

E Ciccio cresce abbastanza ??



Ciccio, 11 anni, pesa 52,8 kg

Cosa ha mangiato ieri	Calorie	Costo €
Pizza Montanara	253	1,3
Patatine 30 gr	150	0,6
Carne 400 gr , Pane 50 gr	575	3,3
Merendina	150	0,6
Gateau di patate 350 Mozzarella	558	3,7
2 Coca Cola + ½ bottiglietta	196	1,75
Gelato Magnum	133,5	1,3
TOTALE	2926	14,1

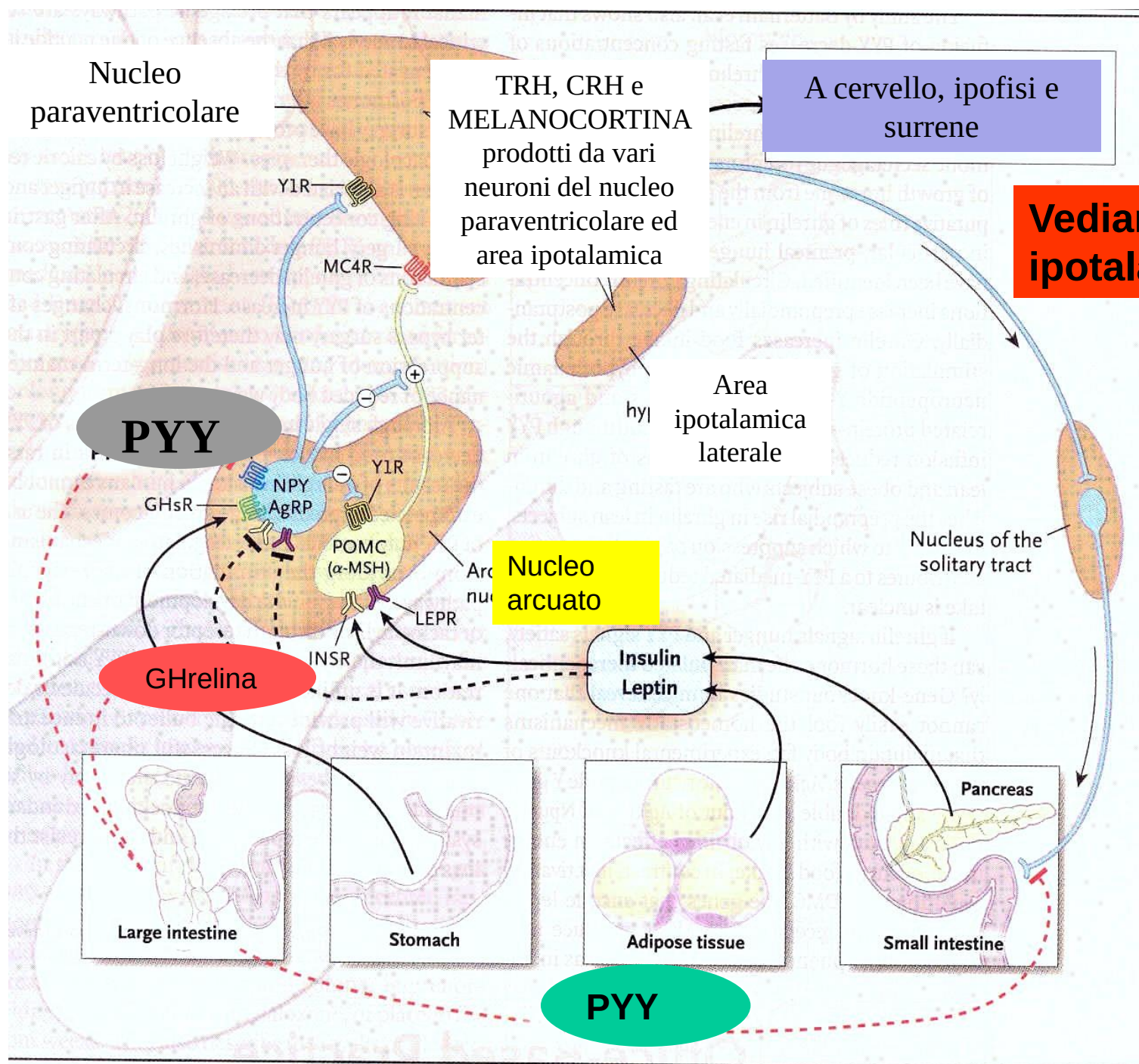
Ma ... Ciccio è trooppo bbello !

- Pesa 52,5 Kg
- Ha una Altezza al 75 Centile
- Ha un Eccesso di Peso di almeno 15 Kg
- Ha fallito già 3 interventi dietetici



•Si vergogna e gira la faccia !

•Ma che colpa ne ha ?

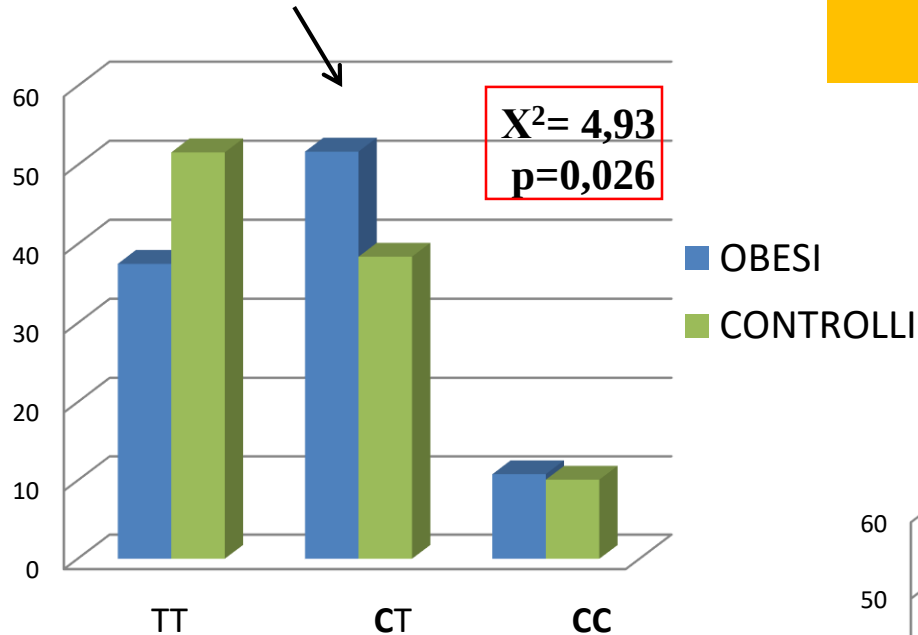


Fame e sazietà: bilancio complesso

- La melanocortina, mediante uno specifico recettore (MC1R) diminuisce l'assunzione di cibo e con un secondo recettore, l' MC4R aumenta il consumo energetico
- la proteina Agouti interferisce tra la melanocortina ed il suo recettore anoressizzante MC4R
- il Neuropeptide Y (NPY) limita la espressione del gene della proopiomelanocortina (POMC) precursore della melanocortina.
- **Circa l'1-7% dei bambini < 10 anni severamente obesi (BMI>40) hanno una mutazione nel gene del recettore 4 della Melanocortina (MC4R).**

LE VARIANTI NEI GENI CHE CONTROLLANO IL CICLO FAME-SAZIETÀ SONO PIÙ FREQUENTI NEGLI OBESI

MC4R (SNP T/C)

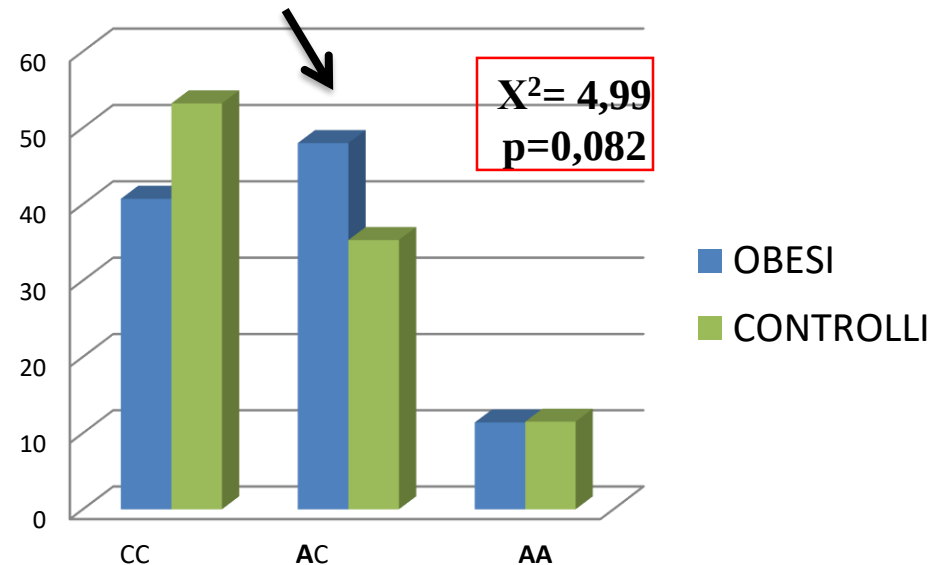


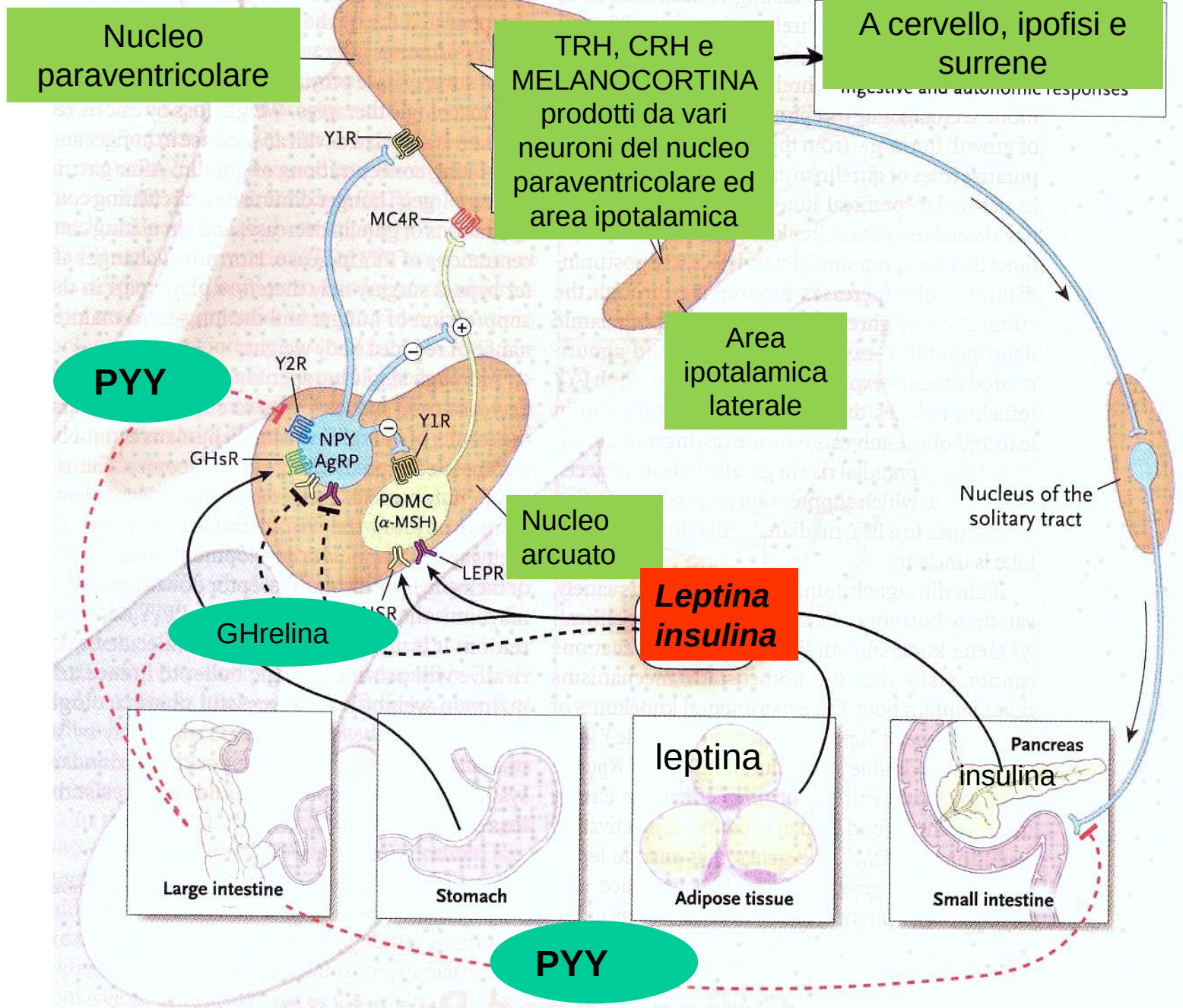
✓ Maggiore frequenza del genotipo di rischio **AC** negli obesi

✓ L'allele di rischio **C** ha una frequenza di **0,37** negli obesi e di **0,30** nei controlli

✓ Maggiore frequenza del genotipo di rischio **CT** negli obesi

MC4R (SNP C/A)



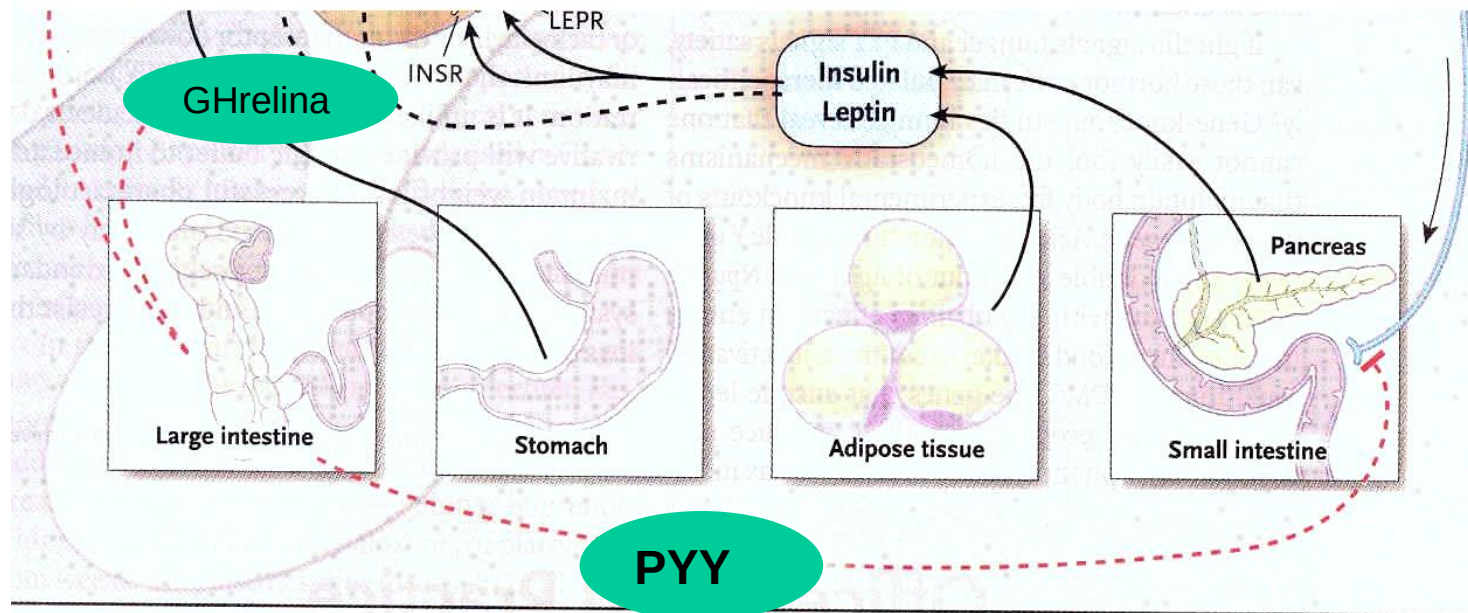


Gli Anoressizzanti

- **Insulina e Leptina** interagiscono sul meccanismo che controlla l'assunzione di cibo e la spesa energetica, specie a lungo termine.
- La perdita di grasso inibisce la secrezione della leptina anoressizzante, allo scopo di facilitare la reintegrazione delle perdite.
- Nell'accumulo di grasso, vi è invece una fisiologica secrezione di leptina, volta a limitarne l'ulteriore accumulo.
- **Ma questo meccanismo non funziona negli obesi divenuti insensibili alla Leptina.**

Sazietà ed appetito sono controllati principalmente dagli ormoni del tubo digerente : colecistochinina, GH-relina e Peptide YY (PYY).

I loro segnali, sensibili alla quantità e qualità del cibo ingerito, condizionano attraverso le vie afferenti, il complesso sistema ipotalamico



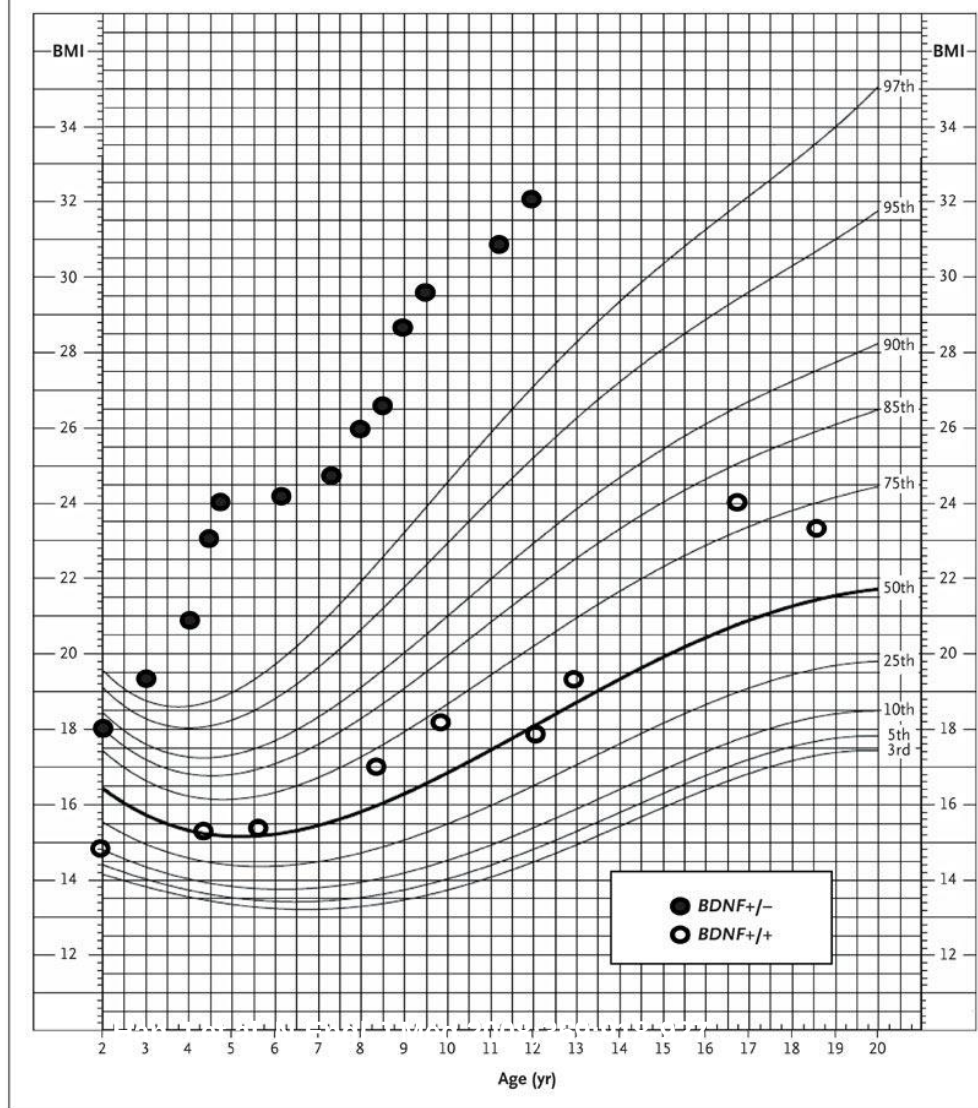
Ciccio ha troppa GH-Relina !

- La GH-relina secreta dalle cellule del fondo gastrico stimola l'appetito e sollecita la secrezione di GH nell'ipofisi
- **E' l'ormone della 'fame nera' prima del pasto.**
- L'opposto dell'effetto del PYY, che, a sua volta, tende a far diminuire la GH-relina e la fame dopo il pasto.
- Chi fa le diete dimagranti vive con alti livelli di GH-relina, mentre chi è operato da bypass gastrico non ha tanta fame, perché la GH-relina è diminuita.

GENI CANDIDATI DELL'OBESITA'

- **La leptina** (o proteina ob) è una molecola prodotta dagli adipociti con diversi effetti sull'adipostato
- **FTO, (fat mass and obesity associated)**, il primo gene associato a BMI, spiega l'1% della varianza totale
- **MC4R** (Melanocortin-4 Receptor),
- Il *top finding* dello studio è stato **il fattore della coagulazione F13A1**, imputato come nuovo “*gene obesità*”.
- **gene ST3GAL6**, codificante per una sialiltransferasi
- **RNASE4**, è una ribonucleasi, up-regolata nel tessuto adiposo di donne che seguono diete a basso contenuto calorico
- L'espressione di **SH3BGR** (SH3 domain binding glutamic acid-rich protein like 3) e' down-regolata nel tessuto adiposo
- **recettore VLDL**, recettore 1 del neuropeptide Y (**NPY1R**),

Indice di Massa Corporea in pazienti BDNF +/+ o +/-



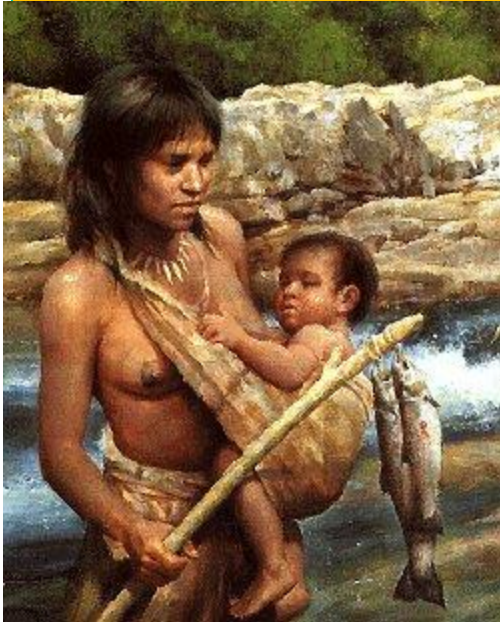
COSA CI PUO' INTERESSARE ?

- Polimorfismi combinati di un set di centinaia di geni legati al complesso meccanismo di introito/consumo di energia caratterizzano una discreta fetta della popolazione sana
- Un ambiente 'obesogenico' od anche solo 'permissivo' facilita la espressione di geni 'di vantaggio' nella assunzione del cibo

MA PERCHE' I GENI ?

- Il 95-98% dei nostri 30.000 geni sono stati sviluppati e costruiti 100.000 anni fa
- Per consolidare una mutazione di un singolo punto di un singolo gene sono necessari circa 2000 anni
- Siamo stati selezionati per millenni per i geni di vantaggio ad assumere e conservare energia
- Solo da 40 anni, un tempuscolo, l'ambiente dei bambini è OBESOGENICO !
- Nessun gene si è potuto adattare al nuovo ambiente
- **Abbiamo , in prevalenza, un Genotipo RISPARMIATORE !!!**

Cacciatore e Pescatore : sull'orlo della fame

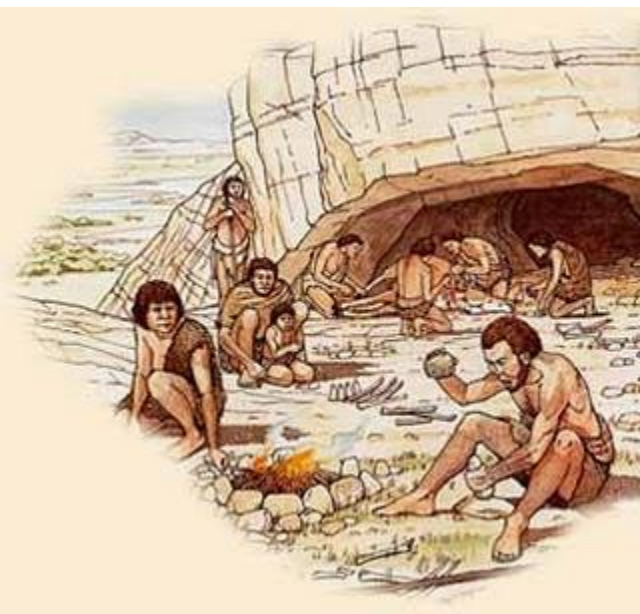


I geni che
funzionano oggi
sono stati
programmati più di
100000 anni fa



Un unico modo di sopravvivere : sviluppare
diversi processi funzionali all'accumulo, ricercare
la densità calorica ! E.. Risparmiare !

Scelte alimentari che ci hanno fatto sopravvivere nella caverna ora, nel supermercato, ci accoppiano !



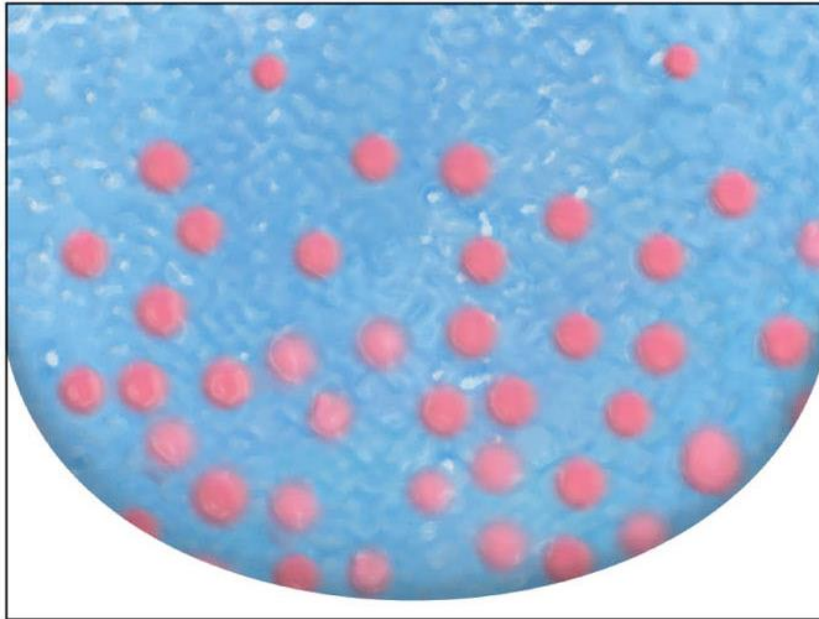
- I geni del bambino ancora preferiscono cibi dolci, salati ed alta densità energetica,
- Respingono l'amaro e l'acido per evitare i pericoli fuori la caverna



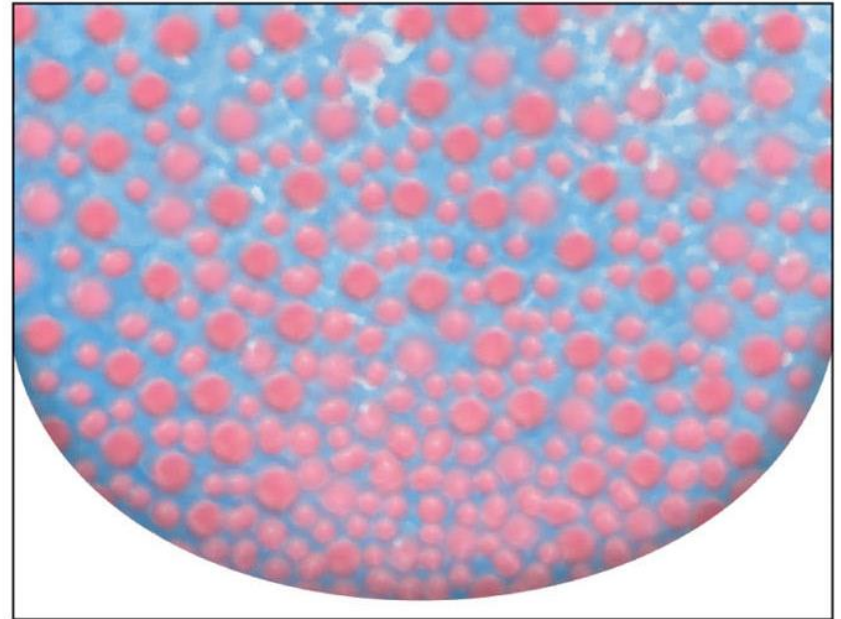
Oggi il rifiuto del vegetale e della frutta alza spropositatamente la densità calorica . Il cibo confezionato ha triplicato la densità calorica media : ma i geni sono ancora quelli, destinati all'accumulo per un ambiente di consumo energetico che non esiste più !

NON TUTT LE LINGUE SONO UGUALI !
Taster have higher density of papillae and more
taste buds on the tip of the tongue...

(a) Nontaster



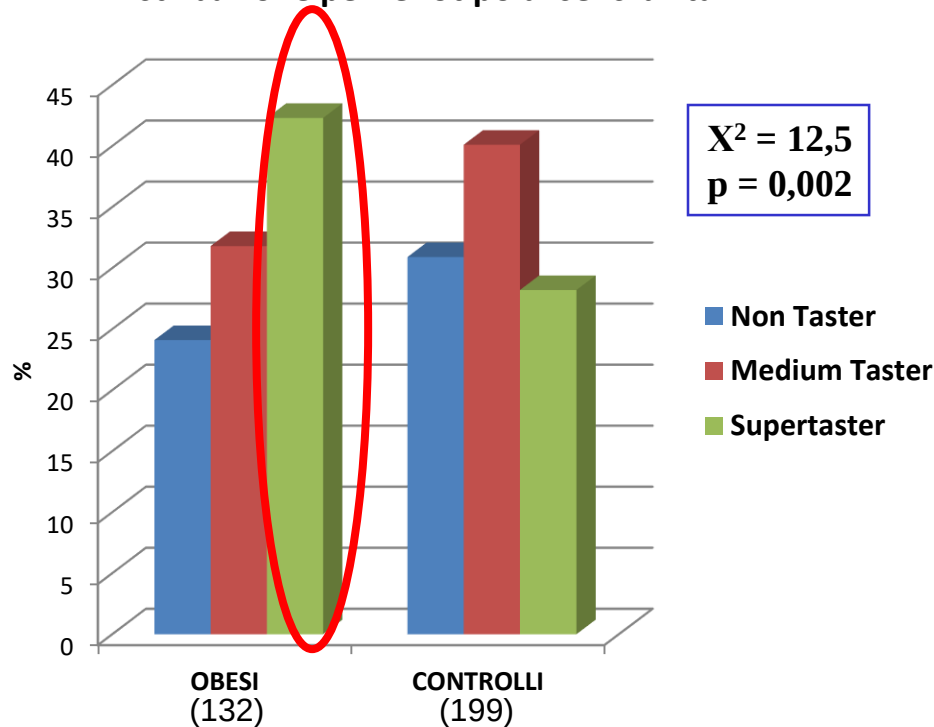
(b) Supertaster



...taste buds are richly innervated by oral tactile nerves
by wich mouth feel of fats is primarily perceived

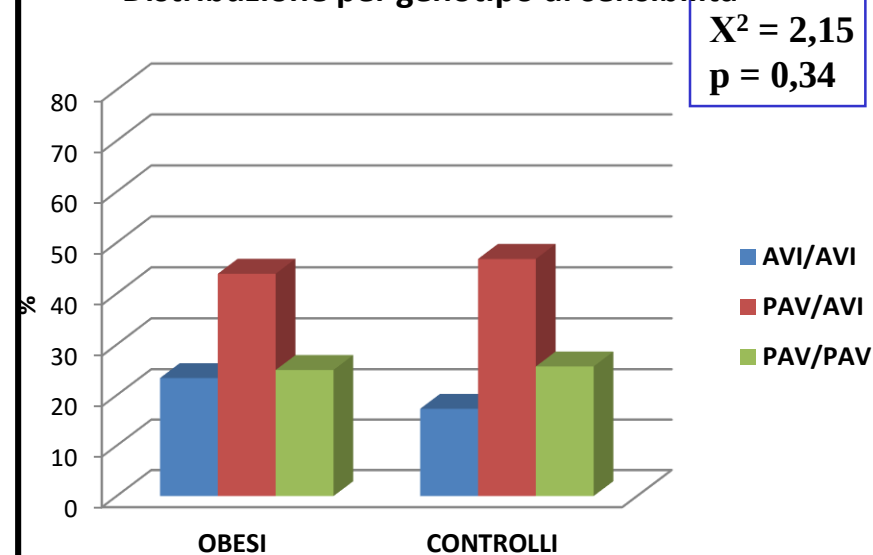
SENSIBILITA' ALL'AMARO IN UN CAMPIONE DI ADOLESCENTI NAPOLETANI

Distribuzione per fenotipo di sensibilità



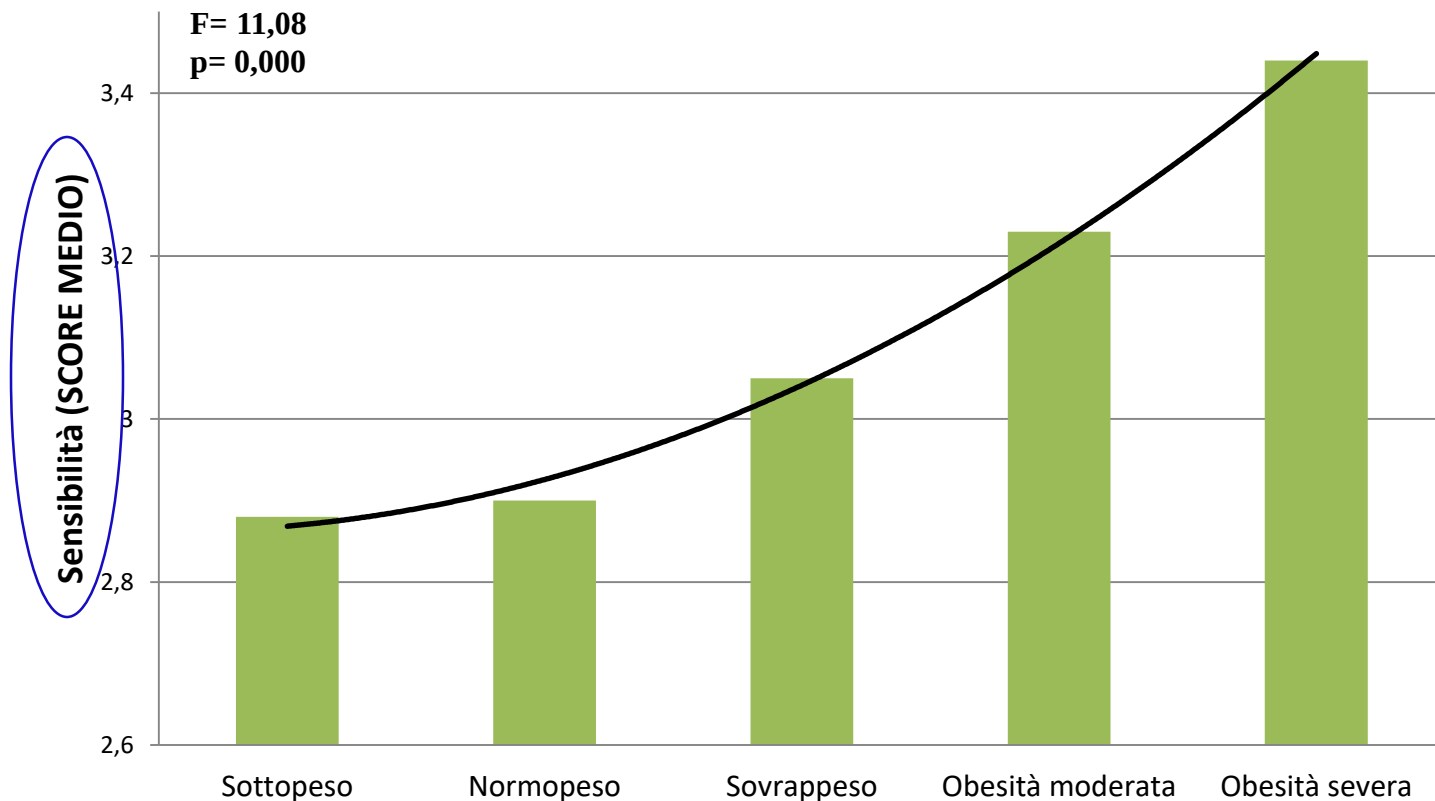
➤ **MAGGIORE PERCENTUALE DI SUPERTASTERS NEL GRUPPO DEGLI OBESI**

Distribuzione per genotipo di sensibilità



➤ **LA DISTRIBUZIONE DEI DIPLOTIPI DEL RECETTORE TAS2R38 NON È DIVERSA TRA OBESI E CONTROLLI**

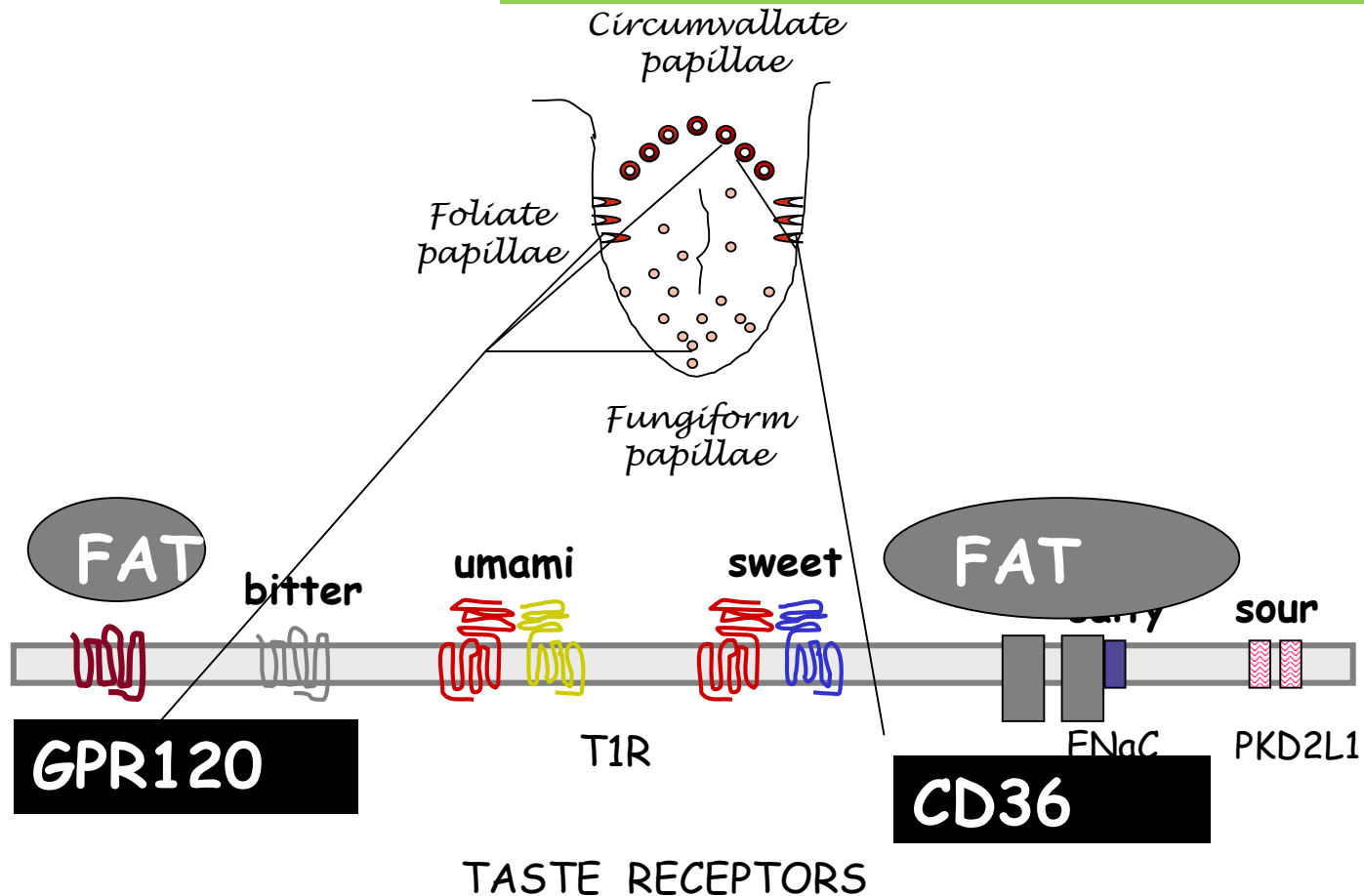
Il BMI è correlato alla sensibilità all'amaro





Il sesto gusto: il grasso Do you like fat foods?

Il "grasso" può essere percepito dal sistema gustativo attraverso Recettori e Traslocatori degli acidi grassi



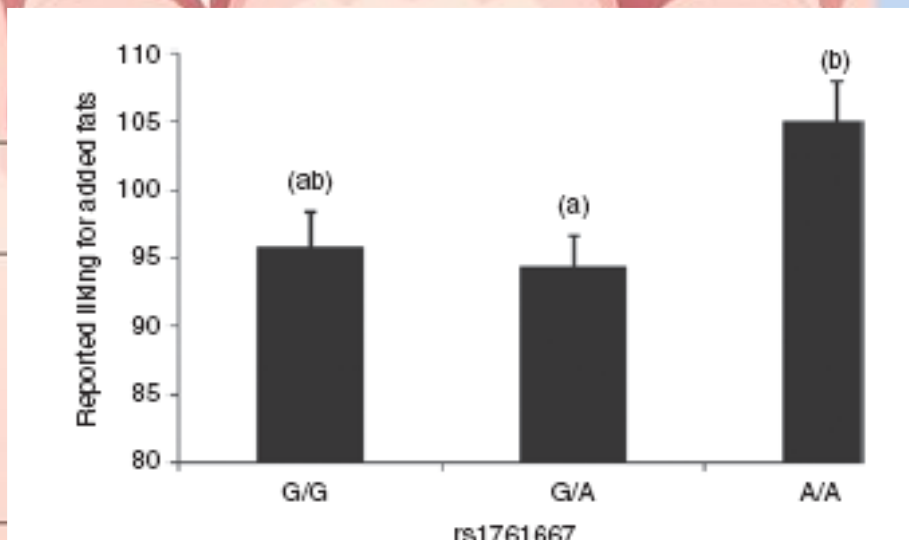


Do you like fatty acids?

FA TASTERS FA NONTASTERS

Common Variants in the *CD36* Gene Are Associated With Oral Fat Perception, Fat Preferences, and Obesity in African Americans.

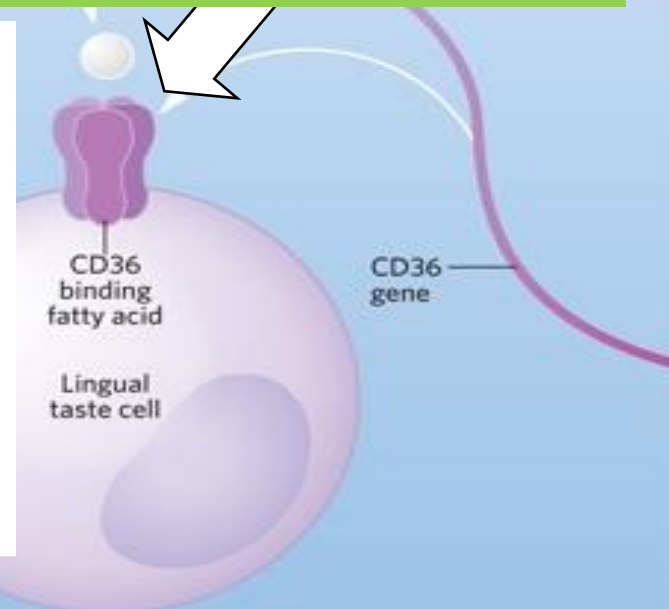
KL Keller. Obesity 20:5, 2012



Cleft of circumvallate papillae

Taste buds

Lingual lipase



Grasso bruno o grasso bianco ?



Il **tessuto adiposo bruno** aiuta a bruciare calorie, regola il bilancio energetico dell'organismo e la **temperatura corporea**. Questo grasso è presente e svolge correttamente le sue funzioni nei bambini come un importante **alleato nel controllo del peso corporeo**.

il **grasso bianco** ha la funzione di immagazzinare le calorie in eccesso provenienti dal cibo e il **grasso bruno**, ricco di mitocondri, ha un importante ruolo nella produzione di calore per il mantenimento della temperatura corporea.

Grasso da bruciare o da accumulare ?

- L'esposizione al freddo, od anche specifici stimoli adrenergici (sport?), sono responsabili della conversione degli adipociti bianchi, accumulatori di grasso, in adipociti bruni 'termogenici'.
- Lo sviluppo del grasso bruno ha una importante influenza sull'equilibrio energetico, ed ha un valore terapeutico nella obesità e le sue complicanze.

Ma io...ho
freddo !!!!



Ma io...sto
più fresco !!
!!!!



Perfino l'acqua fredda ci può aiutare !



9 bicchieri d'acqua fredda
richiedono circa 200
Calorie per compensare il
freddo portato dalla
ingestione dell'acqua



La termoregolazione del proprio
corpo necessita calorie : un
riscaldamento $> 20^{\circ}$ limita
continuamente la dispersione di
calore e dunque di calorie

Ecco l'EPIDEMIA !!!

- Non si consumano calorie per riscaldarsi
- L'attività fisica ordinaria, non sportiva, è molto, molto ridotta in soli 40 anni
- Le angosce parentali si riversano facilmente nel cibo
- L'offerta di alimenti ad alta energia è raddoppiata in 20 anni
- Pochi sono consapevoli del dramma

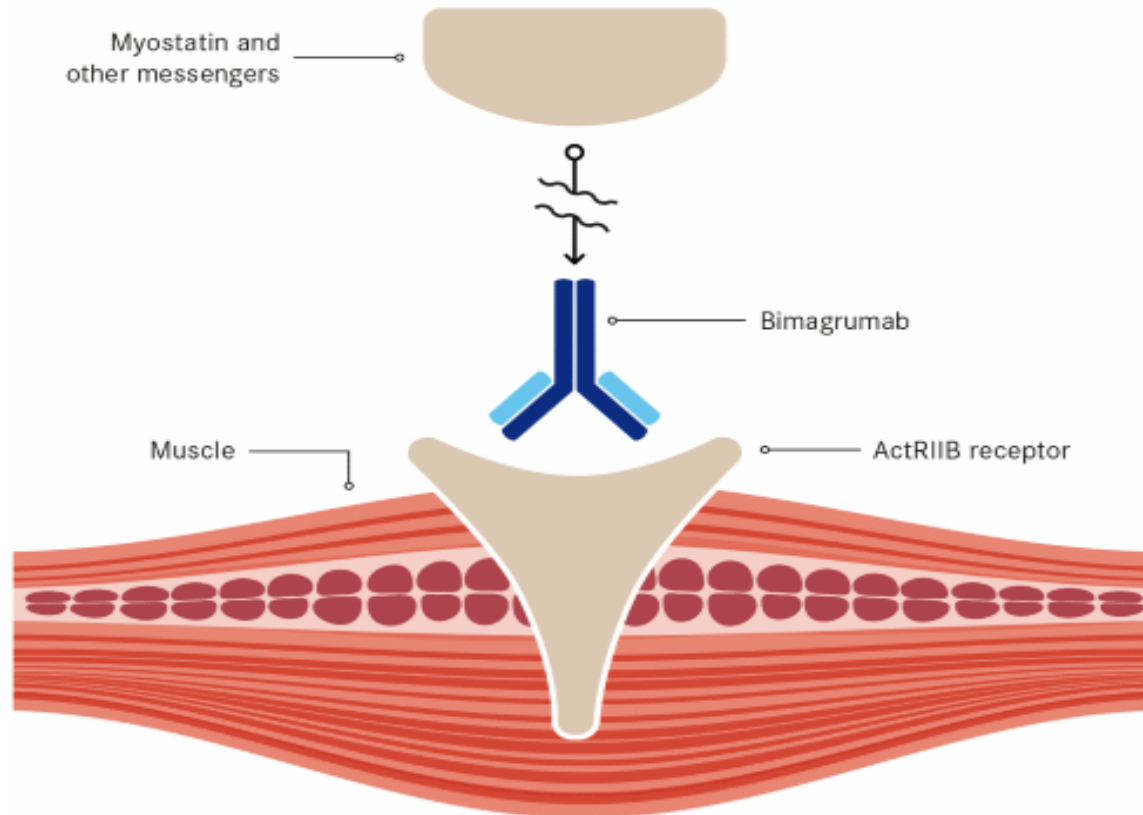
Curare l'Obesità ??

- Le cause complesse sono ancora ignote
- Si tratta di una malattia del cervello, che si manifesta con eccesso di Grasso Bianco (C.Bi) ed una alterazione del Grasso Bruno (G.Br.)
- L'Ipotalamo controlla l'accumulo di G.Bi
- Non stimola più il G.Br. alla spesa energetica
- Migliaia di geni dell'obesità spiegano solo il 20% del fenotipo
- C'è una importante componente epigenetica associata a stili di vita

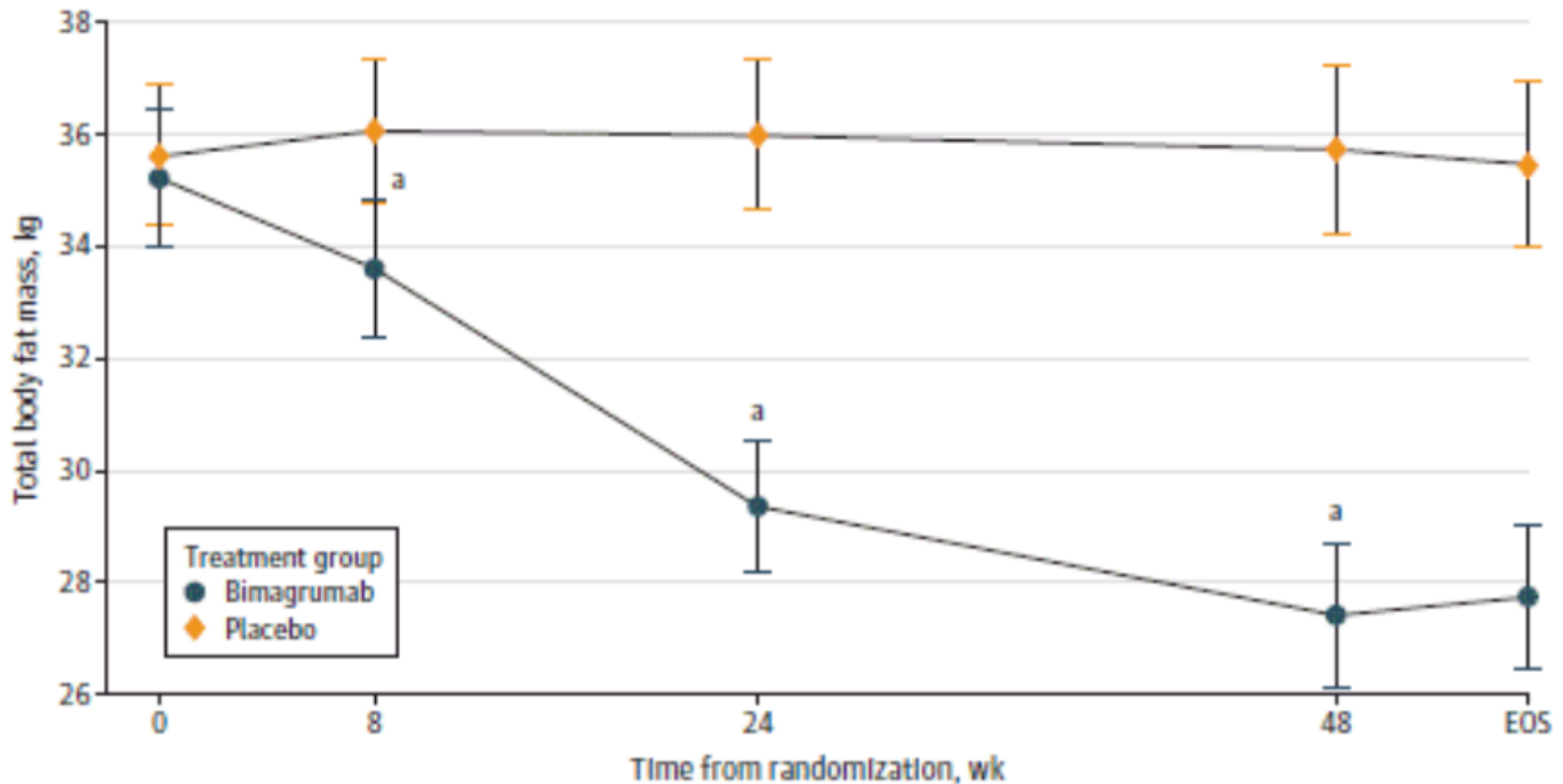
TERAPIA?

- Ridurre l'intake e l'assorbimento ed aumentare la spesa energetica
- **Liraglutide**: Agonista del recettore del peptide Glucagon-like 1 (GLP1) inibisce l'appetito, aumenta la lipolisi di G.Bi. e stimola la termogenesi di G.Br.
- **Bimagrumab**: inibitore del recettore dell'Activina tipo II: inibisce il recettore della Activina II, riduce il G.Bi. e stimola la crescita.
- Chirurgia Bariatrica (chimica ??) -- G.Bi.
- Liposuzione scarsamente efficace o dannosa

Il Bimagrumab è un anticorpo, che si lega al recettore-A e B del Activina tipo II, impedendo alle proteine che inibiscono la crescita muscolare (Miostatina, il GDF-11, l'Activina) di esercitare la loro azione, e di conseguenza stimola la Massa Magra.



Dopo 48 settimane, con 1 infusione/mese, i soggetti avevano perso 3,4Kg di grasso corporeo. 21% della loro massa grassa.
I soggetti del gruppo placebo non hanno perso grasso

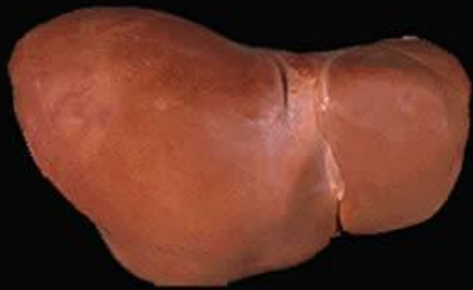


Speranze per il futuro?

- Abbiamo distrutto il Bruno con il riscaldamento
- L'attivazione di Bruno potrebbe causare una svolta nel trattamento dell'obesità (già nei topi)
- Più Bruno riduce BMI, Glicemia, Trigliceridi, HDL
- Agonista del recettore adrenergico $\beta 3$ (mirabegron) aumenta Bruno e la conversione da Bianco a Bruno. Aumenta la Adiponectina e la sensibilità all'insulina.
- (*O'Mara, J.Clin. Invest. 2020,130:2209*)

Dopo il... predicozzo, che mi
posso mangiare ???





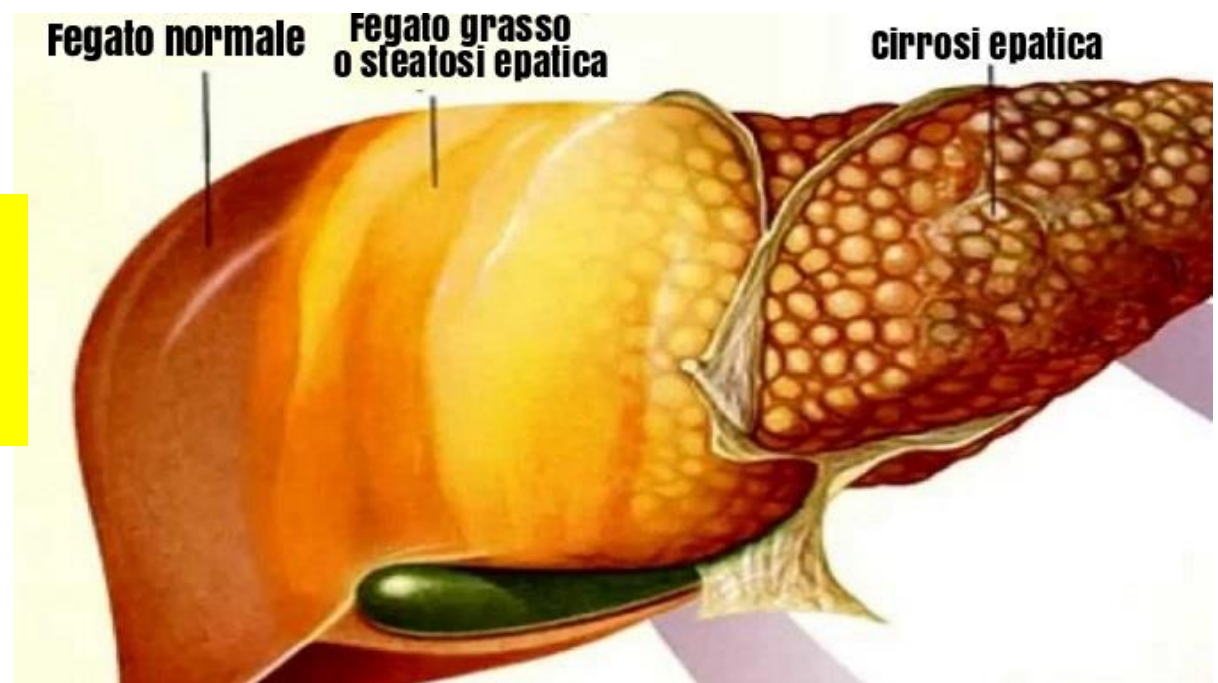
**Fegato
normale**



**Fegato
grasso**

58 Bambini 8-14 anni con :
Severa Obesità BMI > 30
HOMA Index > 8
Grasso Viscerale ++++
Acantosi Nigricans
Steatosi Epatica con
alterazione degli indici

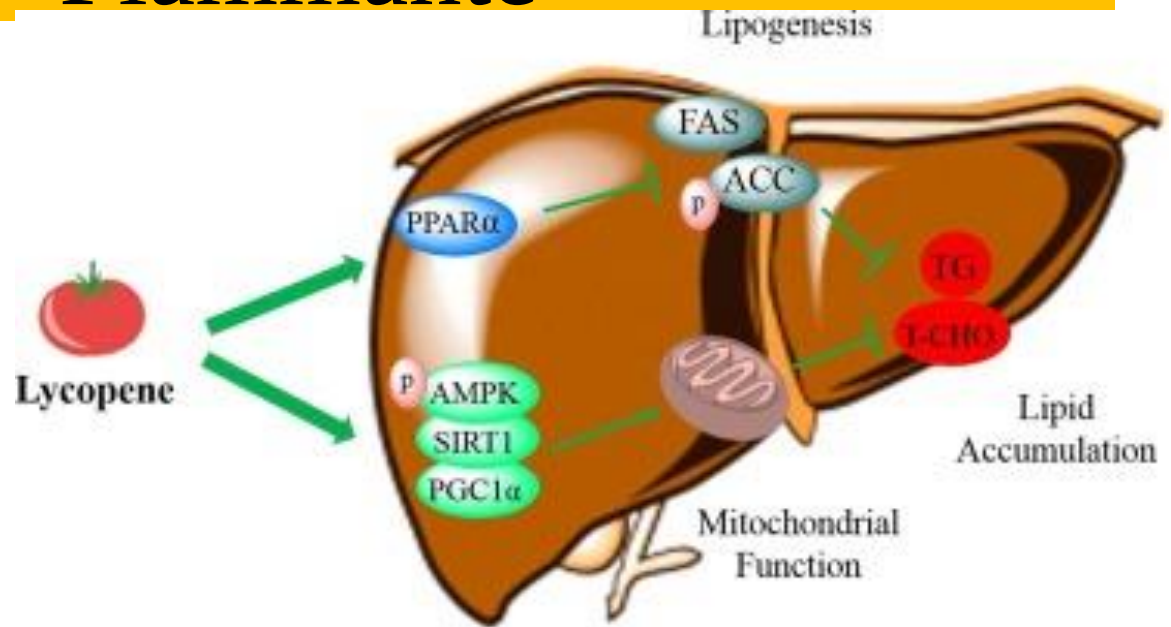
Il controllo dietetico
funziona male come
per tutti gli obesi



Studio Clinico Randomizzato in Cross Over
100 grammi al giorno di succo di pomodoro
additivato con origano e basilico per 60 giorni

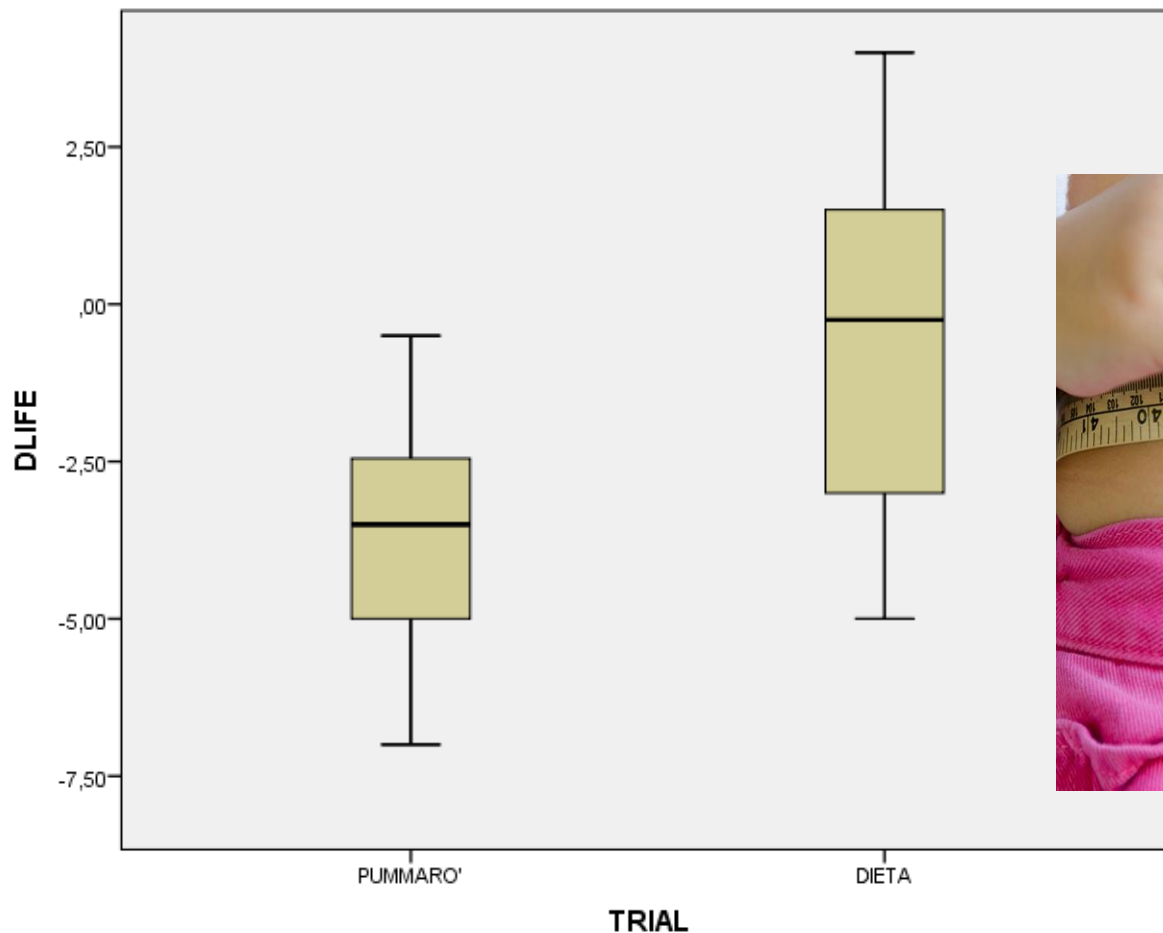


Passata Rustica Licolife della Fiammante

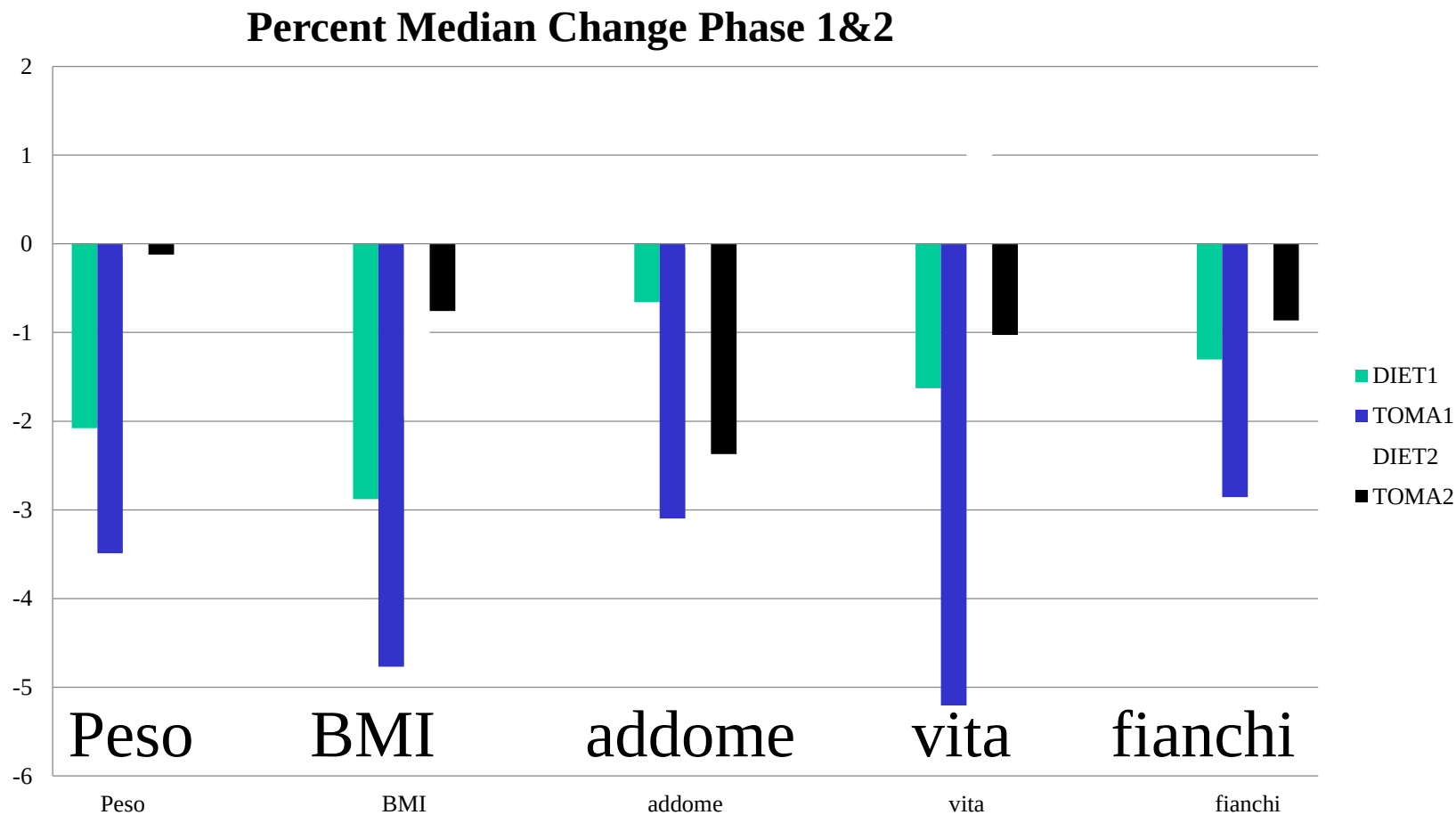


Lycopene prevents lipid accumulation in hepatocytes by stimulating PPAR α and improving mitochondrial function

Circonferenza della vita dopo 60 giorni di pomodoro o solo dieta sana

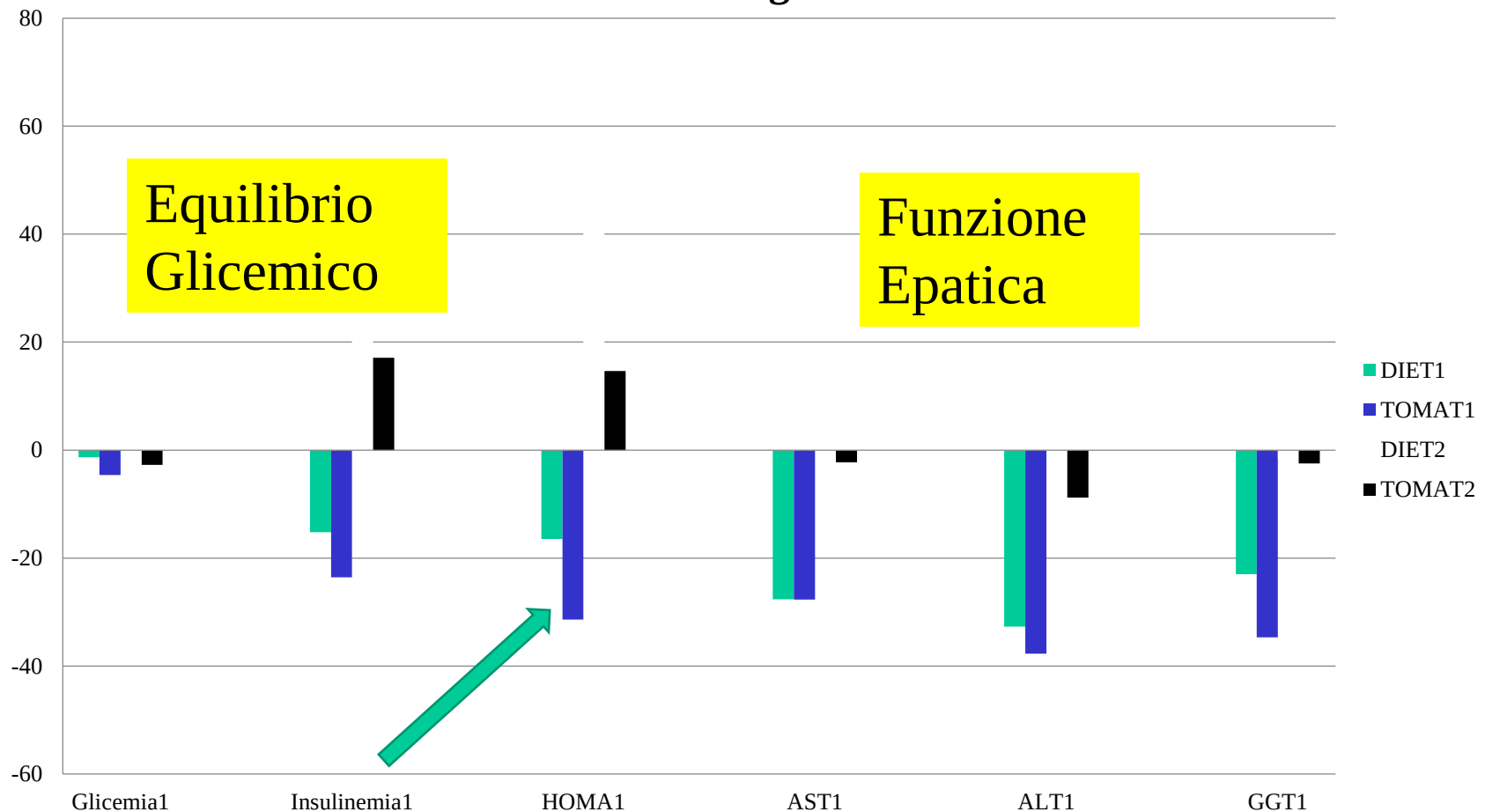


Effetto su parametri fisici



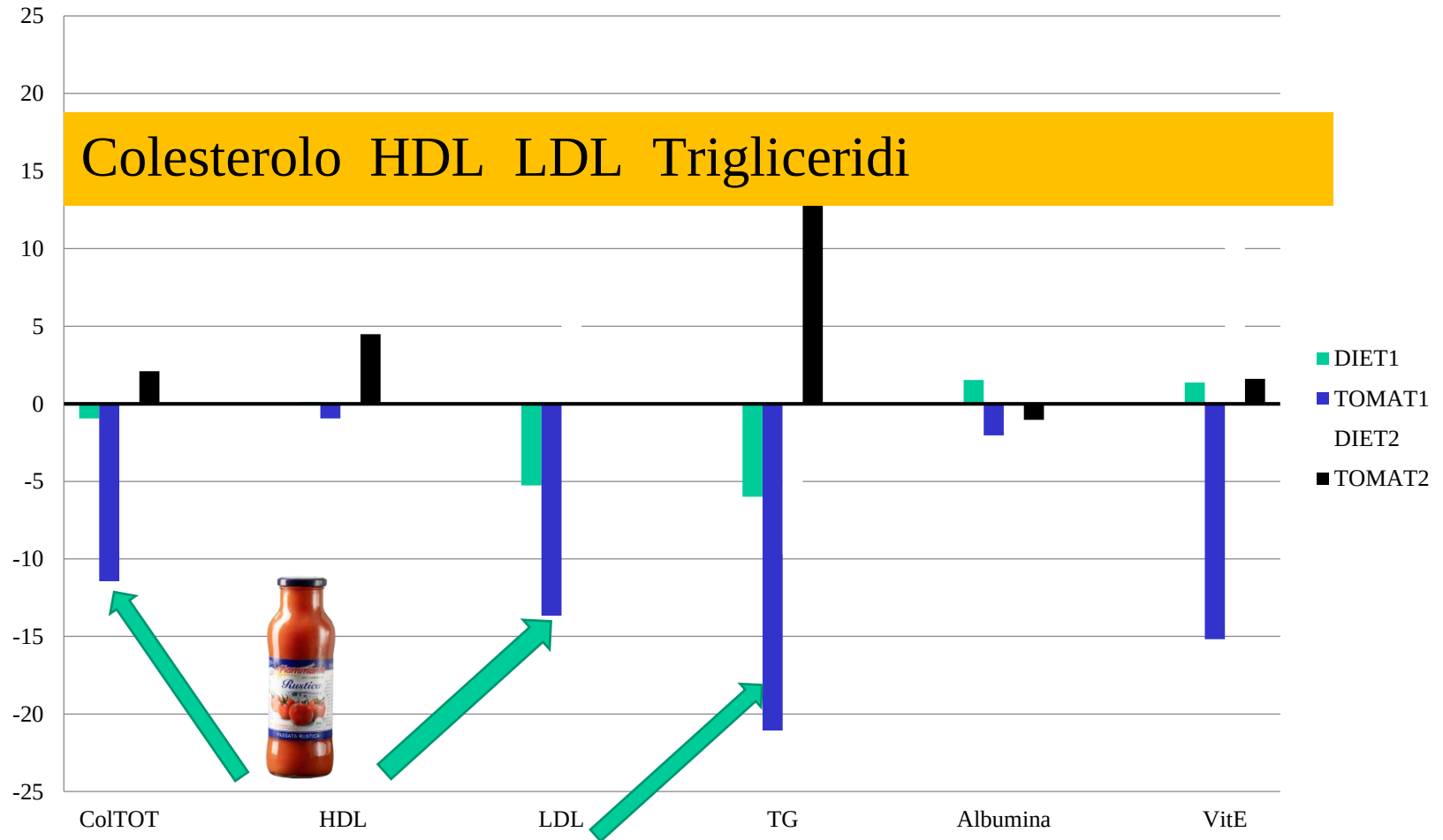
Glicemia e funzione epatica

%median Change Fase 1 & 2

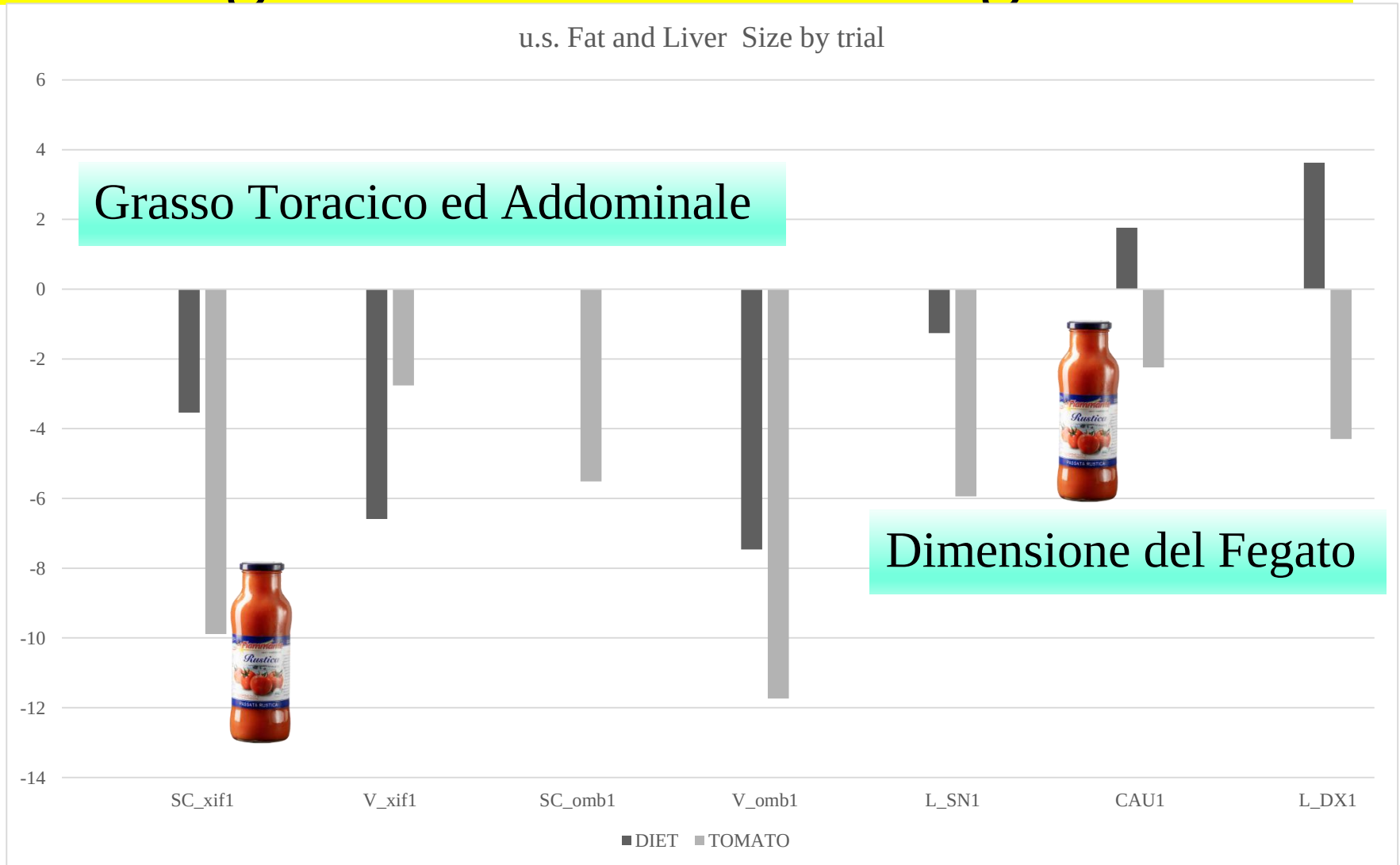


Lipidi nel sangue

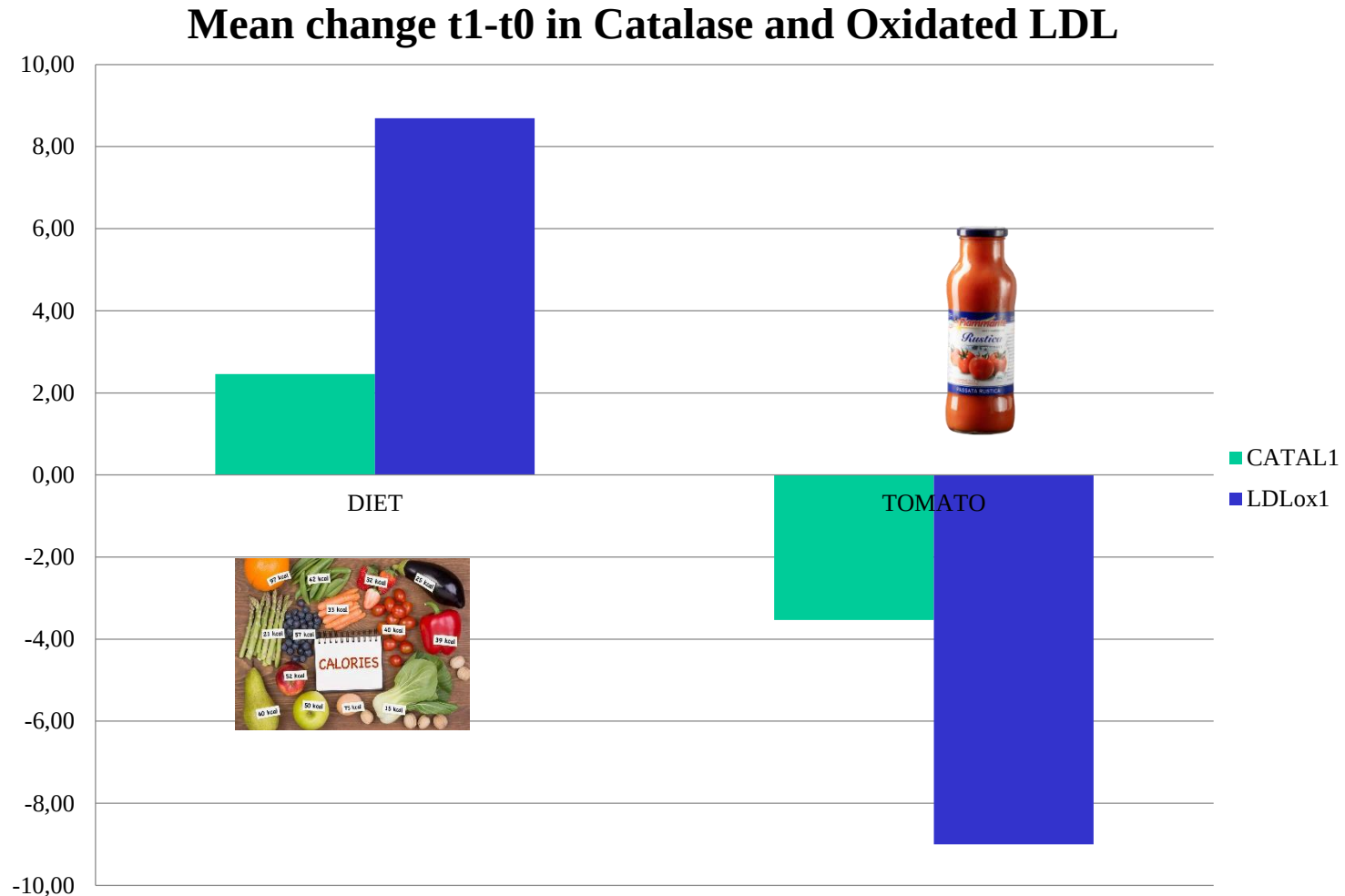
%MEDIAN CHANGE IN LIPIDS Phase 1 & 2



Grasso sottocute e dimensioni del fegato misurate con Ecografia



Ossidazione delle Cellule



Ma.... I latticini fanno male !!!



Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents

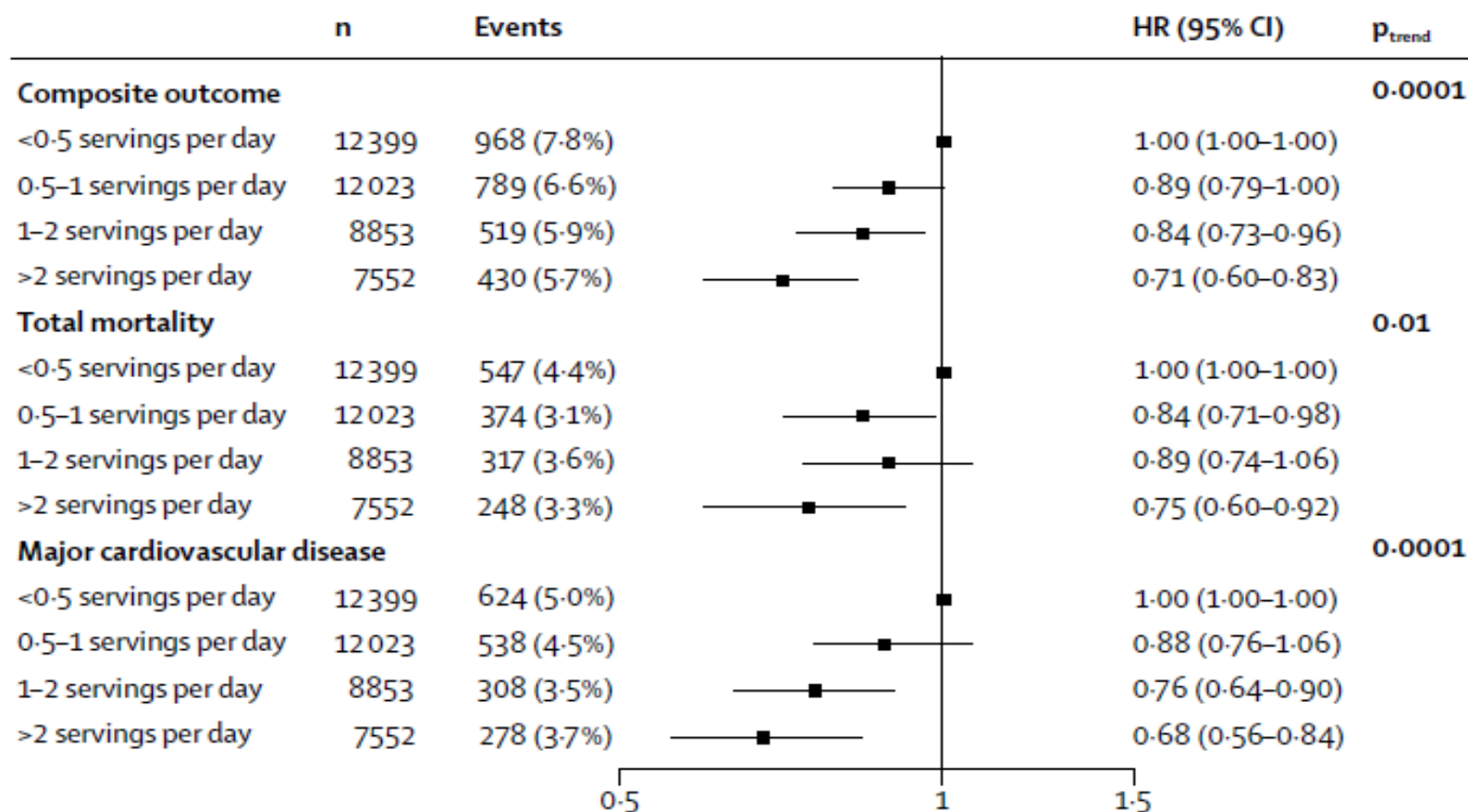
www.thelancet.com Published online September 11, 2018

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31812-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31812-9)

- ***Figure 1: Association between total dairy intake and risk of clinical outcomes***
- (A) Consumption of only whole-fat dairy (n=40 827).
adjusted for age, sex, education, urban or rural location, smoking status, physical activity, history of diabetes, family history of cardiovascular disease, family history of cancer, and quintiles of fruit, vegetable, red meat, starchy foods intake, and energy; center was also included as a random effect.

PORZIONI QUOTIDIANE DI LATTICINI E SALUTE

A



Median intake per day (IQR)

	<0.5 serving	0.5–1 servings	1–2 servings	>2 servings
Only whole-fat dairy	0.2 g (0.10–0.34)	0.9 g (0.81–0.98)	1.4 g (1.14–1.78)	2.9 g (2.45–3.96)

PORZIONI DI LATTICINI IN ZONE A BASSO/ALTO CONSUMO

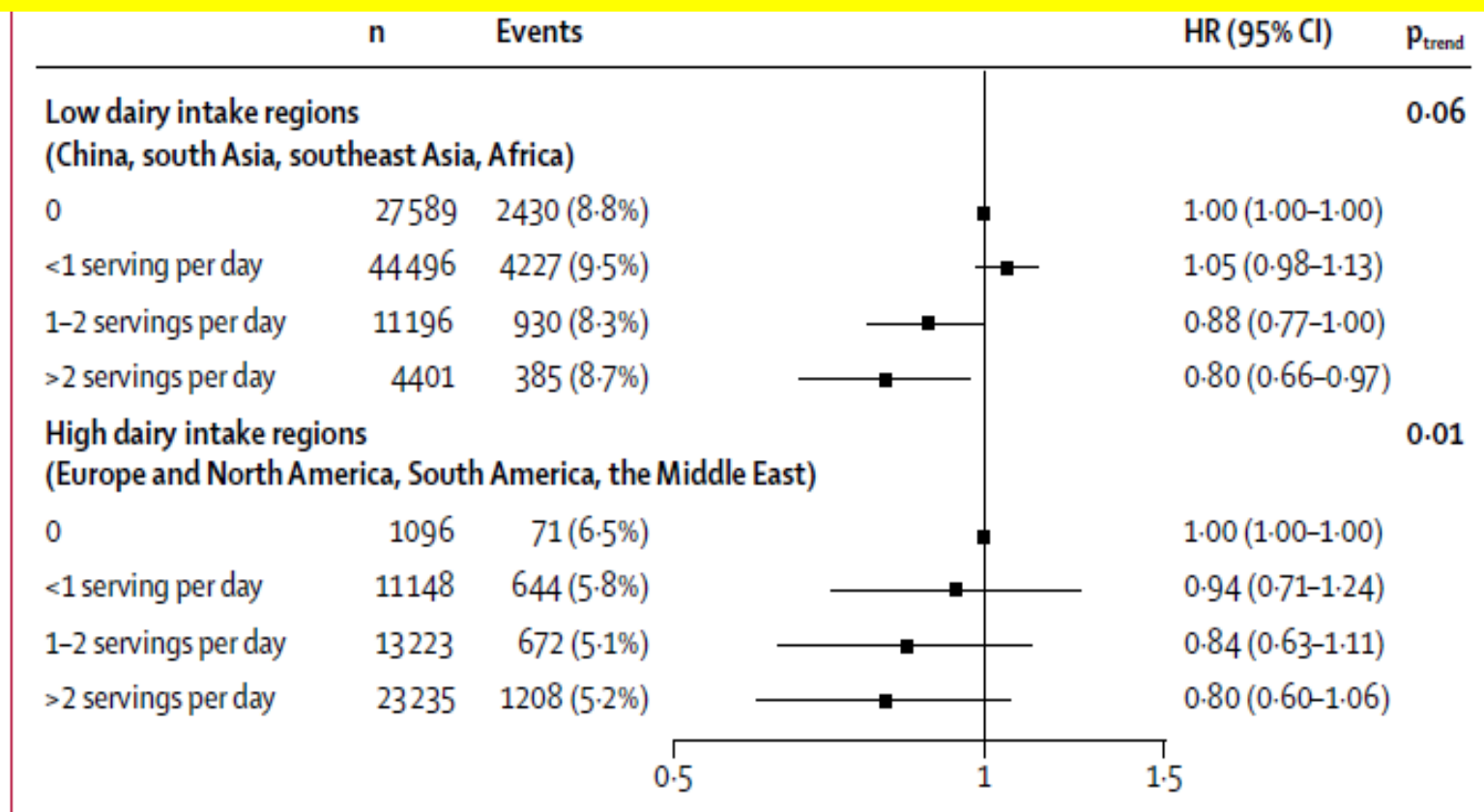


Figure 3: Association between total dairy intake with risk of the composite outcome and cardiovascular disease in low and high dairy intake regions

n=87 682 for low dairy intake regions, and n=48 702 for high dairy intake regions. Full models are adjusted for age, sex, education, urban or rural location, smoking status, physical activity, history of diabetes, family history of cardiovascular disease, family history of cancer, and quintiles of fruit, vegetable, red meat, starchy foods intake, and energy; centre was also included as a random effect. HR=hazard ratio.

Biomarkers of dairy fat intake, incident cardiovascular disease, and all-cause mortality: in Sweden PLOS ONE Medicine 2021

- We measured dairy fat consumption using an biomarker, serum **pentadecanoic acid (15:0)**, in 4,150 Swedish 60-year-olds and collected information about CVD events and deaths during a median follow-up of 16.6 years.
- When we accounted for known risk factors including demographics, lifestyle, and disease prevalence, **the CVD risk was lowest for those with high levels of the dairy fat biomarker 15:0**, while those with biomarker levels around the median had the lowest risk of all-cause mortality.

In a Swedish cohort study higher circulating levels of 15:0 pentaenoic, a biomarker of dairy fat intake, were inversely associated with incident CVD.

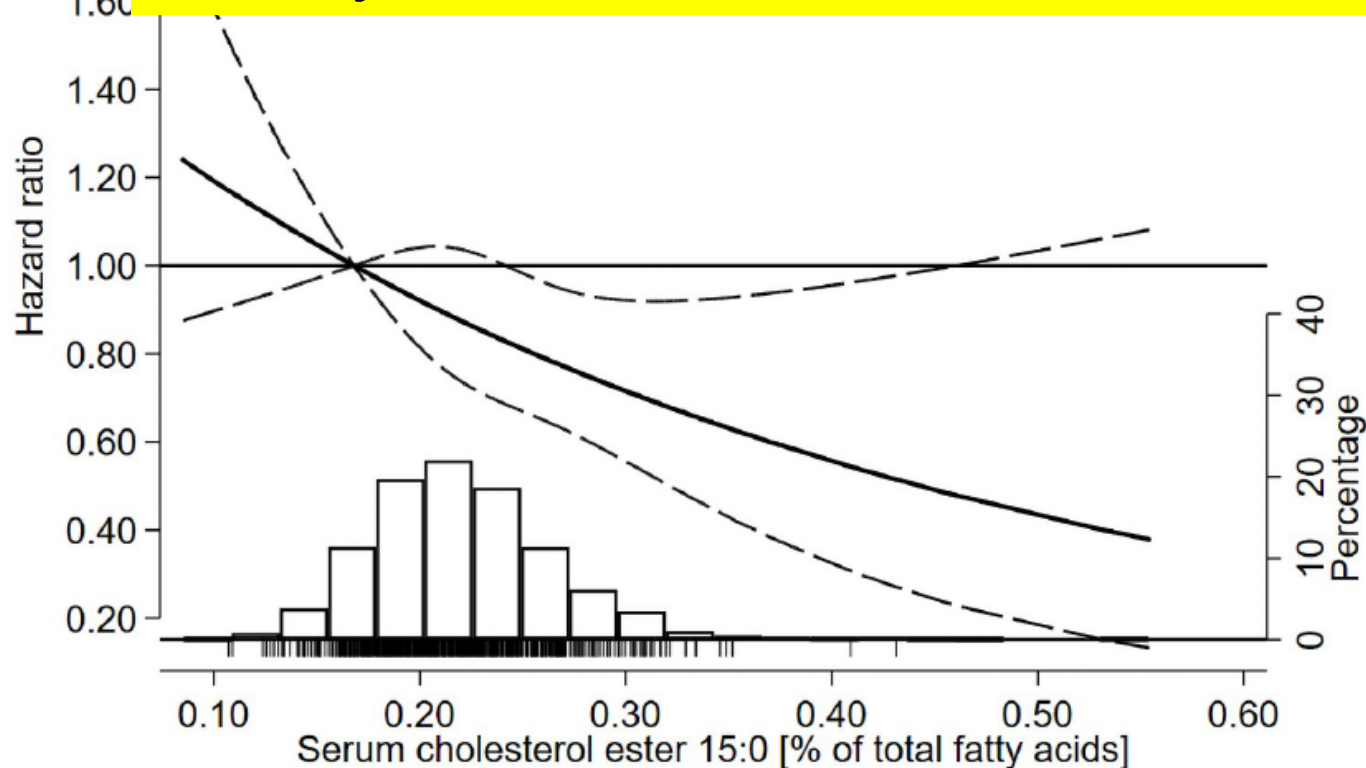


Fig 1. HRs of incident CVD as a function of serum pentadecanoic acid (15:0) in the 60YO study. Data were fitted using Cox regression models adjusted for baseline age, sex, BMI, alcohol intake, smoking habits, physical activity, education, and prevalent hypertension, hyperlipidaemia, and type 2 diabetes. Dashed lines represent 95% confidence limits. The reference value of serum 15:0 is the 10th percentile (i.e., 0.17% of total fatty acids). The histogram shows the distribution of serum 15:0 in the cohort, and the tick marks under the histogram indicate serum 15:0 levels of individuals who experienced an incident CVD event during follow-up. CVD, cardiovascular disease; HR, hazard ratio.

OBESITA'

(L'attività fisica protegge il cervello)

L'attività fisica:

Protegge il cervello

Incrementa le abilità cognitive

Attenua i deficit motori

Promuove la neurogenesi

Migliora i deficit neurologici nelle patologie neurodegenerative (Alzheimer e sclerosi multipla)

Blocca la perdita dei neuroni collegata all'età (fattore antinvecchiamento)

Ha effetti simili ai farmaci antidepressivi



L'attività fisica aumenta la disponibilità cerebrale del BDNF
(Fattore nervoso di derivazione cerebrale)

OBESITA'

(L'attività fisica aumenta il BDNF)

- Il BDNF (Fattore nervoso di derivazione cerebrale) in laboratorio:
- Aumenta la capacità di sopravvivenza dei neuroni
- Promuove la crescita di assoni e dendriti
- Aumenta la capacità dei neuroni di



OBESITA'

(L'attività fisica rilascia neuromodulatori)

L'attività fisica:

- Attiva i centri cerebrali che rilasciano neurotrasmettitori (acetilcolina e serotonina).
- La **SEROTONINA**, prodotta soprattutto dal tronco encefalico, è la molecola del buon umore.
- Innesca la liberazione, da parte dei muscoli in attività, di due molecole neuroattive: **IGF-1 e ANANDAMIDE**.
- L'**ANANDAMIDE** ("felicità interiore") si lega ai recettori cannabinoidi di primo tipo.
- L'**IGF-1** a sua volta stimola la sintesi del BDNF

OBESITA'

(L'attività fisica migliora la memoria)

"Chi non ha memoria...ha buone gambe!"



Ricercatori dell'Università di Washington hanno pubblicato un lavoro su 150 malati di Alzheimer, sottoposti a un programma di attività fisica di 3 mesi.

(L.Teri e al. "Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial" JAMA, 2003; 290; 2015-2022)

Alla fine del programma il gruppo che aveva fatto attività fisica presentava uno stato di salute globale nettamente migliore rispetto al controllo.

Questo, nei 2 anni successivi, ha prodotto una significativa riduzione dei ricoveri, oltre ad una netta riduzione della depressione.



OBESITA'

(L'attività fisica contro l'insonnia)

E' stato pubblicato uno studio condotto presso l'Università di Stanford, effettuato su 40 persone con disturbi del sonno.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un programma di ginnastica regolare (3 ore alla settimana).

Al termine dello studio i soggetti hanno evidenziato netti miglioramenti nella durata e nella qualità del sonno.

TEMPO MEDIO DI SONNO A NOTTE: da 4 – 6 ore a 5 – 7 ore (aumento medio di 45 minuti a notte);

TEMPO DI ADDORMENTAMENTO: da 25 – 30 minuti a 15 minuti

JAMA 1996; December



OBESITA'

Premi Esc per uscire dalla modalità a schermo intero

(L'attività fisica migliora l'apprendimento)

TUTTO MUSCOLI...NIENTE CERVELLO?

NO!!



E' stato effettuato uno studio canadese su due gruppi di bambini della scuola elementare: un gruppo ha seguito corsi di sola didattica; un altro gruppo ha sostituito 1 ora di insegnamento con 1 ora di attività fisica (corsa, pallamano...). Dopo 7 anni, i bambini del secondo gruppo hanno evidenziato una maggiore capacità di apprendimento in alcune discipline, fra cui la matematica.

(Fonte: "Le Sport et l'enfant"; Lavallée H., Shepard R.J. Et al. – Montpellier, éd. Euromed, 1980, p.483, pp. 117-140)