



**CORSO SICOB III EDIZIONE
MILANO 11-12 APRILE 2024**

IL MANAGEMENT DELL'OBESITÀ

DIRETTORI DEL CORSO: MAURIZIO DE LUCA, GIUSEPPE NAVARRA

Corso sul management nutrizionale, psicologico-psichiatrico, motorio, farmacologico, endoscopico e chirurgico per i pazienti affetti da obesità.

**PROVIDER SICOB
EVENTO ACCREDITATO ECM 401500
15 CREDITI FORMATIVI**

FISIOPATOLOGIA DELL'OBESITÀ

DOTT.SSA GIULIA MARIA PONTESILLI

MEDICINA INTERNA

OSPEDALE SANTA MARIA DELLA MISERICORDIA – ROVIGO

UNIVERSITÀ DI PADOVA

From fatness to badness: The modern morality of obesity

Health
0(0) 1–18

© The Author(s) 2012

Reprints and permission:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1363459312447254

hea.sagepub.com



In so far as weight is regarded as an indicator of health (Jutel, 2005), health becomes visually accessible: it is manifest in the parameters of the body. Slim and overweight bodies signal very different living patterns. While the overweight body evidences self-indulgence and a lack of self-discipline, the slim body demonstrates a high level of self-control. The link between body-weight and consumption of food is taken as a given (Lupton, 1996). The body may be experienced as a source of pride if socially and normatively acceptable, but as a source of anxiety and humiliation if not.

Obese people are frequently portrayed as ugly, stupid, lazy, mean, self-indulgent, sloppy and emotionally weaker than 'normal' people (Gilman, 2008). Control and virtue are to be found in slenderness, which gives underweight people a higher status than the overweight.

People are deemed responsible for their own health.

World Obesity Federation Position Statement

Obesity: a chronic relapsing progressive disease process.

A position statement of the World Obesity Federation

From fatness to badness: The modern morality of obesity

Health
0(0) 1–18

© The Author(s) 2012

Reprints and permission:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1363459312447254

hea.sagepub.com

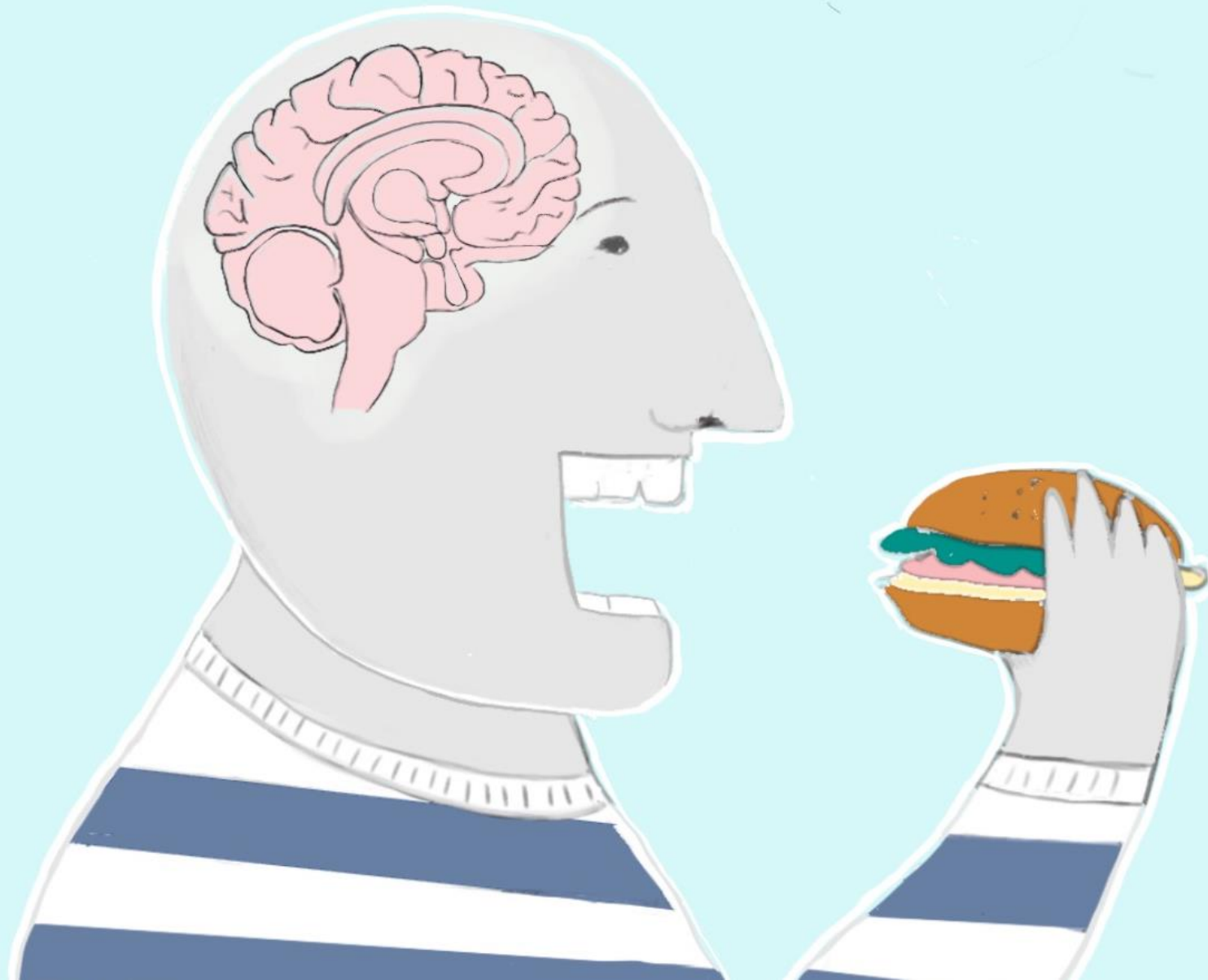


In so far as weight is regarded as an indicator of health (Jutel, 2005), health becomes visually accessible: it is manifest in the parameters of the body. Slim and overweight bodies signal very different living patterns. While the overweight body evidences self-indulgence and a lack of self-discipline, the slim body demonstrates a high level of self-control. The link between body-weight and consumption of food is taken as a given (Lupton, 1996). The body may be experienced as a source of pride if socially and normatively acceptable, but as a source of anxiety and humiliation if not.

~~Obese~~ **people** are frequently portrayed as ugly, stupid, lazy, mean, self-indulgent, sloppy and emotionally weaker than ~~normal~~ **people** (Gilman, 2008). Control and virtue are to be found in slenderness, which gives underweight people a higher status than the overweight.

People are deemed responsible for their own health.

IL CONSUMO DI CIBO: UNA SCELTA PERSONALE?



Controllo individuale

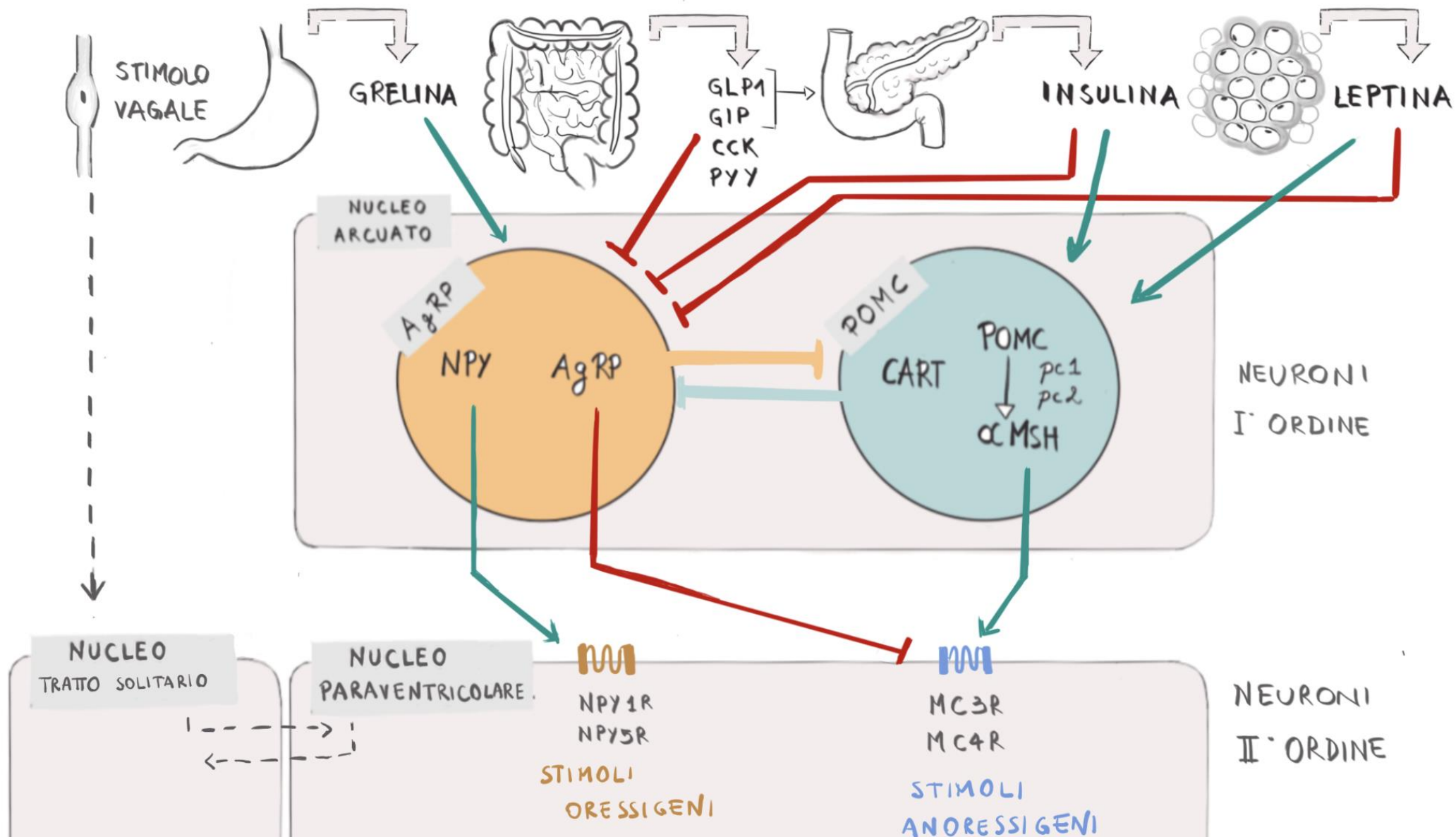
Influenze ambientali

Meccanismi
neurofisiologici

Fattori sociali

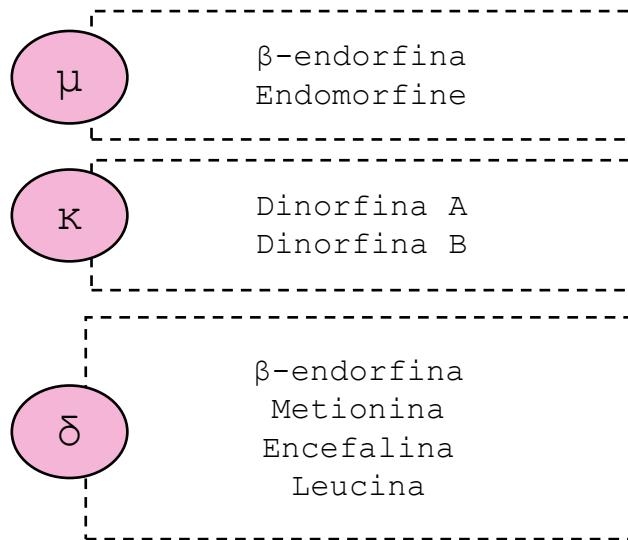
Fattori situazionali

IL SISTEMA OMEOSTATICO

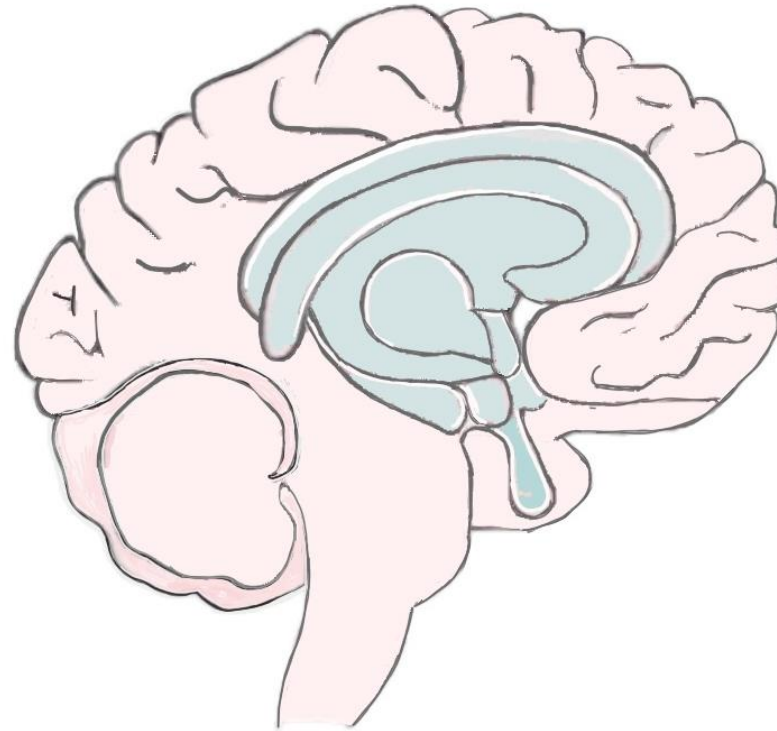


IL SISTEMA EDONICO

OPPIOIDI ENDOGENI



Le aree in cui tali recettori sono prevalentemente espressi in relazione all'alimentazione sono **VTA**, **NAC** e **globo pallido ventrale**.



PATHWAY MESOLIMBICO-DOPAMINERGICO

I **neuroni dopaminergici** nell'**area tegmentale ventrale (VTA)** proiettano al **corpo striato ventrale**, incluso il **nucleo accumbens (NAC)**, esprimendo i recettori D1 e D2 per la dopamina, che a sua volta invia il segnale ad altre regioni del sistema limbico: **corteccia prefrontale, amigdala ed ippocampo**.

Il sistema che modula gli stimoli correlati alla ricompensa è quello **nigro-striatale**, che invia segnali dalla sostanza nigra allo striato dorsale.

Nei soggetti affetti da obesità, le regioni cerebrali implicate nel sistema edonico sono maggiormente responsive a stimoli legati a cibi palatabili, ma si attivano meno in risposta al loro consumo.

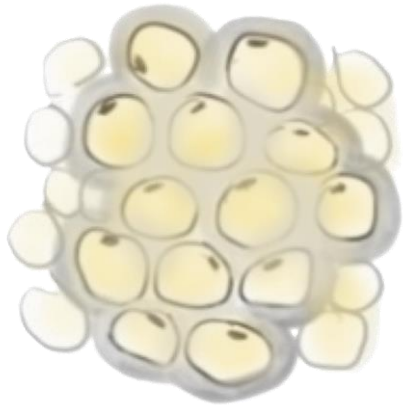
A questo si associa una ridotta capacità di trarre gratificazione dal consumo di cibo e la conseguente necessità di aumentare le quantità introdotte.

An illustration of a person's head in profile, facing right. The head is light gray, and the brain is shown in a pinkish-red color, cutaway to reveal internal structures. The person is wearing a blue shirt with a white ribbed collar. A hand, also light gray, is holding a burger with a brown bun, green lettuce, pink meat, and yellow cheese. The text 'DIPENDENZA DA CIBO' is written in bold black letters across the middle of the image.

DIPENDENZA DA CIBO

LEPTINA

Polipeptide prodotto principalmente dal tessuto adiposo bianco.



La sua espressione è regolata da insulina, glucocorticoidi, fattore di trascrizione FOS-like antigen 2 (FOSL2) e la leptina stessa.

I livelli di leptina circolante sono direttamente proporzionali alla massa grassa e fluttuano in base allo stato nutrizionale, calando nei momenti di digiuno.

La leptina si lega al rispettivo recettore ipotalamico (LEPRb) provocando un calo nell'appetito.

LEPTINO-RESISTENZA

IL CONTROLLO DELL'ALIMENTAZIONE

SISTEMA OMEOSTATICO

FAME

- Grelina

SAZIETÀ

- GLP-1
- Peptide YY
- Polipeptide pancreatico
- Amilina
- Ossintomodulina

SISTEMA EDONICO

WANTING

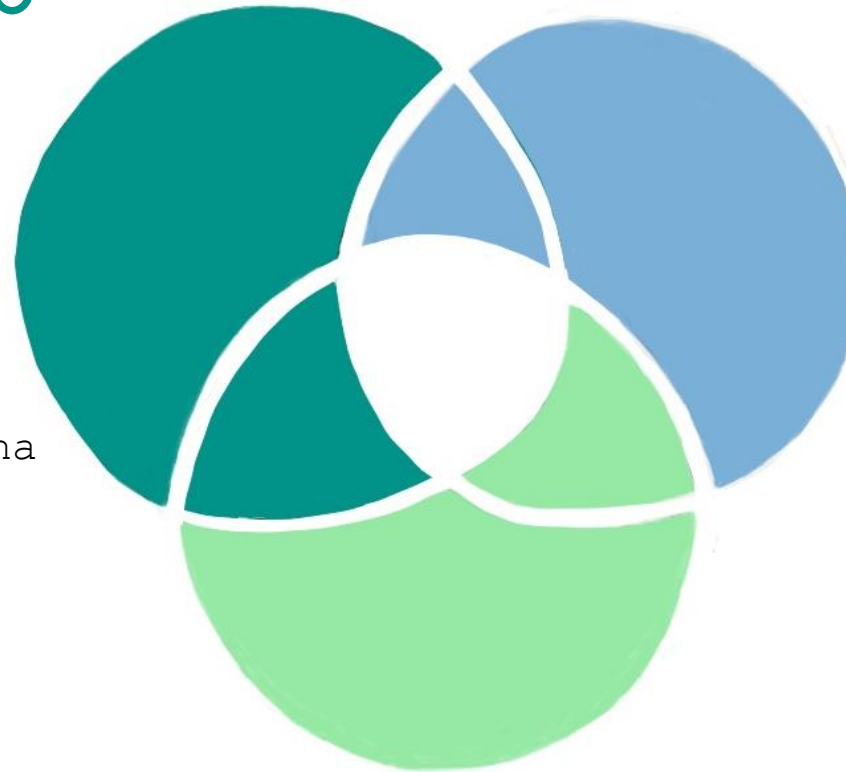
- Dopamina

LIKING

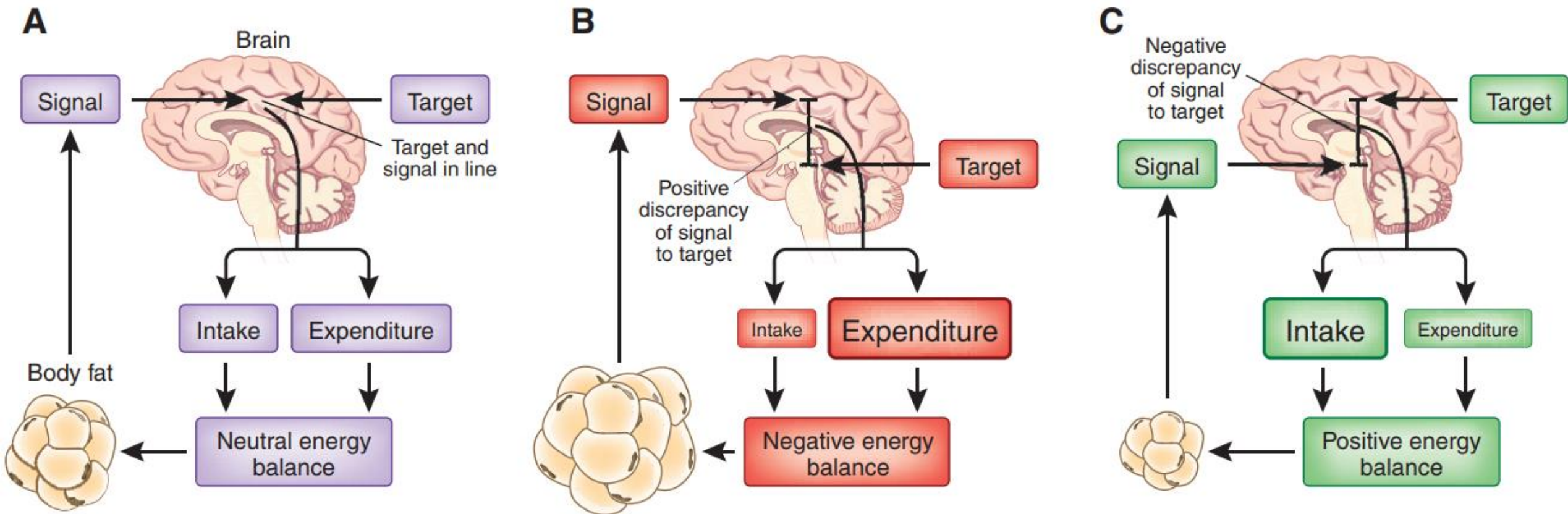
- Oppioidi
- Cannabinoidi

CONTROLLO VOLONTARIO

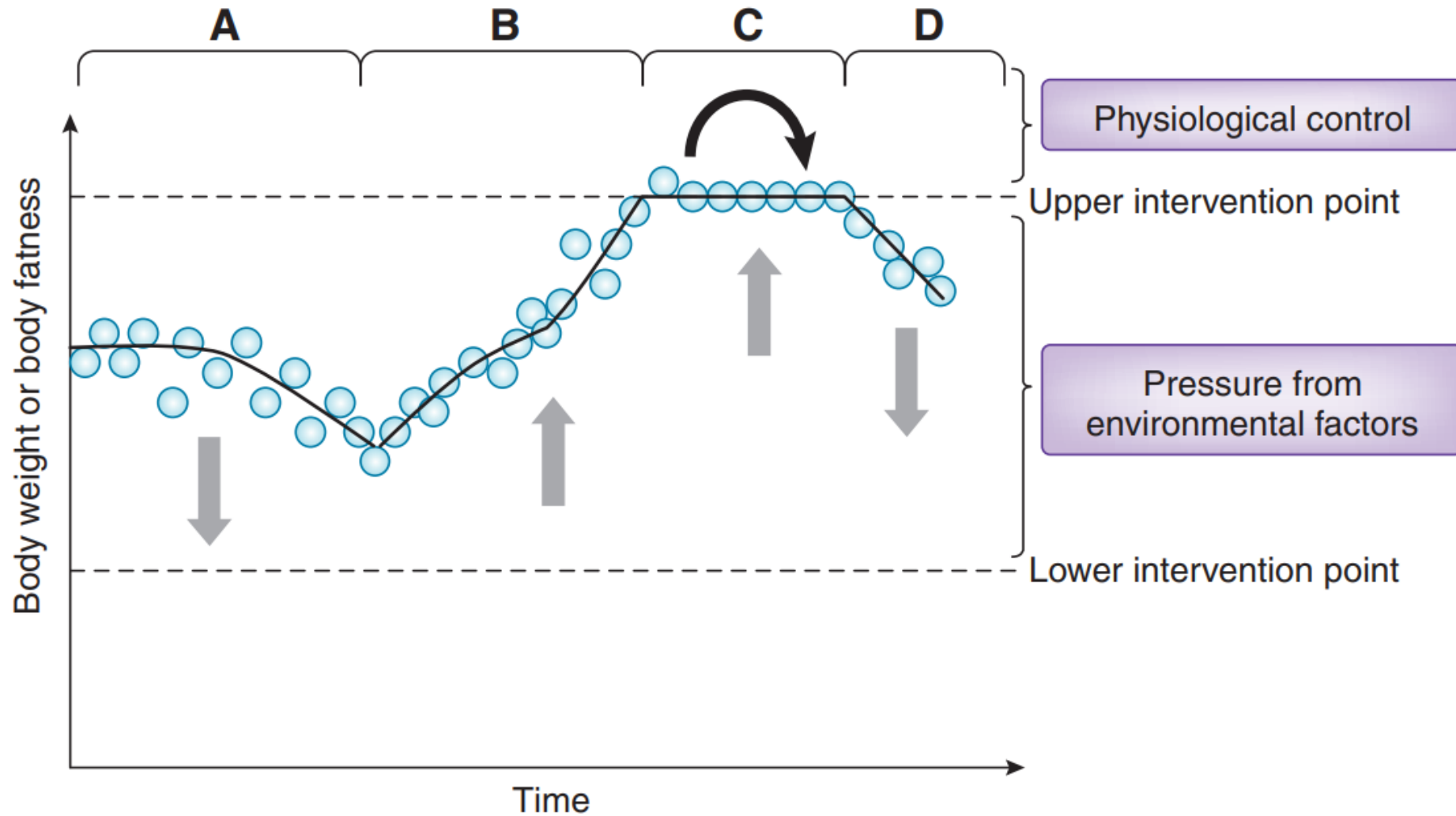
- Comportamento



THE LIPOSTATIC MODEL



THE DUAL INTERVENTION POINT MODEL



Thrifty gene hypothesis

(Ipotesi del gene parsimonioso)

Necessità ancestrale dell'uomo di sopravvivere a periodi di carestia.

Individui più efficienti a risparmiare calorie erano più propensi a sopravvivere ad una mancanza di cibo → più propensi a riprodursi e a trasmettere i loro geni e il loro metabolismo.

MA

Non ci sarebbe un limite al UIP → promozione dei geni dell'adiposità → capacità sempre maggiore per gli individui delle successive generazioni di accumulare grasso.

Drifty gene hypothesis

(ipotesi del gene alla deriva)

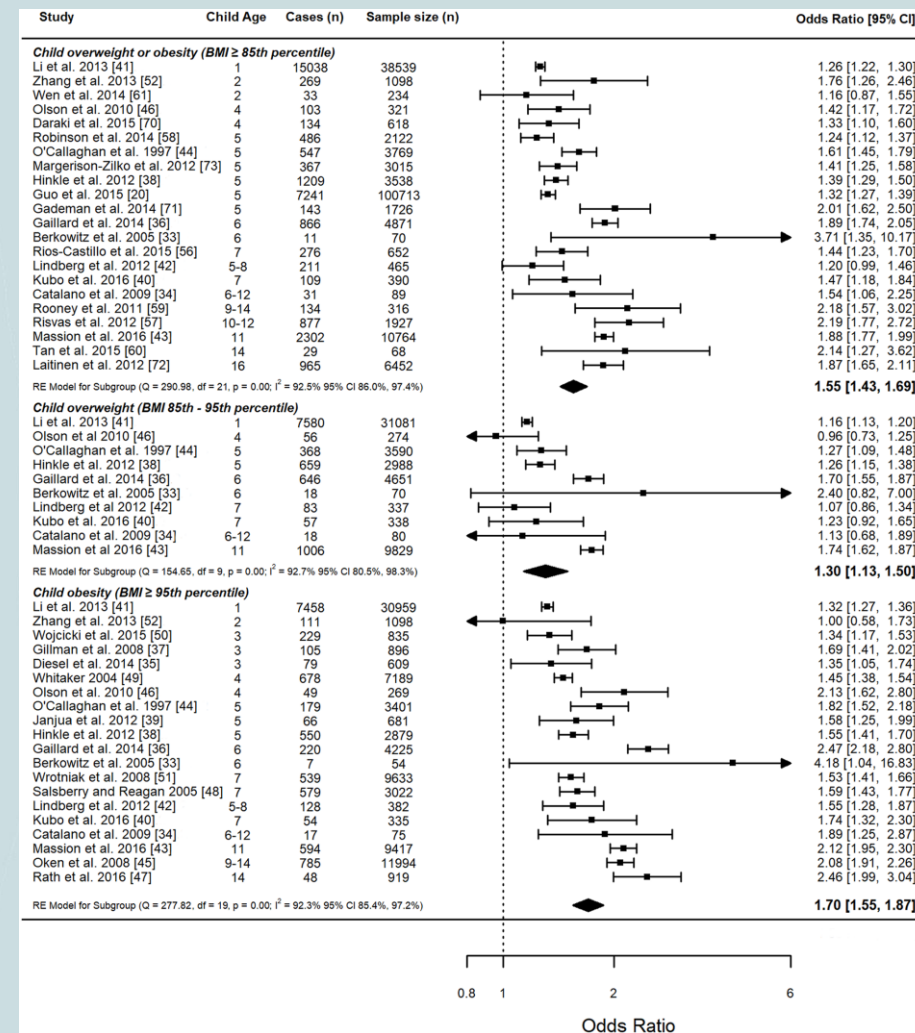
Rimozione dei predatori: l'essere umano, grazie alla formazione di comunità e alla progressione tecnologica, ha avuto la possibilità di non subire più la minaccia da predatori.

Mutazioni randomiche dell'UIP, non necessariamente verso l'alto.

Varianti trasmissibili ai posteri, senza renderli a rischio (carestia, predatori etc).

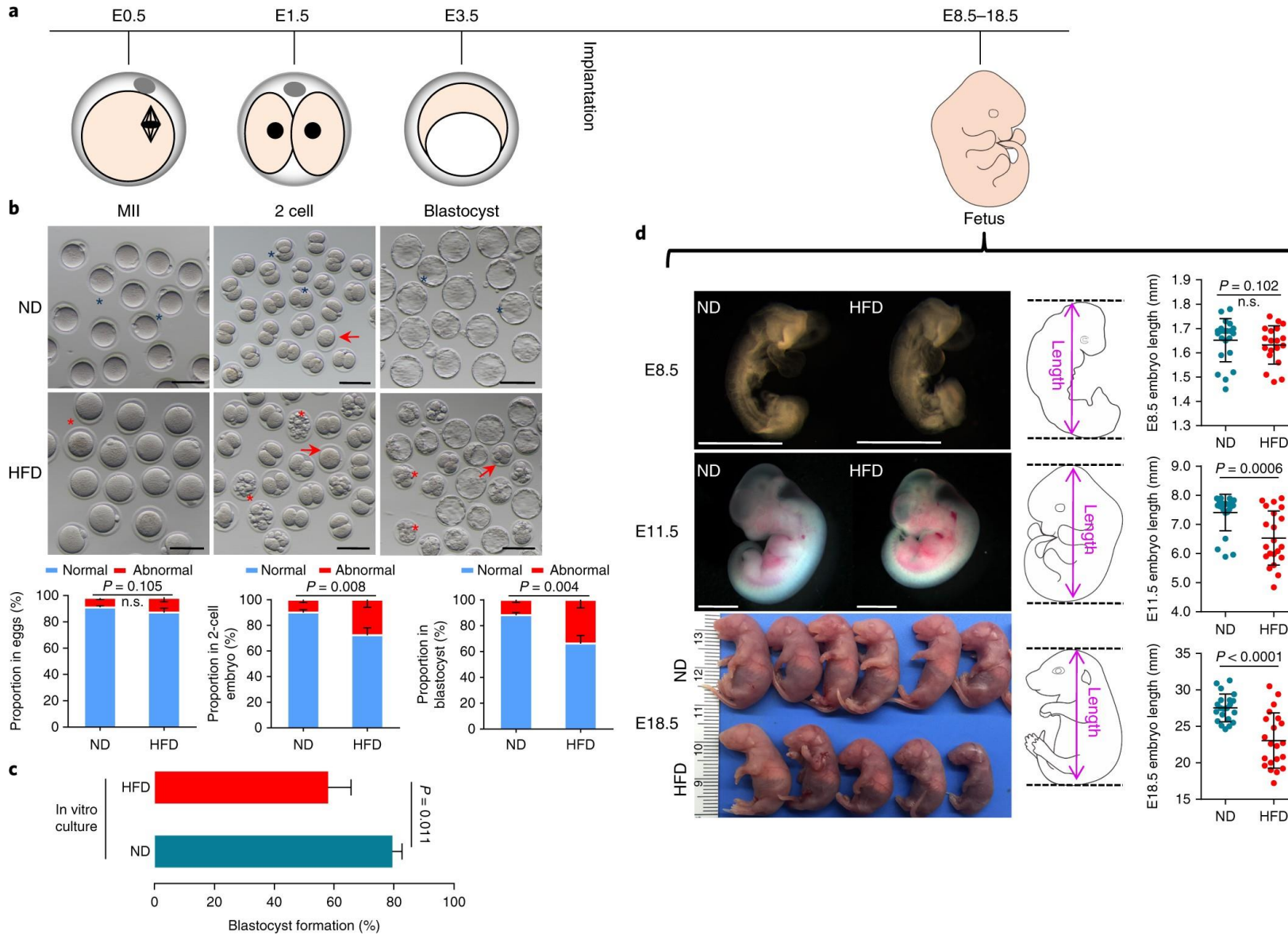
TRASMISSIONE INTERGENERAZIONALE DELL' OBESITÀ

Rischio di obesità del nascituro aumentato del **264%** per le madri affette da obesità prima del concepimento.



Heslehurst N, Vieira R, Akhter Z, Bailey H, Slack E, Ngongalah L, et al. The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. 2019

OBESITA' E OVOCITI



Ovociti del modello animale obeso:

- Piccoli
- Ritardo nella maturazione meiotica
- Aumento dell'apoptosi follicolare
- Difetti di allineamento dei cromosomi

Embrioni con aneuploidia massiva

Aborti spontanei

Danno mitocondriale (mitocondri responsabili delle fasi di maturazione dell'ovocita, impianto, sviluppo dell'embrione)

Stress ossidativo

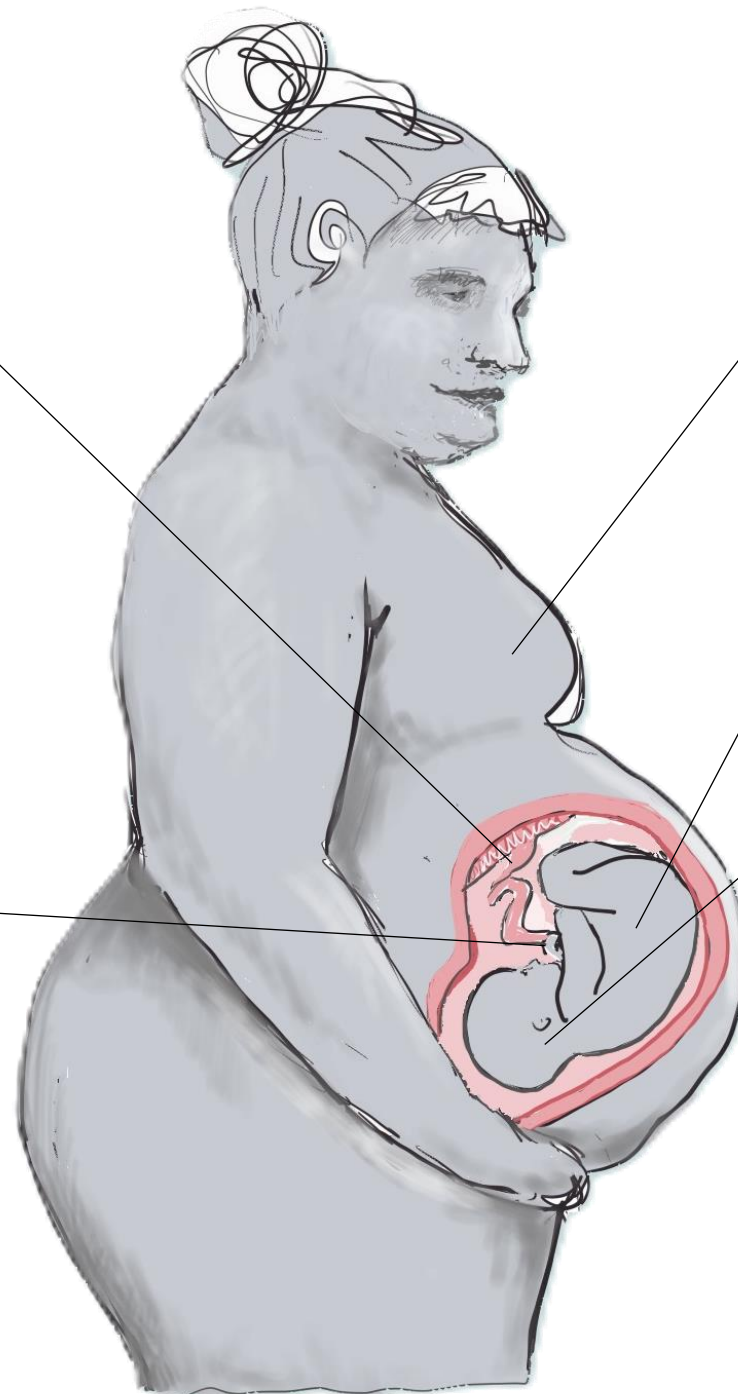
Lipotossicità

**Placenta/ambiente
intrauterino**

↑ IL-1, TNF- α , PCR
↑ Lipotossicità
↑ Stress ossidativo
Attivazione macrofagica

Epigenetica fetale

Espressione di MicroRNA
Ipometilazione del DNA
Silenziamento BDNF



Latte materno

↑ IL-6
↓ Fattori neuroprotettivi
(DHA, luteina...)

Microbioma fetale

Composizione alterata

Cervello fetale

Alterato signaling
serotoninergico e dopaminergico
↑ Accumulo lipidi perossidati
↑ Citochine infiammatorie
↑ Stress ossidativo
↓ Ossitocina

FOOD INSECURITY

Scarsa disponibilità di cibi nutrizionalmente adeguati

In combinazione con specifici **concetti culturali** (cultural memes) generazionalmente trasmessi esita in una maggiore incidenza di obesità.



Un livello più alto di educazione permette di colmare l'**asimmetria di informazione**, rendendo l'individuo in grado di percepire determinati rischi correlati alle aggressive tecniche di **marketing alimentare**.

Stato socio-economico

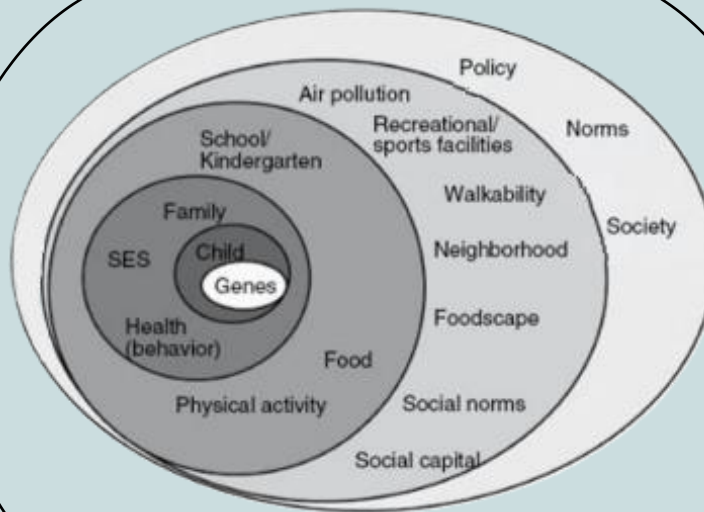
Ambiente obesogenico

Marketing alimentare

↓
Stili di vita malsani a cui alcuni individui sono geneticamente più suscettibili

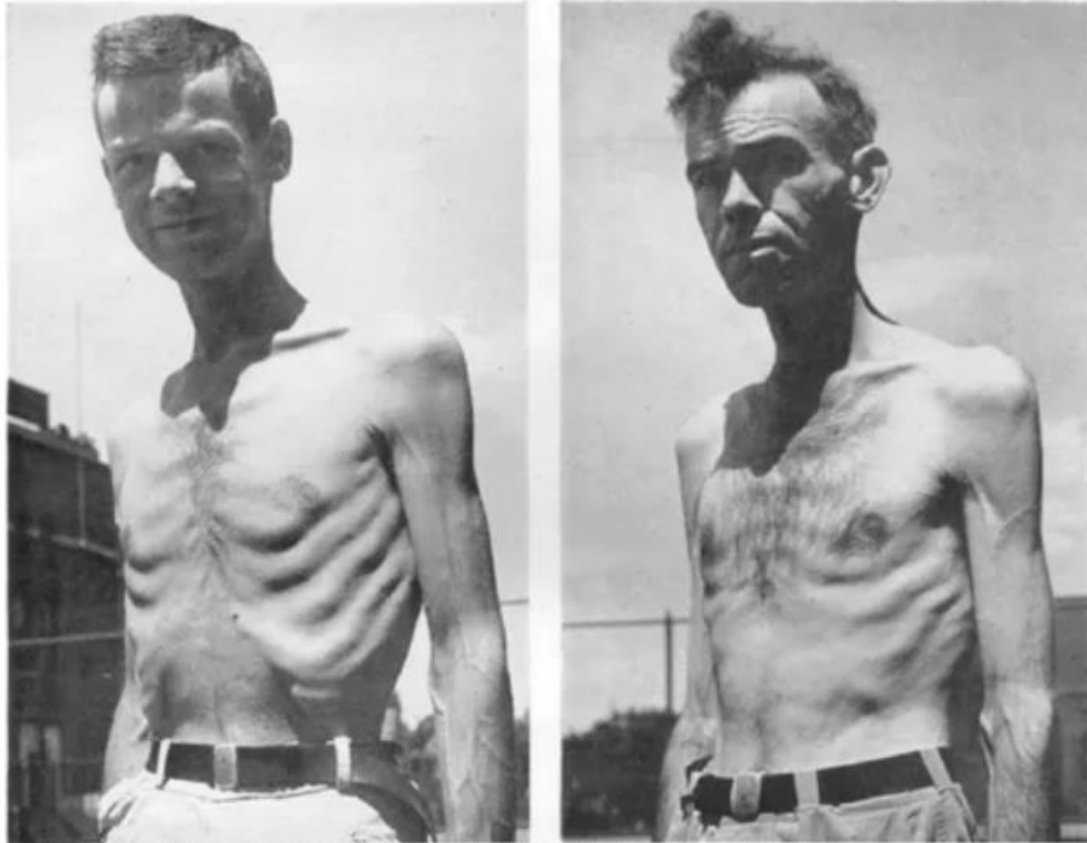
DCA

Stigma



OBESITÀ

MINNESOTA STARVATION EXPERIMENT

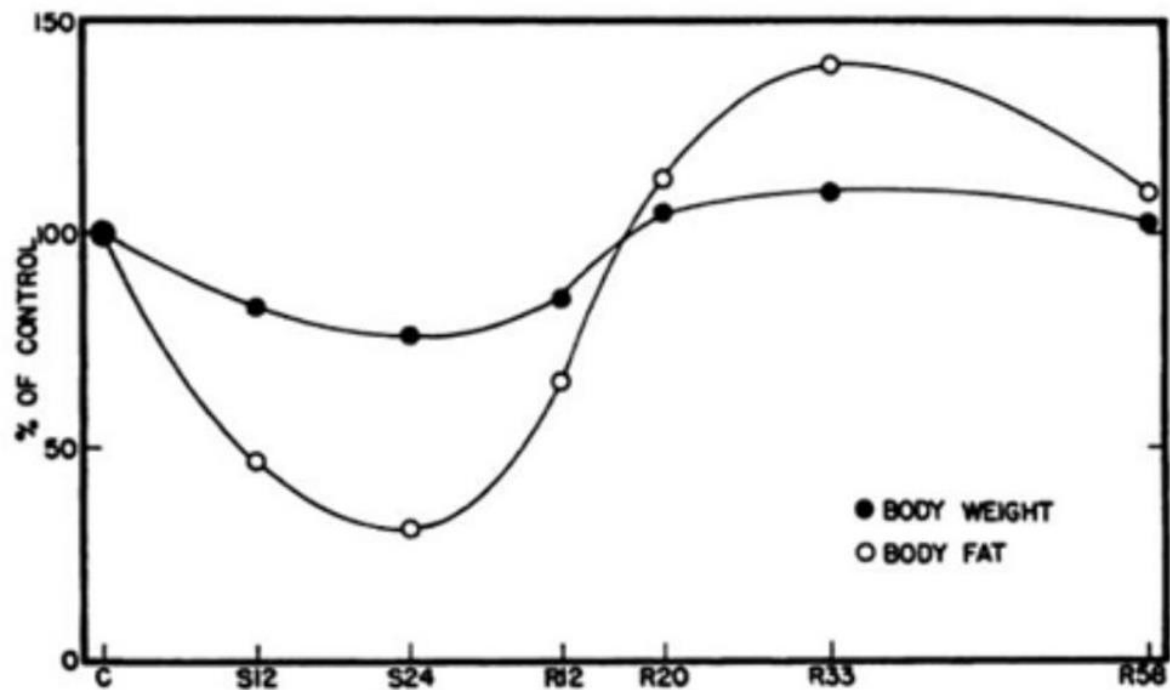


AFTER FIVE MONTHS OF STARVATION DIET CONSCIENTIOUS OBJECTORS SAMUEL LEGG (LEFT) AND EDWARD CONLEY HAVE LOST 26 AND 31 POUNDS RESPECTIVELY

MEN STARVE IN MINNESOTA

CONSCIENTIOUS OBJECTORS VOLUNTEER FOR STRICT HUNGER TESTS TO STUDY EUROPE'S FOOD PROBLEM





Body weight and **body fat** expressed as percentages of control values.

C, control; S, weeks of semistarvation, N=32; R, weeks of rehabilitation, N=21 at R33, N=8 at R58

Phase/Wk	N	Range	Mean	SD
C-12	32	18.4 – 25.4	21.9	1.7
S-24	32	14.9 – 18.6	16.4	0.9
R-12	32	15.6 – 20.7	18.4	1.2
R-33	21	19.6 – 29.2	23.6	2.3
R-58	6	20.0 – 23.0	21.8	1.2

BMI (kg/m²)

C, control; S, weeks of semistarvation, N=32; R, weeks of rehabilitation, N=21 at R33, N=8 at R58

ADATTAMENTO METABOLICO

REE = Resting Energy Expenditure (kcal/day)

RMR = Resting Metabolic Rate (kcal/day)

Rappresenta il 60-70% della spesa energetica, determinata principalmente dalla composizione corporea

Direttamente proporzionale alla FFM (fat free mass).

L'**adattamento metabolico** è una riduzione sproporzionata del RMR rispetto alla perdita di peso e di FFM. Tale riduzione è presente sia in termini assoluti che quando espresso in kg di tessuto metabolicamente attivo.

Forma di conservazione dell'energia, un meccanismo biologico utile alla sopravvivenza.



ADATTAMENTO METABOLICO

	Before	After	Delta%
Weight (kg)	127.6 ± 26.0	89.0 ± 21.2***	-29.8 ± 10.6
FFM (kg)	69.8 ± 16.8	59.7 ± 13.2***	-13.7 ± 9.9
FM (kg)	54.7 ± 15.1	29.5 ± 12.6***	-44.5 ± 22.8
REE (kcal)	1980 ± 483	1410 ± 312***	-27.3 ± 12.9
REE per weight unit (kcal/kg)	15.5 ± 2.3	16.9 ± 12.3	+10.7 ± 85.1
REE per FFM unit (kcal/kg)	28.6 ± 4.7	23.9 ± 4.3***	-14.9 ± 16.2

Paired Student's *t* test before vs after: **P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001

FFM, fat-free mass; FM, fat mass; REE, resting energy expenditure

Bettini S, Bordigato E, Fabris R, Serra R, Dal Pra' C, Belligoli A, et al. Modifications of Resting Energy Expenditure After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2018

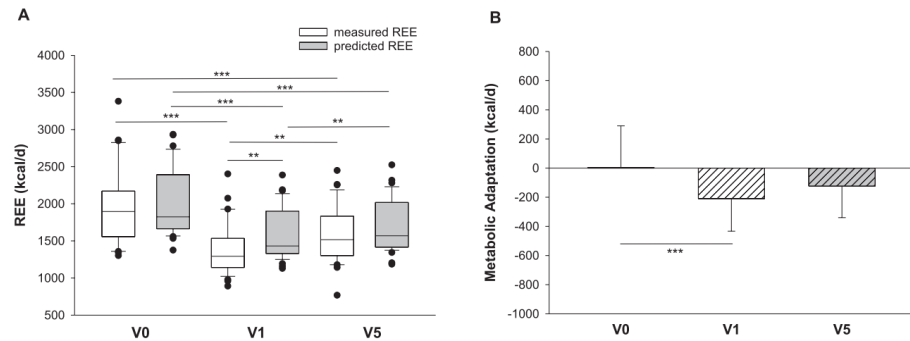


Figure 2. Changes in resting energy expenditure (REE) and metabolic adaptation after sleeve gastrectomy. (A) Measured (white bars) and predicted (grey bars) REE at baseline (V0), 1 year (V1), and 5 years (V5) after sleeve gastrectomy. (B) Metabolic adaptation at V0, V1 (white dashed bar), and V5 (grey dashed bar). Statistical analysis was performed by Mann-Whitney rank sum test when comparing 2 variables and by Kruskal-Wallis one-way analysis of variance on ranks for the analysis between 3 variables in (A). One-way repeated measures analysis of variance with a multiple comparison procedure (Bonferroni *t*-test) were used in (B). ****P* < 0.001, ***P* < 0.01.

Bettini, S., Milan, G., Favaretto, F., Fabris, R., Dal Prà, C., Quinto, G., Cosma, C., Vettor, R., & Busetto, L. (2022). Metabolic Slowing Vanished 5 Years After Sleeve Gastrectomy in Patients With Obesity and Prediabetes/Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(9), E3830–E3840. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac336>

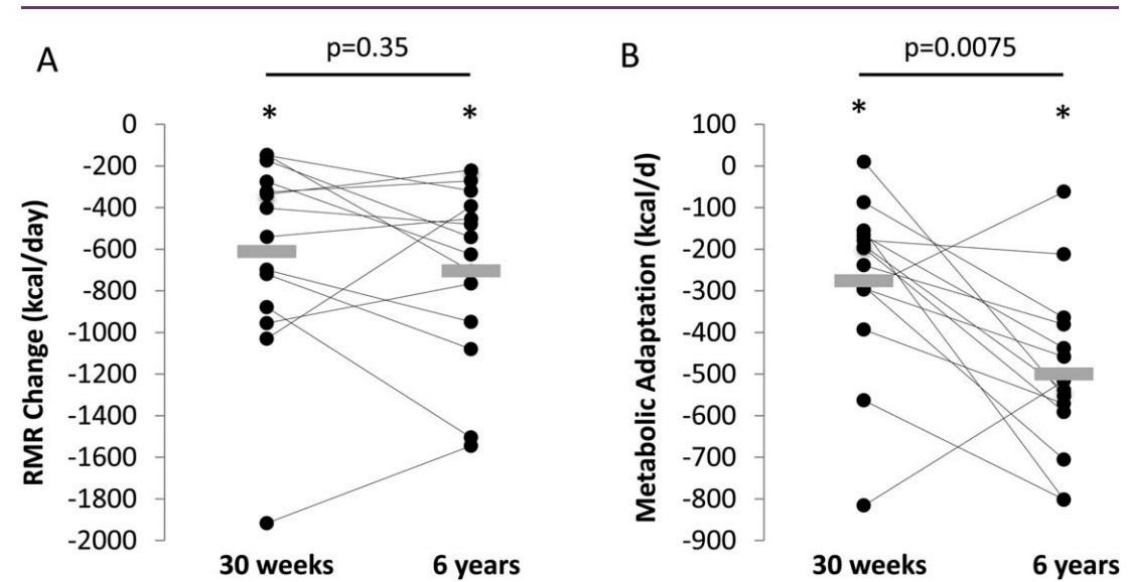
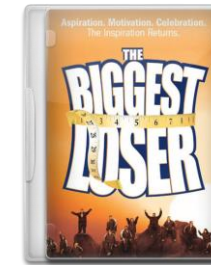


Figure 4 Individual (•) and mean (gray rectangles) changes in (A) resting metabolic rate and (B) metabolic adaptation at the end of "The Biggest Loser" 30-week weight loss competition and after 6 years. Horizontal bars and corresponding *P* values indicate comparisons between 30 weeks and 6 years. **P* < 0.001 compared with baseline.



Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition: Persistent Metabolic Adaptation. *Obesity*. 2016

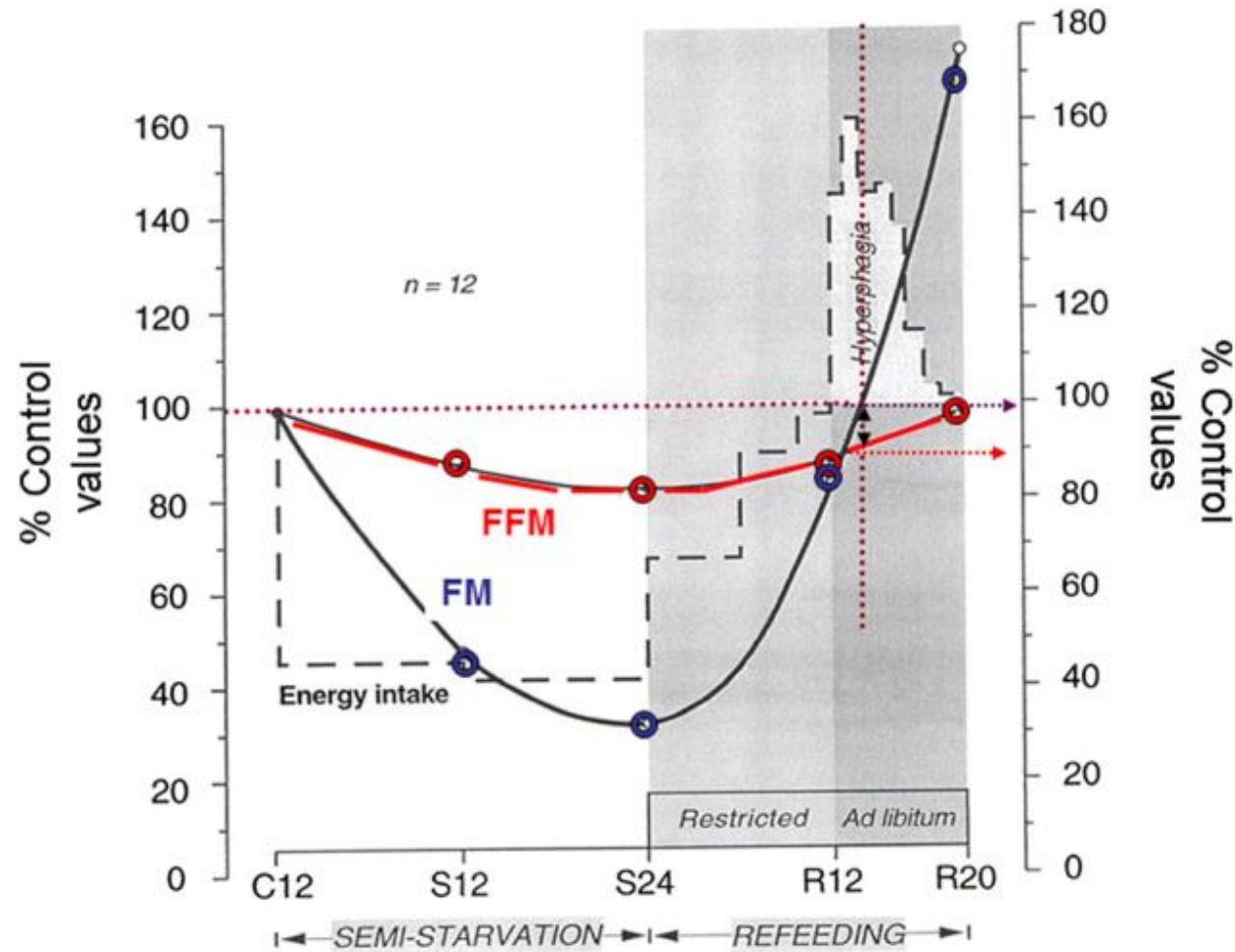
COLLATERAL FATTENING E AUTOREGOLAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA

Esiste un controllo adiposo-specifico della **termogenesi** che guida il recupero di tessuto adiposo (**catch-up fat**).

Meccanismo adattativo

che accelera il riformarsi delle riserve di energia, pronte a fronteggiare altri eventuali periodi di scarsità di cibo.

La **sedentarietà** contribuisce allo scarso recupero di massa muscolare, sottostimolata.



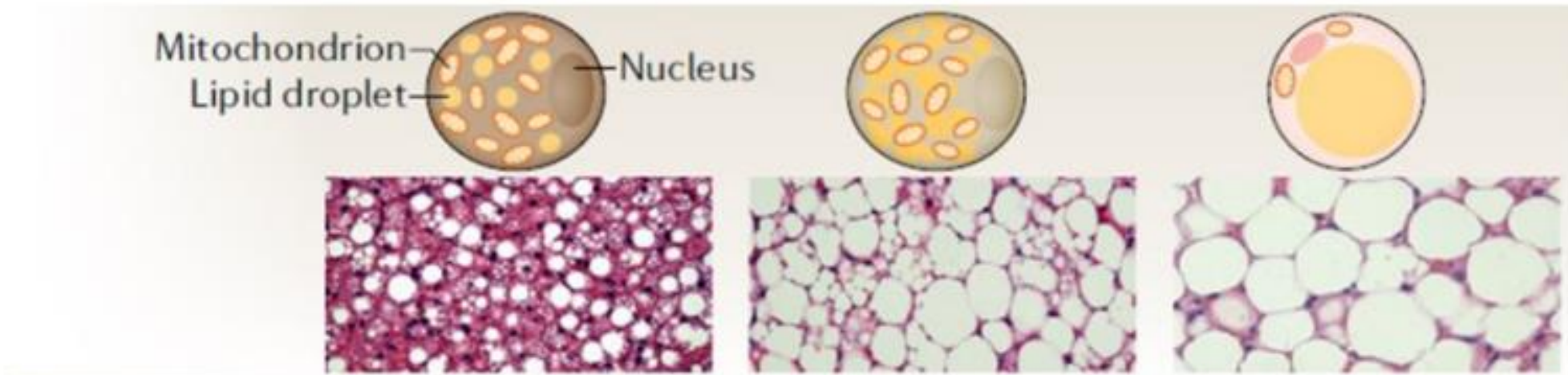
"The leaner the individual the greater the temporal desynchronization in fat and lean tissue recoveries, and hence the greater the fat overshoot"

I soggetti normopeso che si sottopongono a continue diete (**weigh cycling**) sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare sovrappeso.

**T. Adiposo bruno
(BAT)**

T. Adiposo beige

**T. Adiposo bianco
(WAT)**

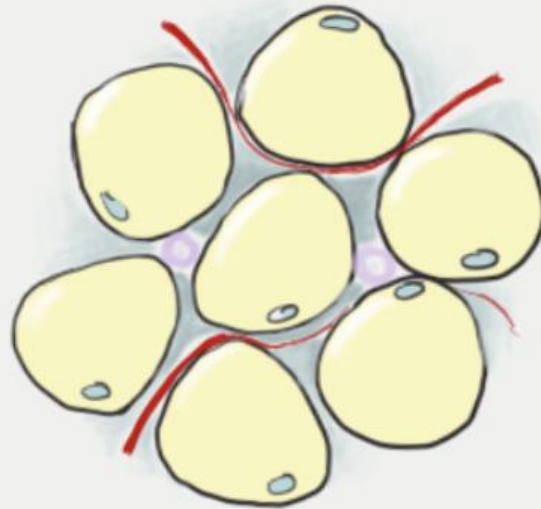


Funzione	Termogenesi	Termogenesi	Deposito energia
Mitocrondri	Alti	Alti	Pochi
Droplets lipidi	Multiloculato	Multiloculato	Uniloculato
Localizzazione	BAT interscapolare	Sporadico nel WAT	Depositi di WAT
Origine	Embrionale	Adulto	Adulto

LA NICCHIA ADIPOSA

Inizialmente, il **fegato** fa da target per la **riserva di energie**, seguito dal **muscolo**.

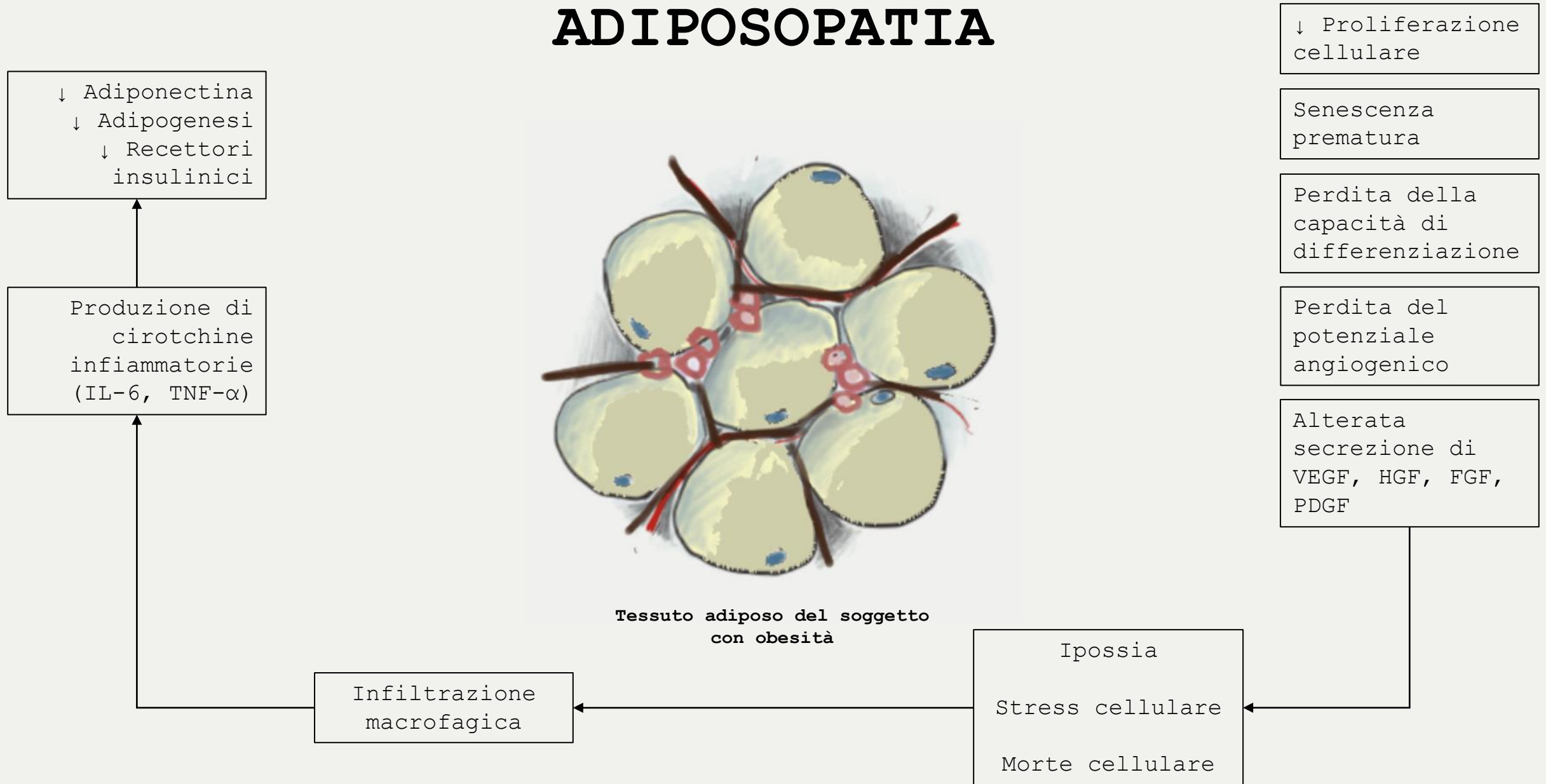
Quando si eccede anche la capacità di accumulo delle cellule adipose, queste proliferano in termini numerici (**iperplasia**, reclutamento di preadipociti grazie al PPAR- γ) e poi dimensionali (**ipertrofia**), anche sotto influenze ormonali (**ormoni sessuali e glucocorticoidi**)



Tessuto adiposo del soggetto normopeso

Microambiente che regola la proliferazione o quiescenza dei preadipociti (cellule staminali adipose) allo scopo di garantire il corretto turnover e mantenere il bilancio energetico.

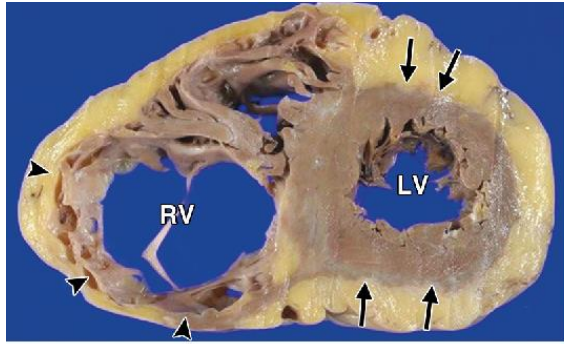
ADIPOSOPATIA



GRASSO EPICARDICO



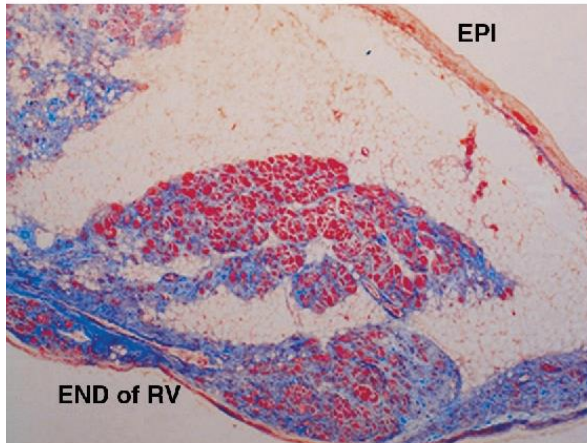
GRASSO MIOCARDICO



a.

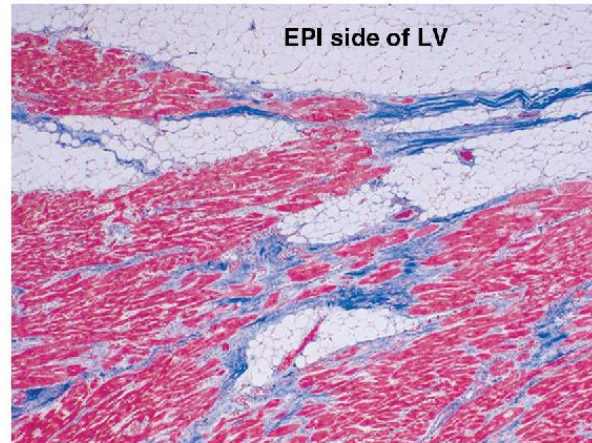


b.



c.

Figure 13. Autopsy specimen of ARVC in a 67-year-old man who died of congestive heart failure. (a) Photograph of the cut surface of the heart shows marked thinning of the RV free wall (arrowheads) with LV involvement (arrows). (b, c) Scanning electron micrograph (hematoxylin-eosin stain) (b) and photomicrograph (original magnification, $\times 20$; Masson trichrome stain) (c) of the RV lateral wall show fibrofatty myocardial replacement extending from the epicardium (*EPI*) toward the endocardium (*END*). (d) Photomicrograph (original magnification, $\times 20$; Masson trichrome stain) also shows fibrofatty replacement from the epicardial (*EPI*) side of the anterior LV wall.



d.

Grasso epicardico → Grasso miocardico →
Lesioni aterosclerotiche coronariche,
infiammazione

- Disfunzione diastolica
- Aumento dello stress ossidativo, apoptosi, accumulo di lipidi e aumento della presenza di proteine di trasporto degli acidi grassi
- Interruzioni nella struttura del miocardio
- Riduzione dell'ampiezza dell'ECG
- Aumento dell'ipertrofia e della fibrosi attraverso meccanismi di riparazione
- Rischio di aritmie

LA RISERVA CORONARICA

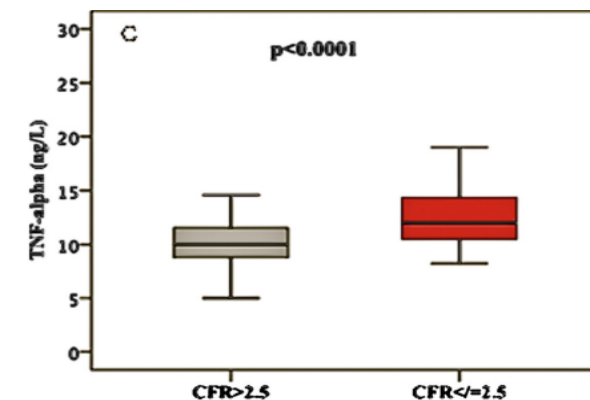
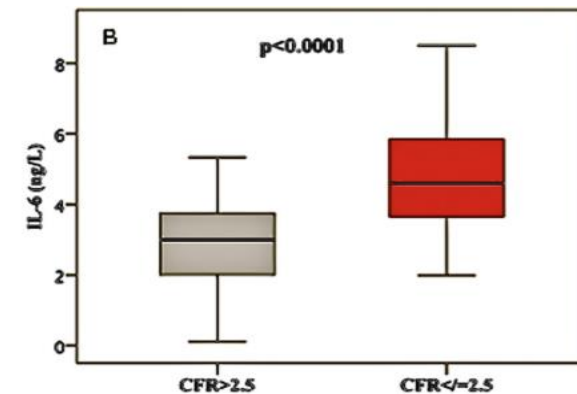
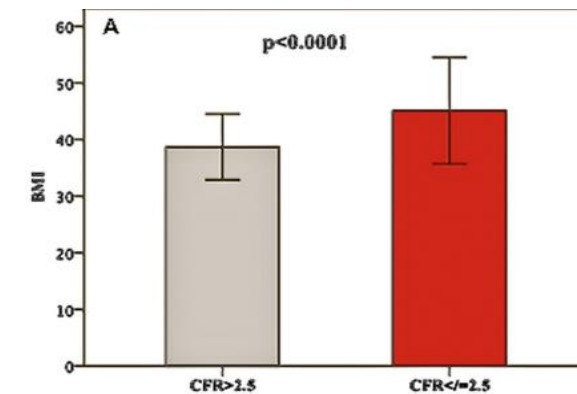
Coronary flow reserve (CFR)

Riserva coronarica ridotta senza evidenza clinica di malattie cardiache

Compromissione coronarica microvascolare

Infiammazione cronica mediata da adipochine

Rischio cardiovascolare aumentato nell'obesità, indipendentemente dal BMI



MASLD

Metabolic Associated Fatty Liver Disease

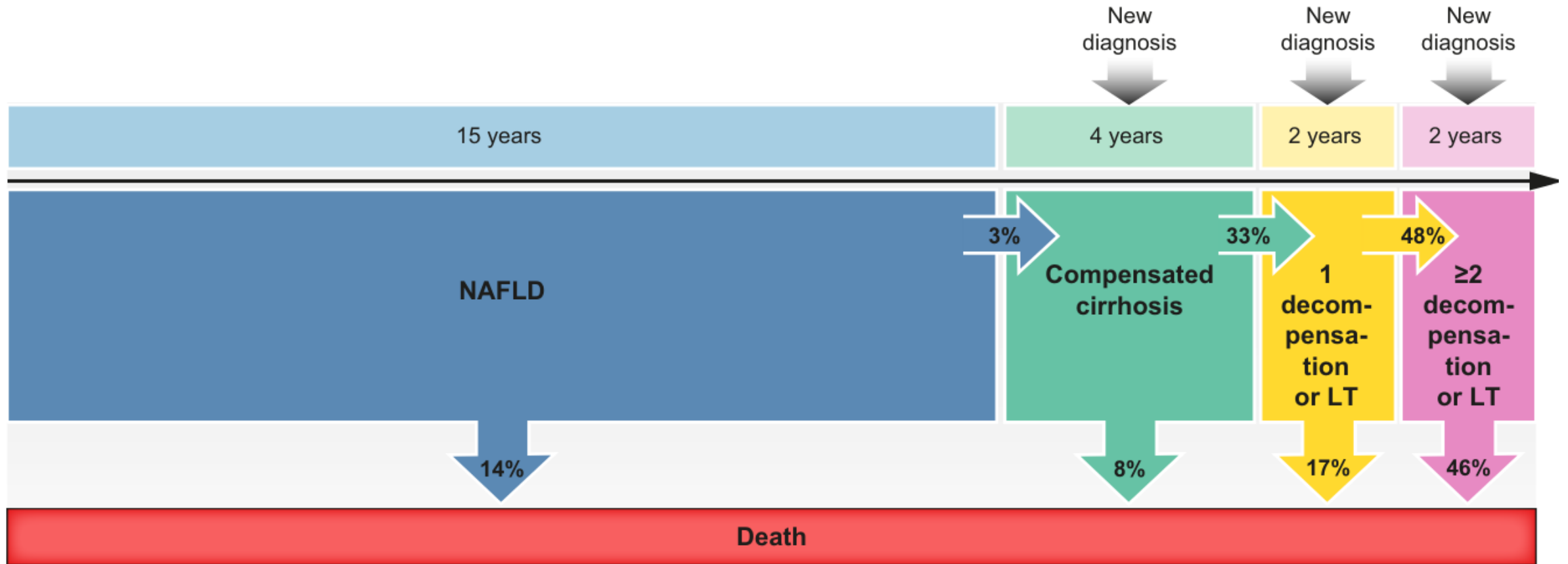


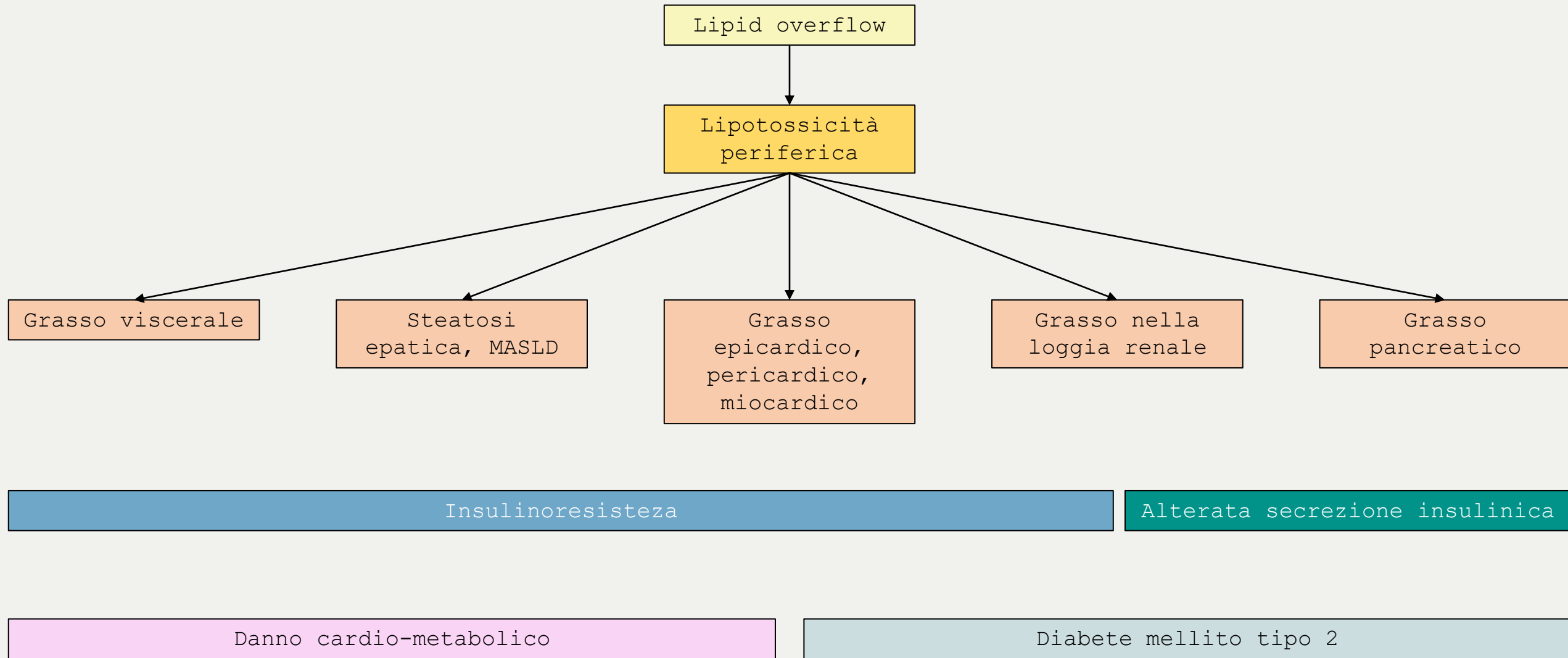
Healthy Liver



Fatty Liver

PROGRESSIONE A CIRROSI







**CORSO SICOB III EDIZIONE
MILANO 11-12 APRILE 2024**

IL MANAGEMENT DELL'OBESITÀ

DIRETTORI DEL CORSO: MAURIZIO DE LUCA, GIUSEPPE NAVARRA

Corso sul management nutrizionale, psicologico-psichiatrico, motorio, farmacologico, endoscopico e chirurgico per i pazienti affetti da obesità.

**PROVIDER SICOB
EVENTO ACCREDITATO ECM 401500
15 CREDITI FORMATIVI**

Grazie



giulia.pontesilli@aulss5.veneto.it

gmpontesilli.md@gmail.com



[@giuliamariapontesilli.md](https://www.instagram.com/giuliamariapontesilli.md)



AULSS 5 Polesana
Ospedale Santa Maria della Misericordia di Rovigo



AULSS 5 Polesana
U.O.C. Medicina Generale