottocutaneo nei soggetti obesi viene compensata da una lipolisi dei trigliceridi intramuscolari.

Questi risultati sono confermati da altri articoli, in cui si evidenzia la tendenza dei soggetti con obesità ad utilizzare i trigliceridi intramuscolari per compensare la ridotta lipolisi dei trigliceridi derivanti dal tessuto adiposo (Horowitz & Klein, 2000).

A supporto di questo, i soggetti obesi hanno mostrato un utilizzo degli acidi grassi non plasmatici maggiore rispetto ai soggetti normopeso (Goodpaster et al., 2002).

I fattori che regolano la lipolisi e l'ossidazione dei trigliceridi intramuscolari non è del tutto nota: gli autori ipotizzano che sia legata all'aumento dell'attività adrenergica indotto dall'esercizio e dalla contrazione muscolare; tuttavia, considerando il fatto che l'attività dei recettori adrenergici sembra essere uno dei fattori limitanti della lipolisi del tessuto adiposo, è possibile che la predominanza dell'ossidazione di acidi grassi intramuscolari sia legata alla

contrazione muscolare, che aumenta l'attività della lipasi ormone-sensibile (HSL) in maniera indipendente dall'azione dei recettori adrenergici (Horowitz & Klein, 2000).

Inoltre, sembrerebbe che l'utilizzo dei trigliceridi intramuscolari durante l'esercizio sia direttamente proporzionale alla sua disponibilità (Horowitz & Klein, 2000).

L'esercizio fisico, ad oggi, viene considerato uno strumento fondamentale per la riduzione del peso corporeo, perché permette di aumentare il dispendio calorico. In particolar modo, l'esercizio aerobico, che stimola la mobilizzazione e l'ossidazione dei trigliceridi attraverso la lipolisi, viene identificato come uno strumento efficace nel trattamento dei soggetti con obesità addominale (Horowitz & Klein, 2000).

Infatti, la letteratura inclusa evidenzia come la pratica di esercizio fisico regolare permetta di migliorare l'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio.

Considerando la forte suscettibilità manifestata dalla mobilizzazione dei lipidi rispetto all'esercizio fisico, è possibile supporre che diverse intensità e tipologie di esercizio possano avere effetti diversi: tuttavia, non sono emerse differenze significative a lungo termine tra le tipologie riportate.

È stato dimostrato come un programma di allenamento aerobico di 12 settimane a bassa intensità, che dovrebbe stimolare al massimo la lipolisi, ha aumentato il contributo nell'ossidazione degli acidi grassi al dispendio energetico totale, ma solo nelle donne con obesità addominale rispetto a donne con obesità gluteo-femorale; queste differenze probabilmente sono date da una maggior mobilitazione di grassi derivanti dai depositi addominali rispetto al grasso gluteo tipico delle donne (van Aggel-Leijssen et al., 2001).

A supporto di questo, anche Besnier et al., che ha proposto un protocollo ad una intensità tale da stimolare al massimo l'ossidazione degli acidi grassi, ha evidenziato un miglioramento da questo punto di vista (Besnier et al., 2015).

L'allenamento continuativo prolungato sembra favorire una predisposizione verso l'ossidazione degli acidi grassi derivanti dai depositi intramuscolari, con una conseguente diminuzione degli acidi grassi non esterificati attraverso il turnover degli acidi grassi. Questi meccanismi sembrano migliorare i livelli di insulina e la sensibilità insulinica periferica, miglioramenti apprezzabili attraverso la diminuzione dell'HOMA Index (Lanzi et al., 2015), un indice utilizzato per valutare l'insulino-resistenza.

Al contrario, il protocollo intervallato sembrerebbe garantire una maggior ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio a parità di intensità (Gaitán et al., 2019): questo potrebbe

essere correlato ad una maggior biogenesi mitocondriale indotta dalle intensità maggiori, che garantisce un miglioramento nella capacità aerobica ed ossidativa (Lanzi et al., 2015).

Tuttavia, il protocollo intervallato ad alta intensità non sembra avere dei benefici nei confronti della sensibilità insulinica.

È importante considerare che i benefici sull'ossidazione dei grassi si sono verificati in sole due settimane, quindi i primi miglioramenti da questo punto di vista si manifestano in breve tempo (Gaitán et al., 2019).

Nessun articolo riportato in letteratura ha riscontrato benefici nei confronti della lipolisi del tessuto adiposo: infatti, van Aggel-Leijssen et al. riporta come l'aumento dell'ossidazione degli acidi grassi sia dato prevalentemente dall'ossidazione degli acidi grassi non plasmatici; a supporto di questo, non sono state riscontrate variazioni nei livelli di glicerolo. Inoltre, anche il livelli di epinefrina e norepinefrina, i cui livelli ridotti sono stati identificati come responsabili dell'alterazione della lipolisi nei soggetti con obesità, non hanno subito variazioni (van Aggel-Leijssen et al., 2001).

L'assenza di cambiamenti sulla lipolisi in presenza di miglioramenti nel tasso di ossidazione degli acidi grassi può far supporre che tale aumento sia principalmente correlato ad un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi derivanti dai depositi intramuscolari, piuttosto che dal tessuto adiposo sottocutaneo, almeno nella fase iniziale dell'allenamento (Gaitán et al., 2019).

Probabilmente, questi effetti limitati sulla lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo sono legati alle basse intensità o alla breve durata dei protocolli di allenamento valutati.

Infine, considerando protocolli più longevi, in cui viene associato esercizio fisico e dieta, non sono emerse differenze significative tra l'allenamento ad una intensità tale da stimolare al massimo l'ossidazione degli acidi grassi (FATmax) e l'allenamento ad intensità più elevata, nella riduzione della massa grassa, nonostante una ossidazione degli acidi grassi maggiore indotta dal protocollo FATmax (Besnier et al., 2015).

Come prevedibile, il protocollo a bassa intensità FATmax ha ottenuto i risultati migliori nel miglioramento del metabolismo del glucosio e della sensibilità insulinica.

Infine, è stato dimostrato come un intervento sullo stile di vita di 6 mesi abbia permesso ai partecipanti affetti da obesità di raggiungere dei livelli di ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio paragonabili al gruppo di controllo, formato da soggetti sovrappeso e normopeso che non hanno seguito nessun programma di dimagrimento (Hames et al., 2016).

5.3 Informazioni utili per la prescrizione di esercizio

È importante specificare che l'obiettivo di questa revisione della letteratura era quello di raccogliere le informazioni attuali riguardanti i fenomeni che avvengono nel tessuto adiposo durante una seduta di attività fisica.

Tuttavia, è possibile, sulla base delle informazioni raccolte, definire alcune informazioni utili per la prescrizione di esercizio riferita a soggetti obesi, anche considerando che alcuni articoli prevedono una valutazione delle risposte fisiologiche che si manifestano durante l'esercizio prima e dopo un programma di allenamento. Questo permette di valutare l'effettiva allenabilità di alcuni aspetti presenti nelle risposte acute indotte dall'esercizio.

Alla luce dei risultati ottenuti, è possibile affermare che non esiste un protocollo più efficace per migliorare l'impatto acuto dell'esercizio in soggetti con obesità: tuttavia, la strategia che è emersa dalla ricerca sembra essere una combinazione tra attività continuativa a bassa intensità ed intervallata ad alta intensità. Questo perché la diversa intensità implica benefici differenti: infatti l'allenamento continuativo sembra avere un impatto diretto sulla sensibilità insulinica, mentre il protocollo intervallato ad alta intensità sembra migliorare la capacità aerobica ed ossidativa degli acidi grassi.

Tuttavia, gli autori suggeriscono che, almeno all'inizio, sia opportuno utilizzare intensità basse di allenamento, poiché meglio tollerate da soggetti con obesità (Emerenziani et al., 2019); questo dovrebbe aumentare la compliance del protocollo ed evitare i dropout.

Tuttavia, con il progredire del protocollo, sarà importante aumentare le intensità per ottenere dei benefici anche nei confronti della capacità aerobica ed ossidativa.

Inoltre i primi benefici rispetto all'ossidazione degli acidi grassi sembrano sopraggiungere in poche settimane; al contrario, i miglioramenti sulla lipolisi del tessuto adiposo necessitano probabilmente di un periodo prolungato di esercizio.

Nella ricerca è emerso come l'inserimento di un riscaldamento attivo, che consisteva in un mezzo squat, ha aumentato l'ossidazione massima degli acidi grassi durante una successiva seduta di esercizio aerobico (Emerenziani et al., 2020). Questo probabilmente è dovuto ad un aumento del rilascio di GH, che va a stimolare l'ossidazione degli acidi grassi.

Sfortunatamente non sono state inseriti programmi di allenamento basati su esercizi di forza, tuttavia quest'ultimi non vanno trascurati, poiché alcuni autori suggeriscono come l'allenamento di forza permetta di migliorare la lipolisi mediata dalle catecolamine (Ormsbee et al., 2009).

Di conseguenza, risulta evidente come sia necessaria una combinazione di diverse intensità e tipologie di esercizio per contrastare gli effetti deleteri che si manifestano durante l'esercizio dati dall'obesità.

Naturalmente, in accordo con le attuali linee guida, è importante associare al programma di esercizio anche una dieta, non solo per ridurre l'introito calorico ma perché è stato dimostrato come la dieta influisca direttamente sull'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio.

Infatti, è stato dimostrato che una dieta a basso indice glicemico, associata ad un protocollo di esercizio fisico, aumenti il contributo dato dall'ossidazione degli acidi grassi durante l'esercizio in soggetti con obesità (Solomon et al., 2013).

Al contrario, nello stesso articolo è emerso come una dieta ad alto indice glicemico prevenga i benefici indotti dall'esercizio, probabilmente a causa dell'innalzamento dei livelli di insulina, con una conseguente attenuazione della lipolisi indotta dall'esercizio.

Di conseguenza, risulta evidente come l'alimentazione svolga un ruolo fondamentale non solo nella perdita di peso, ma anche nei fenomeni che si manifestano nel tessuto adiposo durante l'esercizio.

5.4 Limitazioni e prospettive

La principale limitazione di questa review riguarda l'ambito metodologico: infatti, considerando che gli ambiti di ricerca sono molto ampi, risulta quindi impossibile condurre una revisione sistematica, ma solo una revisione narrativa.

La ricerca ha infatti raggruppato studi molto eterogenei, e alla luce di questo risulta impossibile una valutazione qualitativa o quantitativa dei risultati raggruppati.

Un'altra importante limitazione dal punto di vista metodologico riguarda un bias di selezione per la presa in considerazione di soli articoli gratuitamente accessibili e presenti su Pubmed Central: questo approccio ha ridotto sensibilmente il numero di articoli presi in considerazione dal motore di ricerca. Tuttavia, un'analisi più dettagliata degli articoli eliminati tramite il filtro "*free full text*", ha evidenziato come l'inclusione di soli studi "*free PMC article*" abbia eliminato prevalentemente articoli particolarmente datati, tra cui molti precedenti al 2000. Infatti, considerando le riviste più rappresentate nella ricerca effettuata senza la presenza del filtro, come ad esempio "*The American Journal of Clinical Nutrition and obesity (Silver Spring)*", l'esclusione di articoli data dal filtro ha mantenuto molti studi recenti, a discapito di altri più distanti nel tempo.

Nonostante questa limitazione, che quindi non permette di ambire ad una completa panoramica della letteratura specifica, il numero elevato degli studi valutati (536) consente comunque di soddisfare l'obiettivo di una revisione narrativa delle attuali evidenze scientifiche sull'argomento trattato.

Prendendo in considerazione i dati raccolti, risulta evidente come la principale limitazione riguardi il ridotto numero di articoli inclusi, che rispecchia una quantità limitata di dati a disposizione: infatti, dai 536 articoli iniziali, solo 21 sono risultati utili per la ricerca.

Questo può essere legato all'obiettivo stesso della revisione, poiché sono necessarie procedure complesse per valutare le risposte fisiopatologiche indotte dall'esercizio nel tessuto adiposo, come ad esempio la microdialisi.

Inoltre è importante sottolineare il fatto che la ricerca prevedeva l'inclusione anche di articoli che si focalizzavano su una popolazione con comorbidità associate, che rende l'interpretazione ancora più complicata; tuttavia, alla fine solo due articoli hanno riportato una popolazione che, oltre all'obesità, presentava il diabete mellito (Colberg et al., 1996; Tantiwong et al., 2010).

Infine, essendo questa ricerca una revisione narrativa, è possibile incorrere in bias selettivi, in quanto la scelta degli articoli è soggettiva e non basata su criteri pre-specificati come avviene nella revisione sistematica. Tuttavia, per limitare l'influenza di bias di selezione, sono stati definiti precisamente dei criteri di inclusione ed esclusione.

Considerando che la ricerca ha evidenziato una forte suscettibilità della lipolisi rispetto all'intensità e alla tipologia dell'esercizio, sarà opportuno valutare le risposte che si manifestano durante l'esercizio variando questi due fattori, per ottenere una panoramica più completa rispetto alle variabili date dall'esercizio con possibile impatto sulla prescrizione individualizzata.

Inoltre, considerando che l'obesità viene considerata come un fattore di rischio comune per molteplici patologie, sarà importante valutare questi aspetti anche in presenza di partecipanti con comorbidità, in quanto la risposta fisiopatologica indotta dall'esercizio fisico potrebbe cambiare in presenza di particolari condizioni patologiche. Questa prospettiva assume particolare importanza considerando la limitata disponibilità di articoli inclusi riferiti a patologie croniche associate all'obesità inclusi nelle ricerche.

5.5 Take home messages

Per riassumere ciò che si è evidenziato in questa revisione della letteratura:

- I soggetti affetti da obesità manifestano una lipolisi del tessuto adiposo attenuata durante l'esercizio, e i fattori che portano a tale condizione variano in base all'intensità ed alla tipologia dell'esercizio: durante una seduta di esercizio aerobico, la principale limitazione sembra essere legata all'attività anti-lipolitica indotta dall'insulina e dall'attività del recettore α 2-adrenergico, mentre nel caso di un allenamento di forza la lipolisi sembra essere alterata da bassi livelli di GH;
- L'ossidazione totale degli acidi grassi durante l'esercizio è preservata, tuttavia si ha un contributo eccessivo degli acidi grassi di derivazione non plasmatica, probabilmente a causa della ridotta lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo addominale e dalla contrazione muscolare;
- Considerando l'impatto che un programma di allenamento potrebbe avere nei confronti delle risposte acute indotte dall'esercizio, è stato evidenziato come le diverse tipologie ed intensità di allenamento proposte garantiscano un miglioramento nell'ossidazione degli acidi grassi. Tuttavia, sono state riscontrati benefici differenti: l'allenamento intervallato ad alta intensità sembrerebbe aumentare la capacità aerobica ed ossidativa, mentre l'allenamento continuativo sembra migliorare la sensibilità insulinica periferica. Alla luce di questo, sembrerebbe essere opportuno intercambiare le due tipologie di esercizio per favorire il maggior numero di benefici.
- Un programma di esercizio fisico sembra migliorare l'ossidazione degli acidi grassi, tuttavia sembrerebbe che tali miglioramenti siano legati ad un aumento nell'ossidazione degli acidi grassi non plasmatici. Questi risultati si ottengono in tempi brevi. Al contrario, per ottenere dei benefici nei confronti della lipolisi del tessuto adiposo, andando quindi ad aumentare il contributo dato dall'ossidazione degli acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo, sono probabilmente necessari un periodo di allenamento prolungato

CAPITOLO 6: CONCLUSIONI

Poiché i benefici a lungo termine dell'esercizio sono stati ampiamente dimostrati, lo scopo di questa revisione era quello di analizzare i fenomeni che si manifestano a livello del tessuto adiposo durante l'esercizio fisico.

Pazienti obesi affetti da obesità manifestano una lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo indotta dall'esercizio attenuata rispetto alle controparti normopeso. Le cause fisiopatologiche sembrano variare in base alla tipologia e all'intensità dell'esercizio fisico. Questo porta ad un ridotto contributo degli acidi grassi derivanti dal tessuto adiposo sottocutaneo, che viene compensato attraverso l'ossidazione degli acidi grassi provenienti dai depositi ectopici intramuscolari.

Sembrerebbe che un programma di esercizio migliori l'ossidazione totale degli acidi grassi, anche se tale miglioramento sembra essere legato ad un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi non plasmatici. Tuttavia, per avere benefici in merito alla lipolisi sembra essere necessario un protocollo particolarmente longevo.

L'attuale letteratura suggerisce una combinazione di esercizio ad intervallato ad alta intensità e continuativo, poiché portano a benefici differenti, ma allo stesso tempo fondamentali per il trattamento dell'obesità e delle sue comorbidità.

In questo senso, futuri lavori scientifici dovrebbero analizzare le risposte acute con diverse intensità e tipologie di esercizio fisico, per trasferire conoscenze fisiopatologiche in considerazioni cliniche e di prescrizioni di esercizio più mirate.

CAPITOLO 7: BIBLIOGRAFIA

- Abbenhardt, C., Mctiernan, A., Alfano, C. M., Wener, M. H., Campbell, K. L., Duggan, C., Foster-Schubert, K. E., Kong, A., Toriola, A. T., Potter, J. D., Mason, C., Xiao, L., Blackburn, G. L., Bain, C., & Ulrich, C. M. (2013). Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *Journal of Internal Medicine*, 274(2). <https://doi.org/10.1111/joim.12062>
- Abd El-Kader, S. M., Al-Shreef, F. M., & Al-Jiffri, O. H. (2016). Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *African Health Sciences*, 16(1). <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.32>
- Al-Daghri, N. M., Al-Ajlan, A. S. M., Alfawaz, H., Yakout, S. M., Aljohani, N., Kumar, S., & Alokail, M. S. (2015). Serum cytokine, chemokine and hormone levels in Saudi adults with pre-diabetes: A one-year prospective study. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(9).
- Al-Eisa, E., Gabr, S. A., & Alghadir, A. H. (2017). Effects of supervised aerobic training on the levels of anti-mullerian hormone and adiposity measures in women with normo-ovulatory and polycystic ovary syndrome. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 67(4).
- Apovian, C. M. (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. In *The American journal of managed care* (Vol. 22, Issue 7).
- Azuma, K., Katsukawa, F., Oguchi, S., Murata, M., Yamazaki, H., Shimada, A., & Saruta, T. (2003). Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obesity Research*, 11(8). <https://doi.org/10.1038/oby.2003.137>
- Baturcam, E., Abubaker, J., Tiss, A., Abu-Farha, M., Khadir, A., Al-Ghimlas, F., Al-Khairi, I., Cherian, P., Elkum, N., Hammad, M., John, J., Kavalakatt, S., Lehe, C., Warsame, S., Behbehani, K., Dermime, S., & Dehbi, M. (2014). Physical exercise reduces the expression of RANTES and its CCR5 receptor in the adipose tissue of obese humans. *Mediators of Inflammation*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/627150>
- Belalcazar, L. M., Ballantyne, C. M., Lang, W., Haffner, S. M., Rushing, J., Schwenke, D. C., Pi-Sunyer, F. X., & Tracy, R. P. (2011). Metabolic factors, adipose tissue, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in type 2 diabetes: Findings from the look

- AHEAD study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(7).
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.224386>
- Besnier, F., Lenclume, V., Gérardin, P., Fianu, A., Martinez, J., Naty, N., Porcherat, S., Boussaid, K., Schneebeli, S., Jarlet, E., Hatia, S., Dalleau, G., Verkindt, C., Brun, J. F., Gonthier, M. P., & Favier, F. (2015). Individualized exercise training at maximal fat oxidation combined with fruit and vegetable-rich diet in overweight or obese women: The LIPOXmax-réunion randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 10(11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139246>
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 15, Issue 5). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Borel, A. L., Nazare, J. A., Smith, J., Alméras, N., Tremblay, A., Bergeron, J., Poirier, P., & Després, J. P. (2012). Visceral and not subcutaneous abdominal adiposity reduction drives the benefits of a 1-year lifestyle modification program. *Obesity*, 20(6).
<https://doi.org/10.1038/oby.2011.396>
- Brinkley, T. E., Ding, J., Carr, J. J., & Nicklas, B. J. (2011). Pericardial fat loss in postmenopausal women under conditions of equal energy deficit. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(5). <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181fb512d>
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Chouchani, E. T., & Kajimura, S. (2019). Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. In *Nature Metabolism* (Vol. 1, Issue 2). <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0021-8>
- Christensen, R. H., Wedell-Neergaard, A. S., Lehrskov, L. L., Legaard, G. E., Dorph, E., Larsen, M. K., Launbo, N., Fagerlind, S. R., Seide, S. K., Nymand, S., Ball, M., Vinum, N. B., Dahl, C. N., Henneberg, M., Ried-Larsen, M., Boesen, M. P., Christensen, R., Karstoft, K., Krogh-Madsen, R., ... Ellingsgaard, H. (2019). Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Cardiac Adipose Tissues: Secondary Analyses from a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, 4(8).
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2074>
- Christiansen, T., Paulsen, S. K., Bruun, J. M., Pedersen, S. B., & Richelsen, B. (2010). Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: A 12-week randomized intervention study.

- American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 298(4).
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00574.2009>
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. (1998). *Obesity Research*, 6 Suppl 2.
- Colberg, S. R., Hagberg, J. M., McCole, S. D., Zmuda, J. M., Thompson, P. D., & Kelley, D. E. (1996). Utilization of glycogen but not plasma glucose is reduced in individuals with NIDDM during mild-intensity exercise. *Journal of Applied Physiology*, 81(5).
<https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.5.2027>
- Cornier, M. A., Melanson, E. L., Salzberg, A. K., Bechtell, J. L., & Tregellas, J. R. (2012). The effects of exercise on the neuronal response to food cues. *Physiology and Behavior*, 105(4). <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.023>
- Croymans, D. M., Paparisto, E., Lee, M. M., Brandt, N., Le, B. K., Lohan, D., Lee, C. C., & Roberts, C. K. (2013). Resistance training improves indices of muscle insulin sensitivity and β -cell function in overweight/obese, sedentary young men. *Journal of Applied Physiology*, 115(9). <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00485.2013>
- Dandanell, S., Husted, K., Amdisen, S., Vigelsø, A., Dela, F., Larsen, S., & Helge, J. W. (2017). Influence of maximal fat oxidation on long-term weight loss maintenance in humans. *Journal of Applied Physiology*, 123(1).
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00270.2017>
- Dutheil, F., Lesourd, B., Courteix, D., Chapier, R., Doré, E., & Lac, G. (2010). Blood lipids and adipokines concentrations during a 6-month nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. *Lipids in Health and Disease*, 9.
<https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-148>
- Emerenziani, G. pietro, Ferrari, D., Fittipaldi, S., Bimonte, V. M., Marocco, C., Greco, E. A., Perroni, F., Migliaccio, S., Lenzi, A., Baldari, C., & Guidetti, L. (2020). Effects of Acute Whole-Body Vibration Practice on Maximal Fat Oxidation in Adult Obese Males: A Pilot Study. *Obesity Facts*, 13(2). <https://doi.org/10.1159/000505665>
- Emerenziani, G. pietro, Ferrari, D., Marocco, C., Greco, E. A., Migliaccio, S., Lenzi, A., Baldari, C., & Guidetti, L. (2019). Relationship between individual ventilatory threshold and maximal fat oxidation (MFO) over different obesity classes in women. *PLoS ONE*, 14(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215307>

- Frank, L. L., Sorensen, B. E., Yasui, Y., Tworoger, S. S., Schwartz, R. S., Ulrich, C. M., Irwin, M. L., Rudolph, R. E., Rajan, K. B., Stanczyk, F., Bowen, D., Weigle, D. S., Potter, J. D., & McTiernan, A. (2005). Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: A randomized clinical trial. In *Obesity Research* (Vol. 13, Issue 3). <https://doi.org/10.1038/oby.2005.66>
- Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). The colors of adipose tissue. *Gaceta Medica de Mexico*, *156*(2). <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000356>
- Fu, X. Y., Zelik, K. E., Board, W. J., Browning, R. C., & Kuo, A. D. (2015). Soft tissue deformations contribute to the mechanics of walking in obese adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *47*(7). <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000554>
- Gaitán, J. M., Eichner, N. Z. M., Gilbertson, N. M., Heiston, E. M., Weltman, A., & Malin, S. K. (2019). Two weeks of interval training enhances fat oxidation during exercise in obese adults with prediabetes. *Journal of Sports Science and Medicine*, *18*(4).
- Gonzalez-Gil, A. M., & Elizondo-Montemayor, L. (2020). The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: A review. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 6, p. 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>
- González-Jurado, J. A., Suárez-Carmona, W., López, S., & Sánchez-Oliver, A. J. (2020). Changes in lipoinflammation markers in people with obesity after a concurrent training program: A comparison between men and women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(17). <https://doi.org/10.3390/ijerph17176168>
- Goodpaster, B. H., Wolfe, R. R., & Kelley, D. E. (2002). Effects of obesity on substrate utilization during exercise. *Obesity Research*, *10*(7). <https://doi.org/10.1038/oby.2002.78>
- Graham, T. E., Yang, Q., Blüher, M., Hammarstedt, A., Ciaraldi, T. P., Henry, R. R., Wason, C. J., Oberbach, A., Jansson, P.-A., Smith, U., & Kahn, B. B. (2006). Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. *New England Journal of Medicine*, *354*(24). <https://doi.org/10.1056/nejmoa054862>

- Grygiel-Górniak, B., & Puszczewicz, M. (2017). A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. In *European review for medical and pharmacological sciences* (Vol. 21, Issue 20).
- Hames, K. C., Coen, P. M., King, W. C., Anthony, S. J., Stefanovic-Racic, M., Toledo, F. G. S., Lowery, J. B., Helbling, N. L., Dubé, J. J., DeLany, J. P., Jakicic, J. M., & Goodpaster, B. H. (2016). Resting and exercise energy metabolism in weight-reduced adults with severe obesity. *Obesity*, *24*(6). <https://doi.org/10.1002/oby.21501>
- Horowitz, J. F., & Klein, S. (2000). Oxidation of nonplasma fatty acids during exercise is increased in women with abdominal obesity. *Journal of Applied Physiology*, *89*(6). <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.6.2276>
- Hulver, M. W., Zheng, D., Tanner, C. J., Houmard, J. A., Kraus, W. E., Slentz, C. A., Sinha, M. K., Pories, W. J., MacDonald, K. G., & Lynis Dohm, G. (2002). Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *283*(4 46-4). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00150.2002>
- Ibáñez, J., Izquierdo, M., Martínez-Labari, C., Ortega, F., Grijalba, A., Forga, L., Idoate, F., García-Unciti, M., Fernández-Real, J. M., & Gorostiaga, E. M. (2010). Resistance training improves cardiovascular risk factors in obese women despite a significative decrease in serum adiponectin levels. *Obesity*, *18*(3). <https://doi.org/10.1038/oby.2009.277>
- Jakicic, J. M., Clark, K., Coleman, E., Donnelly, J. E., Foreyt, J., Melanson, E., Volek, J., & Volpe, S. L. (2001). Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *33*(12). <https://doi.org/10.1097/00005768-200112000-00026>
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., & Yanovski, S. Z. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(25). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
- Johannsen, D. L., Knuth, N. D., Huizenga, R., Rood, J. C., Ravussin, E., & Hall, K. D. (2012). Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free

- mass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(7).
<https://doi.org/10.1210/jc.2012-1444>
- Kerhervé, H. A., Harvey, L. M., Eagles, A. N., McLellan, C., & Lovell, D. (2020). Similar rates of fat oxidation during graded submaximal exercise in women of different body composition. *PLoS ONE*, 15(11 November).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242551>
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6). <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Kim, M. K., Tomita, T., Kim, M. J., Sasai, H., Maeda, S., & Tanaka, K. (2009). Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *Journal of Applied Physiology*, 106(1). <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90756.2008>
- Koppo, K., Larrouy, D., Marques, M. A., Berlan, M., Bajzova, M., Polak, J., van de Voorde, J., Bülow, J., Lafontan, M., Crampes, F., Langin, D., Stich, V., & de Glisezinski, I. (2010). Lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue during exercise in lean and obese humans. Roles of insulin and natriuretic peptides. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 299(2).
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00767.2009>
- Lanzi, S., Codecasa, F., Cornacchia, M., Maestrini, S., Capodaglio, P., Brunani, A., Fanari, P., Salvadori, A., & Malatesta, D. (2015). Short-term HIIT and Fatmax training increase aerobic and metabolic fitness in men with class II and III obesity. *Obesity*, 23(10).
<https://doi.org/10.1002/oby.21206>
- Leal, V. de O., & Mafra, D. (2013). Adipokines in obesity. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 419). <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.003>
- Llanos, A. A. M., Krok, J. L., Peng, J., Pennell, M. L., Vitolins, M. Z., Degraffinreid, C. R., & Paskett, E. D. (2014). Effects of a Walking Intervention Using Mobile Technology and Interactive Voice Response on Serum Adipokines Among Postmenopausal Women at Increased Breast Cancer Risk. *Hormones and Cancer*, 5(2).
<https://doi.org/10.1007/s12672-013-0168-4>
- Machann, J., Häring, H., Shick, F., & Stumvoll, M. (2004). Intramyocellular lipids and insulin resistance. In *Diabetes, Obesity and Metabolism* (Vol. 6, Issue 4).
<https://doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.00339.x>

- Malin, S. K., Navaneethan, S. D., Mulya, A., Huang, H., & Kirwan, J. P. (2014). Exercise-induced lowering of chemerin is associated with reduced cardiometabolic risk and glucose-stimulated insulin secretion in older adults. *Journal of Nutrition, Health and Aging, 18*(6). <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0459-7>
- McLeod, A., Schiffer, L., Castellanos, K., Demott, A., Olender, S., Fitzgibbon, M., Hughes, S., Fantuzzi, G., & Tussing-Humphreys, L. (2020). Impact of physical activity and weight loss on fat mass, glucose metabolism, and inflammation in older African Americans with osteoarthritis. *Nutrients, 12*(11). <https://doi.org/10.3390/nu12113299>
- Meir, A. Y., Shelef, I., Schwarzfuchs, D., Gepner, Y., Tene, L., Zelicha, H., Tsaban, G., Bilitzky, A., Komy, O., Cohen, N., Bril, N., Rein, M., Serfaty, D., Kenigsbuch, S., Chassidim, Y., Zeller, L., Ceglarek, U., Stumvoll, M., Blüher, M., ... Shai, I. (2016). Intermuscular adipose tissue and thigh muscle area dynamics during an 18-month randomized weight loss trial. *Journal of Applied Physiology, 121*(2). <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00309.2016>
- Miller, G. D., Isom, S., Morgan, T. M., Vitolins, M. Z., Blackwell, C., Brosnihan, K. B., Diz, D. I., Katula, J., & Goff, D. (2014). Effects of a community-based weight loss intervention on adipose tissue circulating factors. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews, 8*(4). <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.003>
- Mittendorfer, B., Fields, D. A., & Klein, S. (2004). Excess body fat in men decreases plasma fatty acid availability and oxidation during endurance exercise. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, 286*(3 49-3). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00301.2003>
- Muscella, A., Stefàno, E., Lunetti, P., Capobianco, L., & Marsigliante, S. (2020). The regulation of fat metabolism during aerobic exercise. In *Biomolecules* (Vol. 10, Issue 12). <https://doi.org/10.3390/biom10121699>
- Nimptsch, K., Konigorski, S., & Pischon, T. (2019). Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. In *Metabolism: Clinical and Experimental* (Vol. 92). <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.006>
- Nono Nankam, P. A., Blüher, M., Kehr, S., Klötting, N., Krohn, K., Adams, K., Stadler, P. F., Mendham, A. E., & Goedecke, J. H. (2020). Distinct abdominal and gluteal adipose tissue transcriptome signatures are altered by exercise training in African women with obesity. *Scientific Reports, 10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66868-z>

- Ormsbee, M. J., Myung, D. C., Medlin, J. K., Geyer, G. H., Trantham, L. H., Dubis, G. S., & Hickner, R. C. (2009). Regulation of fat metabolism during resistance exercise in sedentary lean and obese men. *Journal of Applied Physiology*, *106*(5). <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91485.2008>
- Ormsbee, M. J., Thyfault, J. P., Johnson, E. A., Kraus, R. M., Myung, D. C., & Hickner, R. C. (2007). Fat metabolism and acute resistance exercise in trained men. *Journal of Applied Physiology*, *102*(5). <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00704.2006>
- Ouerghi, N., ben Fradj, M. K., Bezrati, I., Feki, M., Kaabachi, N., & Bouassida, A. (2017). Effect of High-Intensity Interval Training on Plasma Omentin-1 Concentration in Overweight/Obese and Normal-Weight Youth. *Obesity Facts*, *10*(4). <https://doi.org/10.1159/000471882>
- Petridou, A., Siopi, A., & Mougios, V. (2019). Exercise in the management of obesity. In *Metabolism: Clinical and Experimental* (Vol. 92). <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.009>
- Pierce, J. R., Maples, J. M., & Hickner, R. C. (2015). IL-15 concentrations in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans: Local effects of IL-15 on adipose tissue lipolysis. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *308*(12). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00575.2014>
- Ranallo, R. F., & Rhodes, E. C. (1998). Lipid metabolism during exercise. In *Sports Medicine* (Vol. 26, Issue 1). <https://doi.org/10.2165/00007256-199826010-00003>
- Reilly, S. M., & Saltiel, A. R. (2017). Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 13, Issue 11). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90>
- Rice, B., Janssen, I., Hudson, R., & Ross, R. (1999). Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. *Diabetes Care*, *22*(5). <https://doi.org/10.2337/diacare.22.5.684>
- Romieu, I., Dossus, L., Barquera, S., Blottière, H. M., Franks, P. W., Gunter, M., Hwalla, N., Hursting, S. D., Leitzmann, M., Margetts, B., Nishida, C., Potischman, N., Seidell, J., Stepien, M., Wang, Y., Westerterp, K., Winichagoon, P., Wiseman, M., & Willett, W. C. (2017). Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes and Control*, *28*(3). <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0869-z>

- Ross, R., Janssen, I., Dawson, J., Kungl, A. M., Kuk, J. L., Wong, S. L., Nguyen-Duy, T. B., Lee, S. J., Kilpatrick, K., & Hudson, R. (2004). Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: A randomized controlled trial. *Obesity Research, 12*(5). <https://doi.org/10.1038/oby.2004.95>
- Ross, R., Rissanen, J., Pedwell, H., Clifford, J., & Shragge, P. (1996). Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *Journal of Applied Physiology, 81*(6). <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.6.2445>
- Sam, S. (2018). Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk. In *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* (Vol. 33, Issue 1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0014>
- Shiba, C. K., Dâmaso, A. R., Rhein, S. O., Machado, P. P., Masquio, D. C. L., Oyama, L. M., Lombardi, J. A. B., lo Duca, L., Tock, L., Oliveira, G. I., & Campos, R. M. da S. (2020). Interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet in obese women. *Nutricion Hospitalaria, 37*(3). <https://doi.org/10.20960/nh.02777>
- Solomon, T. P. J., Haus, J. M., Cook, M. A., Flask, C. A., & Kirwan, J. P. (2013). A low-glycemic diet lifestyle intervention improves fat utilization during exercise in older obese humans. *Obesity, 21*(11). <https://doi.org/10.1002/oby.20411>
- Stich, V., de Glisezinski, I., Crampes, F., Hejnova, J., Cottet-Emard, J. M., Galitzky, J., Lafontan, M. A. X., Rivière, D., & Berlan, M. (2000). Activation of α 2-adrenergic receptors impairs exercise-induced lipolysis in SCAT of obese subjects. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 279*(2 48-2). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.2.r499>
- Stokes, K. A., Tyler, C., & Gilbert, K. L. (2008). The growth hormone response to repeated bouts of sprint exercise with and without suppression of lipolysis in men. *Journal of Applied Physiology, 104*(3). <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00534.2007>
- Stolarczyk, E. (2017). Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? In *Current Opinion in Pharmacology* (Vol. 37). <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.006>
- Sun, K., Tordjman, J., Clément, K., & Scherer, P. E. (2013). Fibrosis and adipose tissue dysfunction. In *Cell Metabolism* (Vol. 18, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.06.016>

- Tantiwong, P., Shanmugasundaram, K., Monroy, A., Ghosh, S., Li, M., DeFronzo, R. A., Cersosimo, E., Sriwijitkamol, A., Mohan, S., & Musi, N. (2010). NF- κ B activity in muscle from obese and type 2 diabetic subjects under basal and exercise-stimulated conditions. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 299(5). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00776.2009>
- Thomas, T. R., Warner, S. O., Dellsperger, K. C., Hinton, P. S., Whaley-Connell, A. T., Scott Rector, R., Liu, Y., Linden, M. A., Chockalingam, A., Thyfault, J. P., Huyette, D. R., Wang, Z., & Cox, R. H. (2010). Exercise and the metabolic syndrome with weight regain. *Journal of Applied Physiology*, 109(1). <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01361.2009>
- Trachta, P., Drápalová, J., Kaválková, P., Toušková, V., Cinkajzlová, A., Lacinová, Z., Matoulek, M., Zelinka, T., Widimský, J., Mráz, M., & Haluzík, M. (2014). Three months of regular aerobic exercise in patients with obesity improve systemic subclinical inflammation without major influence on blood pressure and endocrine production of subcutaneous fat. *Physiological Research*, 63(SUPPL.2). <https://doi.org/10.33549/physiolres.932792>
- Unamuno, X., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Becerril, S., Frühbeck, G., & Catalán, V. (2018). Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. In *European Journal of Clinical Investigation* (Vol. 48, Issue 9). <https://doi.org/10.1111/eci.12997>
- Urbanová, M., Dostálová, I., Trachta, P., Drápalová, J., Kaválková, P., Haluzíková, D., Matoulek, M., Lacinová, Z., Mráz, M., Kasalický, M., & Haluzík, M. (2014). Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus: The effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Physiological Research*, 63(2). <https://doi.org/10.33549/physiolres.932530>
- van Aggel-Leijssen, D. P., Saris, W. H., Wagenmakers, A. J., Hul, G. B., & van Baak, M. A. (2001). The effect of low-intensity exercise training on fat metabolism of obese women. *Obesity Research*, 9(2). <https://doi.org/10.1038/oby.2001.11>
- Vincent, H. K., Bourguignon, C. M., Vincent, K. R., Weltman, A. L., Bryant, M., & Taylor, A. G. (2006). Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in young overweight adults. *Obesity*, 14(12). <https://doi.org/10.1038/oby.2006.261>

- Wang, X., You, T., Murphy, K., Lyles, M. F., & Nicklas, B. J. (2015). Addition of exercise increases plasma adiponectin and release from adipose tissue. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(11). <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000670>
- Weltman, A., Wideman, L., Weltman, J. Y., & Veldhuis, J. D. (2003). Neuroendocrine control of GH release during acute aerobic exercise. In *Journal of Endocrinological Investigation* (Vol. 26, Issue 9). <https://doi.org/10.1007/BF03345234>
- WHO. (2020). *Fact Sheet: Obesity and Overweight*. World Health Organization.
- World Health Organisation. (2013). Obesity and overweight. Fact sheet N°311. In *Fact sheet N*.
- Yang, A., & Mottillo, E. P. (2020). Adipocyte lipolysis: From molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics. In *Biochemical Journal* (Vol. 477, Issue 5). <https://doi.org/10.1042/BCJ20190468>
- Youn, B. S., Klötting, N., Kratzsch, J., Lee, N., Park, J. W., Song, E. S., Ruschke, K., Oberbach, A., Fasshauer, M., Stumvoll, M., & Blüher, M. (2008). Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(2). <https://doi.org/10.2337/db07-1045>
- Zhang, H., Fealy, C. E., & Kirwan, J. P. (2019). Exercise training promotes a GDF15-associated reduction in fat mass in older adults with obesity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 316(5). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00439.2018>
- Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Ślęzak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. (2020). Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/ijms21103570>