



**“Il Medico  
di Medicina Generale  
nell'ALIMENTAZIONE e nelle  
PATOLOGIE CORRELATE”**

# Fisiopatologia del sovrappeso/obesità

*Michele O. Carruba*

University of Milan, Italy  
School of Medicine

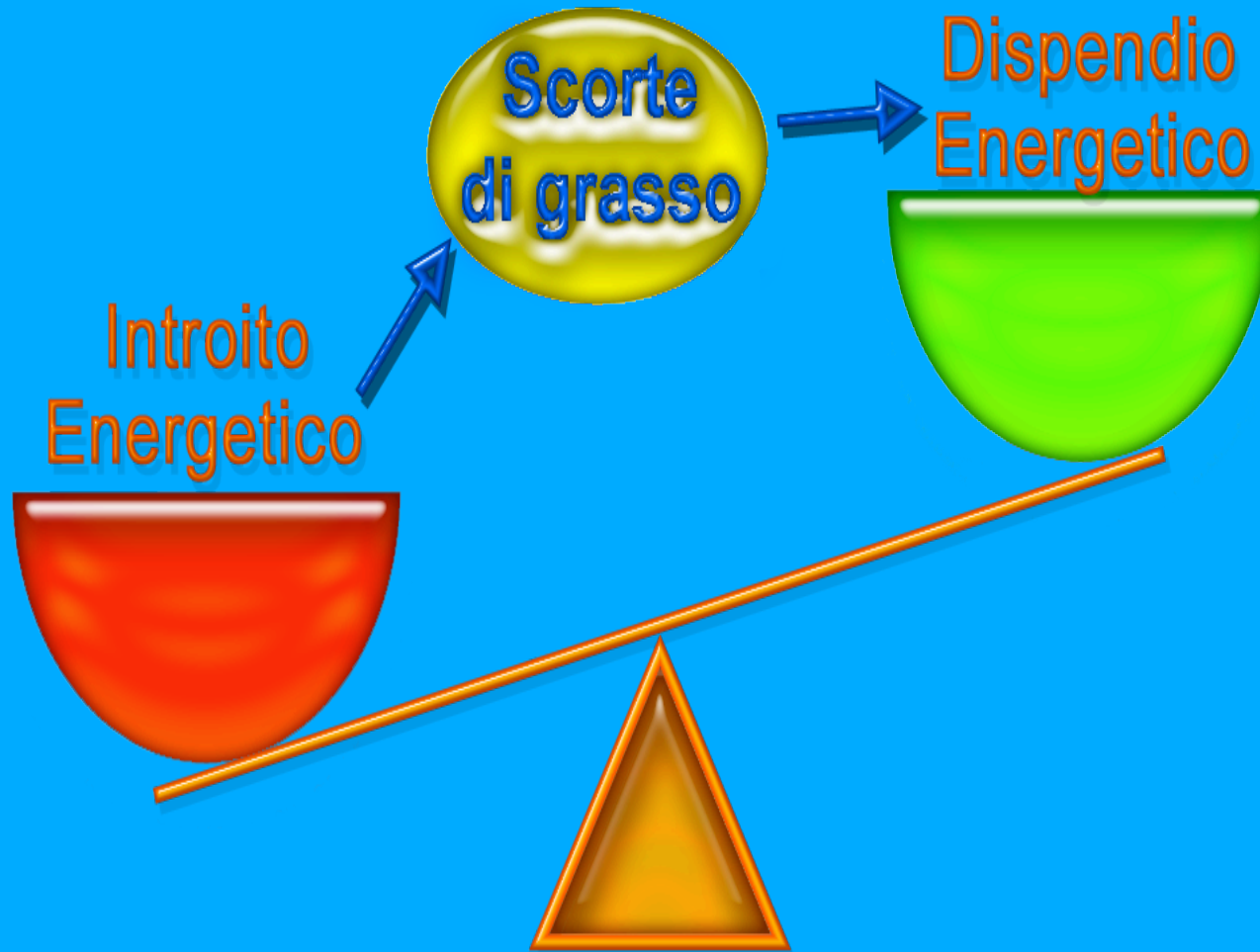
Department of Pharmacology, Chemotherapy and Medical Toxicology  
CENTER FOR STUDY AND RESEARCH ON OBESITY

**SIMP<sup>e</sup>SV**

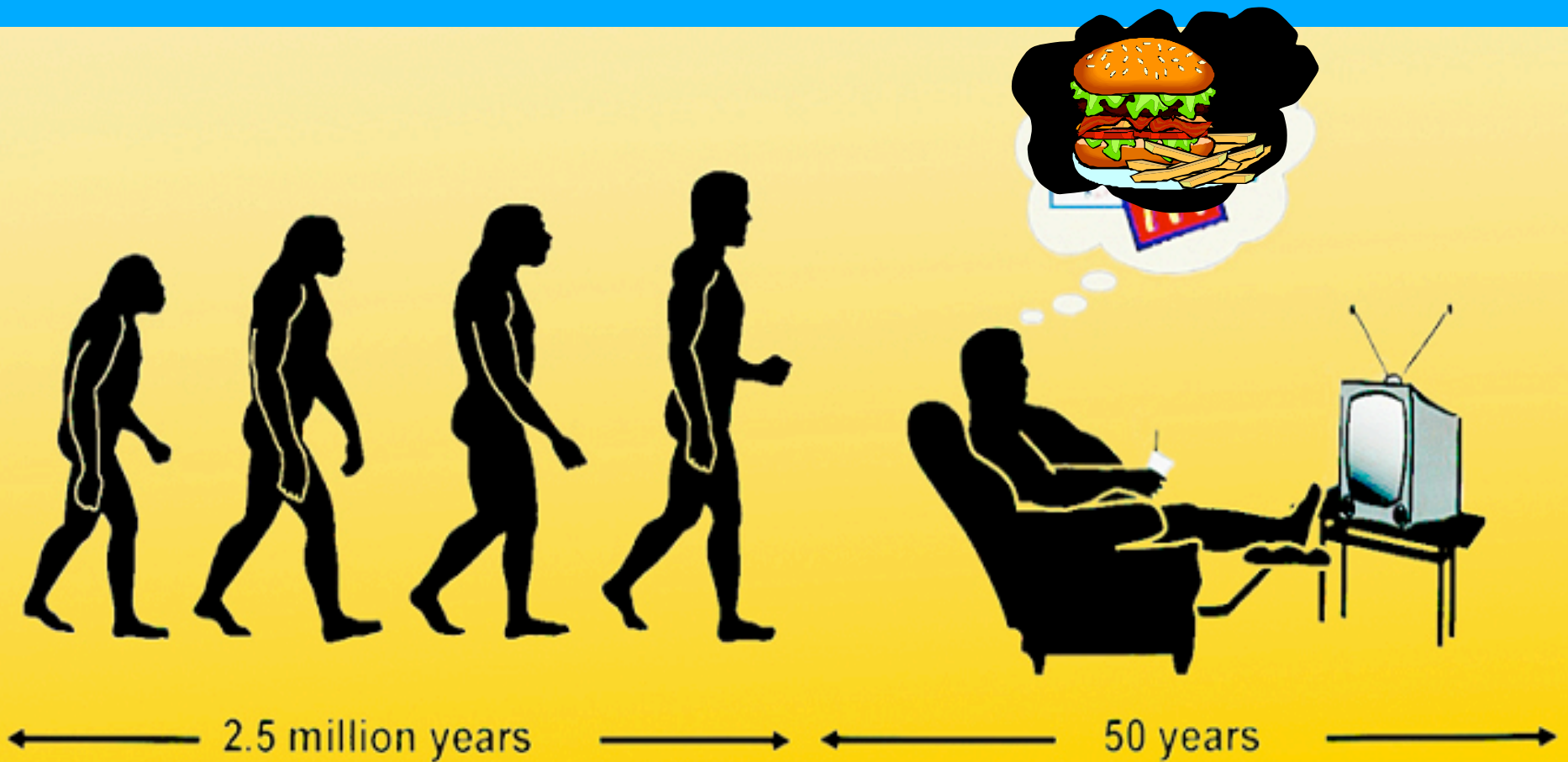
Società Italiana di Medicina  
di Prevenzione e degli Stili di Vita



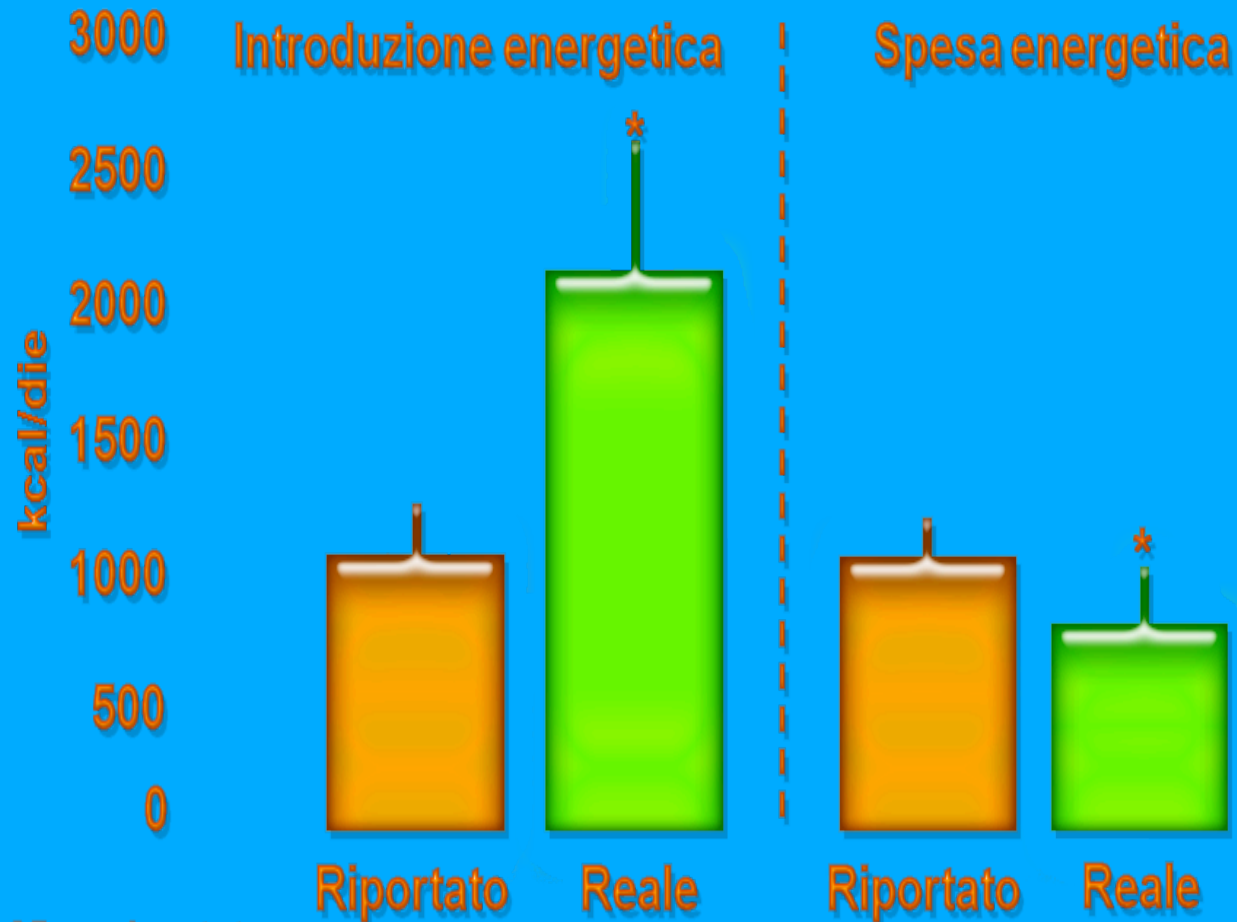
L'eccesso di grasso è causato dallo squilibrio tra energia introdotta ed energia consumata



# L'evoluzione della specie



# Discrepanze tra ciò che si dichiara e la realtà

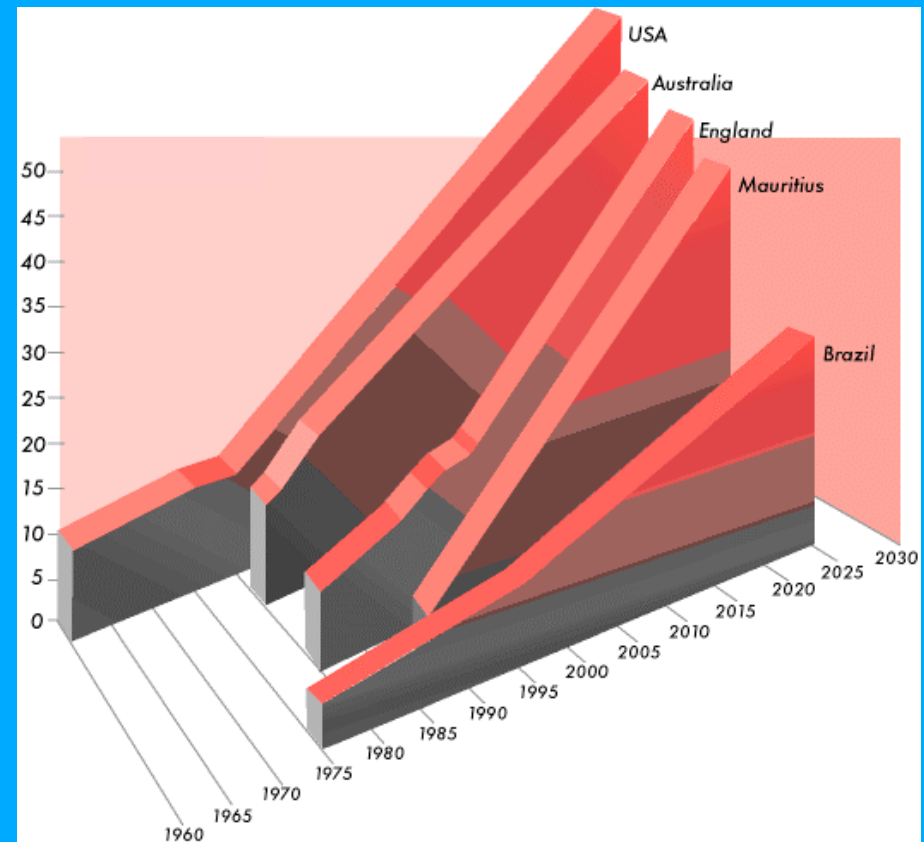


\* $P < 0.05$  vs riportato.

# Sovrappeso/Obesità— l'epidemia mondiale

% di Popolazione obesa  
(BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)<sup>2</sup>

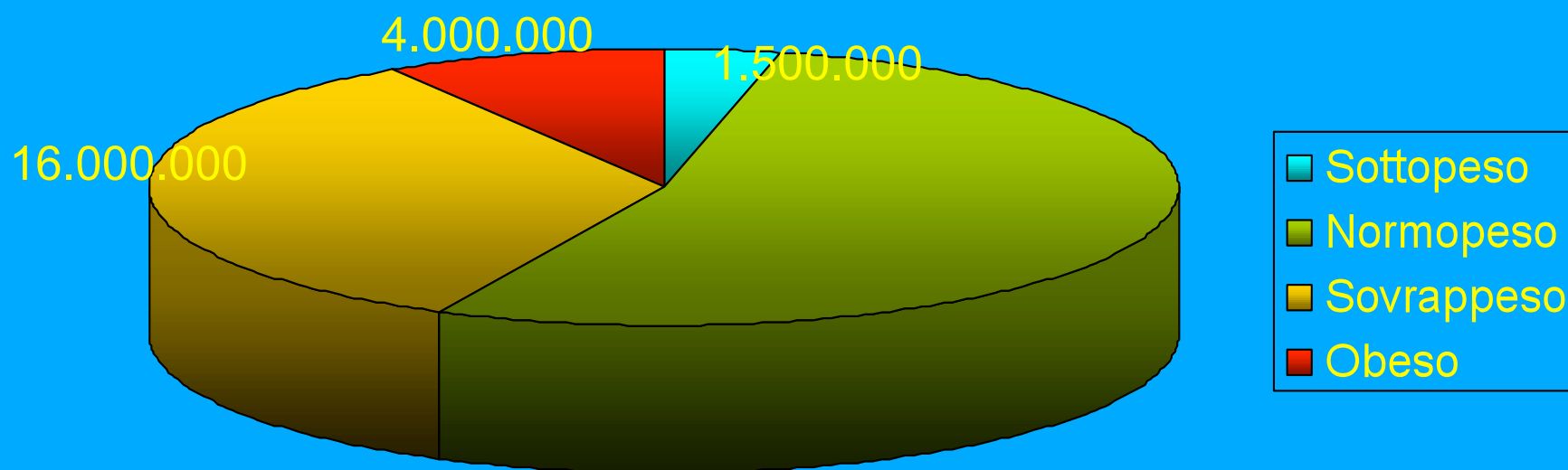
- >1 miliardo di adulti nel mondo erano in sovrappeso (BMI  $>25$  kg/m<sup>2</sup>) nel 2002<sup>1</sup>
- Almeno 300 milioni sono obesi (BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>
- Ragioni dell'incremento della prevalenza:<sup>1</sup>
  - Abbondanza di cibo
  - Livelli più bassi di attività fisica



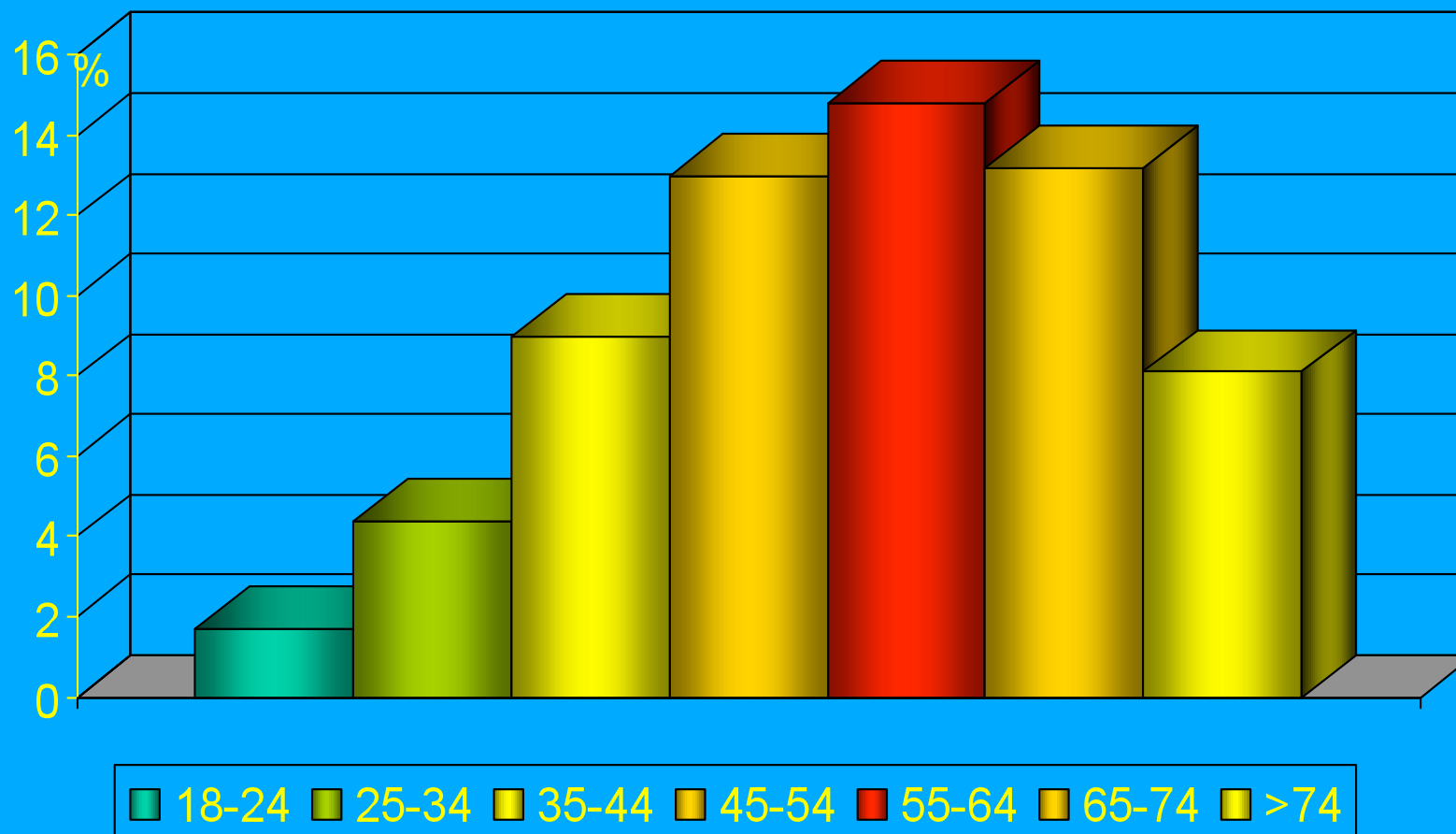
1. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health, 2003. Available at: [http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs\\_obesity.pdf](http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs_obesity.pdf). Accessed November 11, 2003.

2. International Obesity Task Force. Available at: <http://www.ietf.org>. Accessed November 13, 2003.

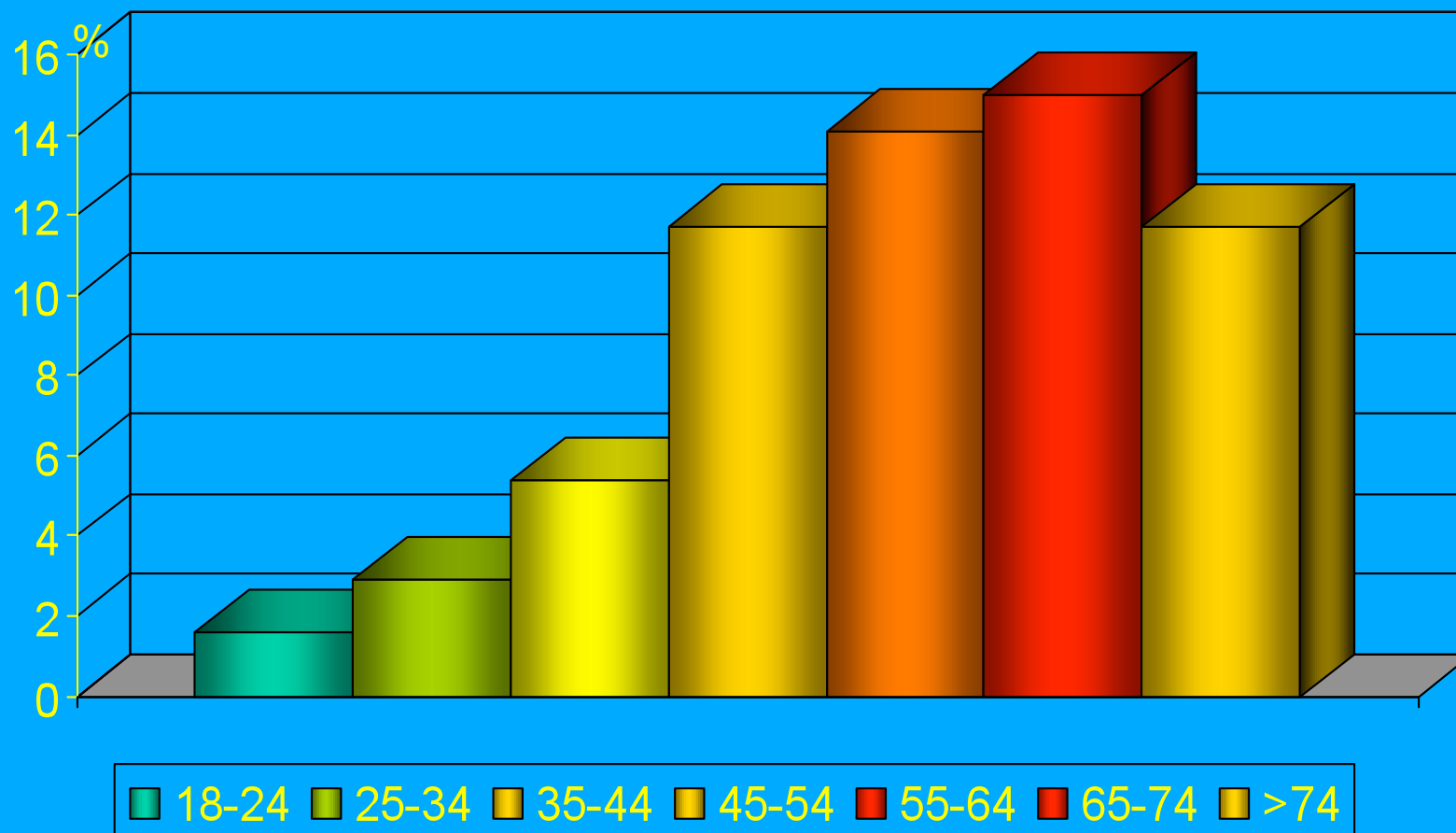
# Distribuzione della popolazione italiana nelle varie condizioni di peso



## Prevalenza dell'obesità (IMC>30) in funzione dell'età negli UOMINI



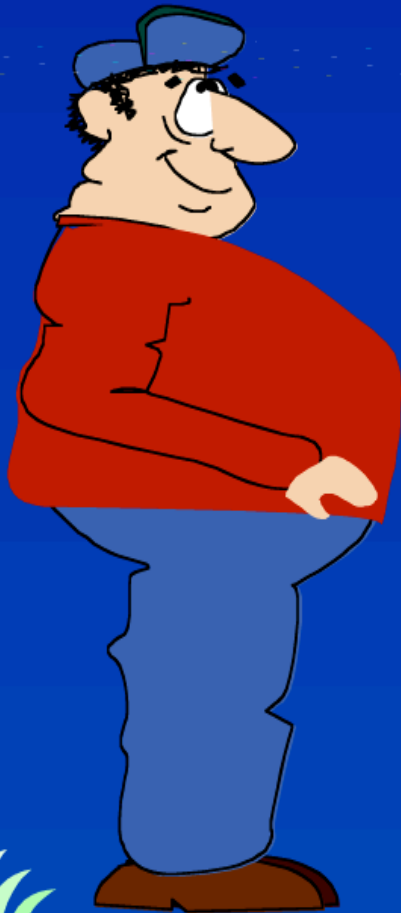
## Prevalenza dell'obesità (IMC>30) in funzione dell'età nelle **DONNE**



Fonte: ISTAT, 4° Rapporto sull'Obesità in Italia. Istituto Auxologico Italiano, 2002

# L'obesità viene valutata mediante l'Indice di Massa Corporea (BMI)

---

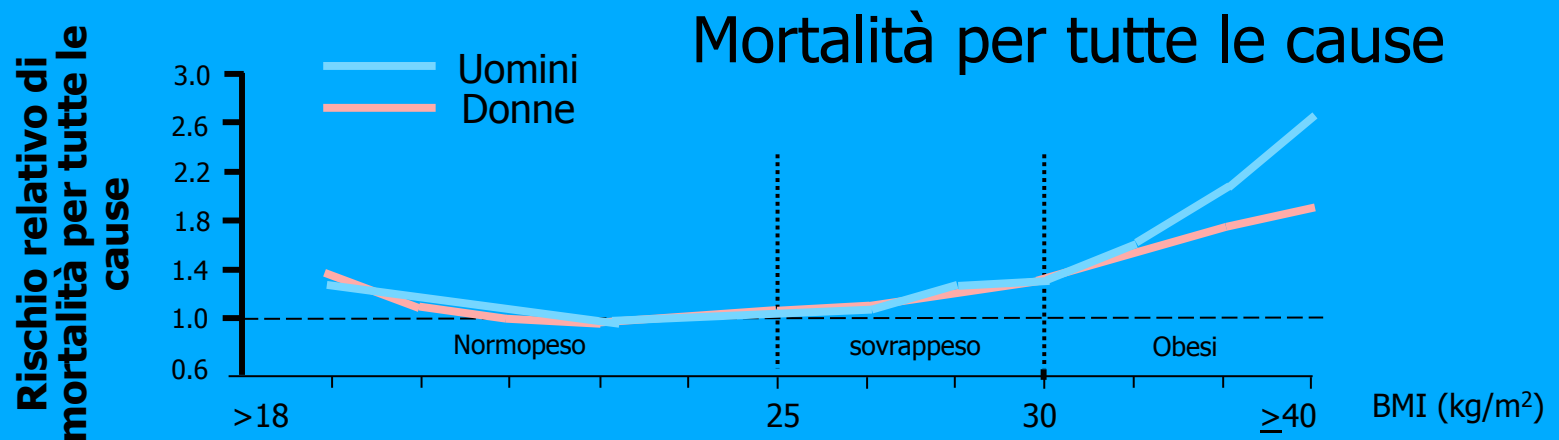
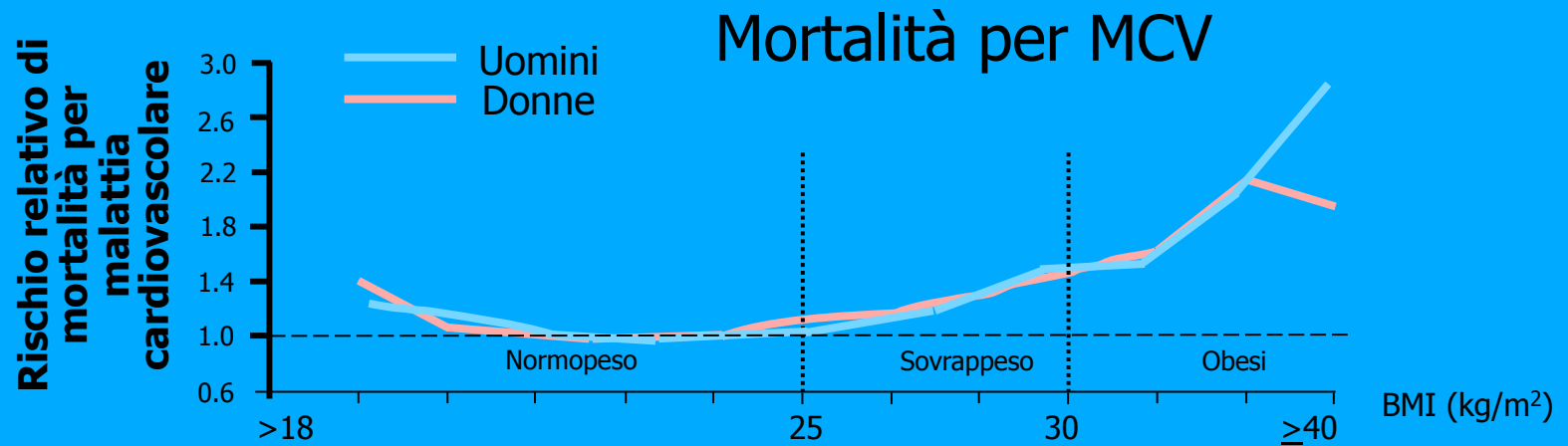


$$\text{BMI} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altezza (m}^2\text{)}}$$

Classificazione	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Rischio di comorbidità
Normopeso	18,5 - 24,9	Nella media
Sovrappeso	25,0 - 29,9	Aumentato
Obesità classe I	30,0 - 34,9	Moderato
Obesità classe II	35,0 - 39,9	Elevato
Obesità classe III	≥ 40,0	Molto elevato



# Sovrappeso e obesità aumentano il rischio di MCV e di mortalità per tutte le cause

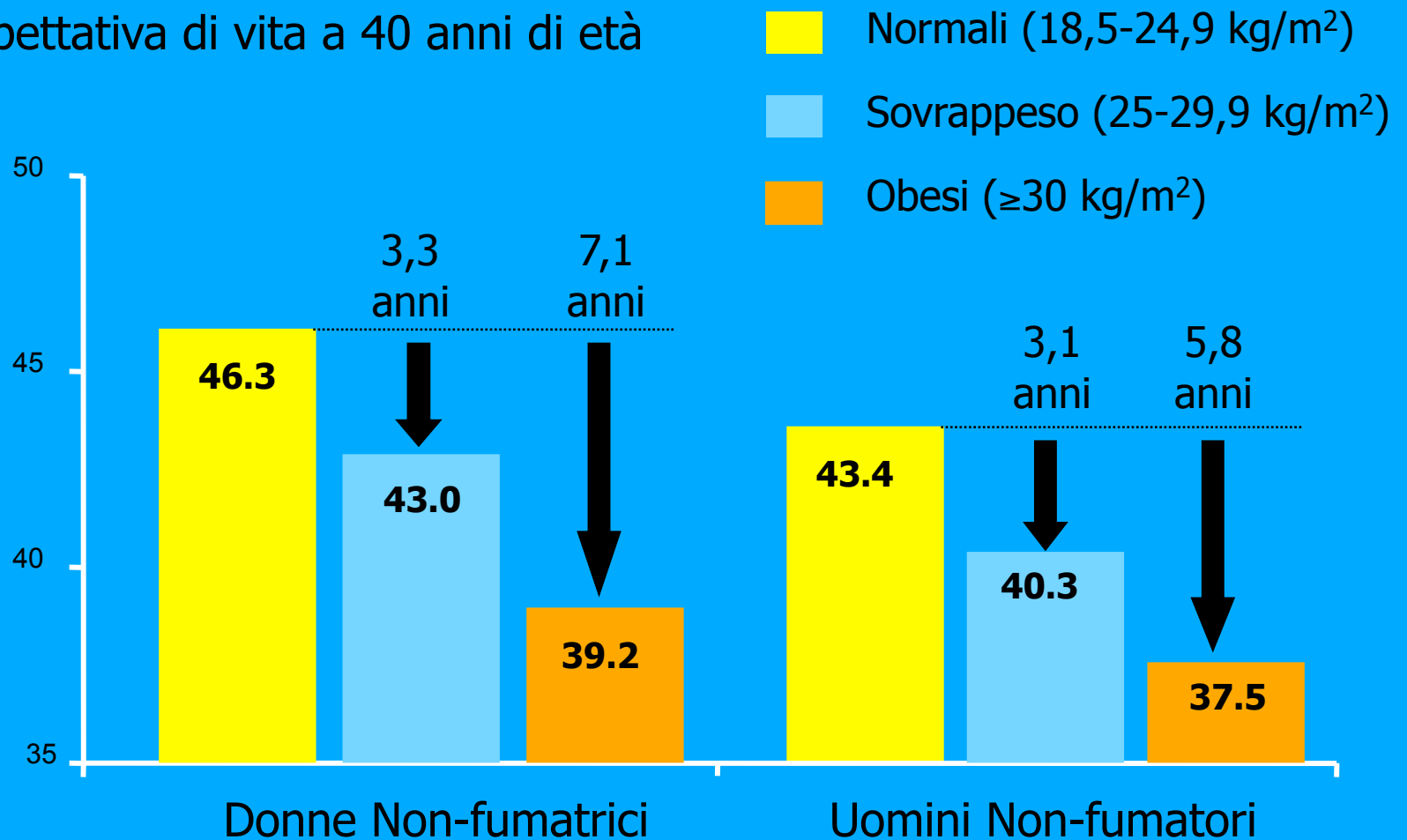


Dati relativi a 1 milione di uomini e donne seguiti per 16 anni con età media di 57 anni che non hanno mai fumato e non avevano una storia di malattia all'arruolamento.

Calle et al. *N Engl J Med.* 1999;341:1097-1105

# Aspettativa di vita a 40 anni: impatto dell'eccesso di peso corporeo

Aspettativa di vita a 40 anni di età





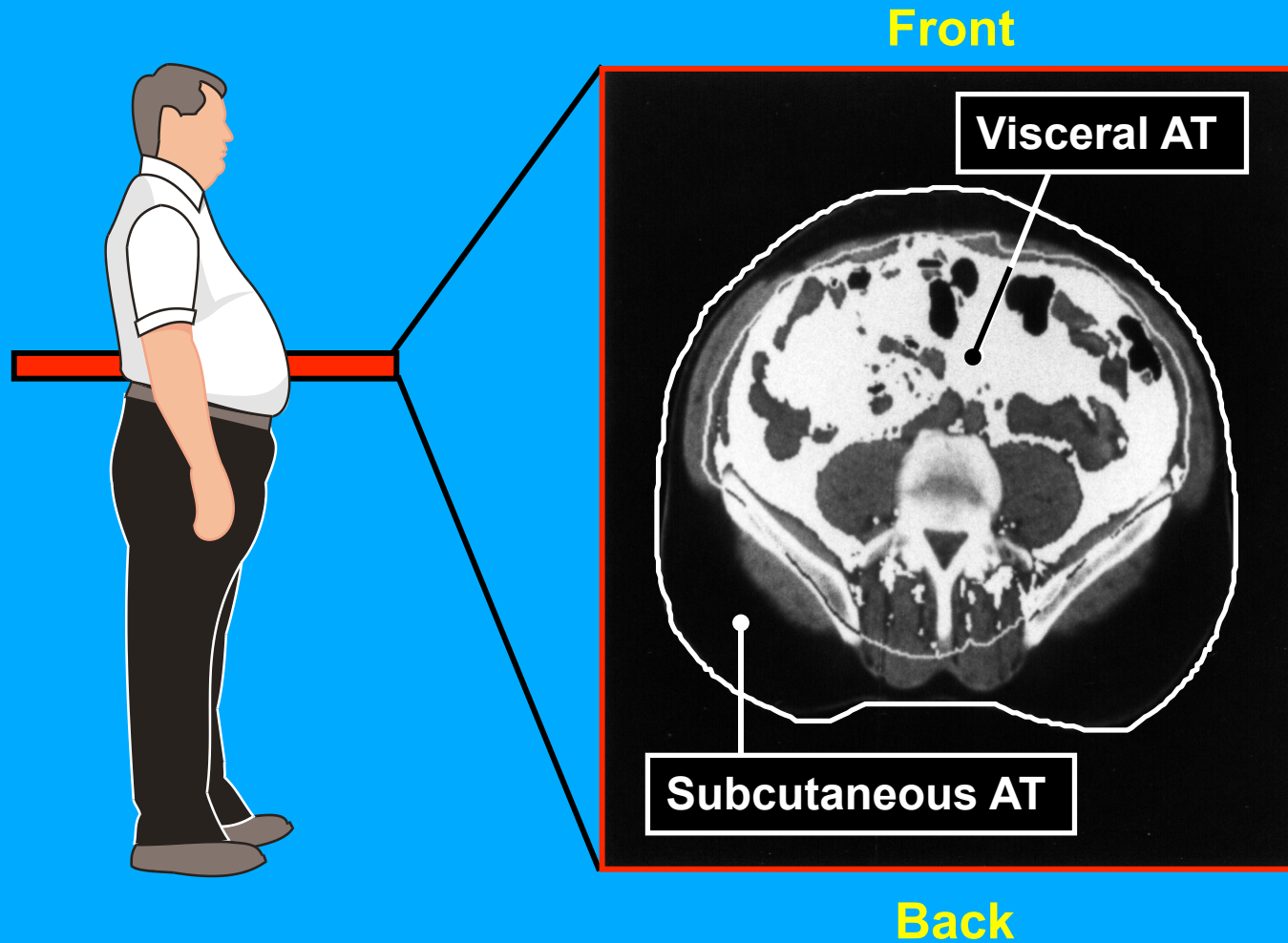


# Un parametro fondamentale: la circonferenza addominale



# Intra-Abdominal (Visceral) Fat

The dangerous inner fat!



# La circonferenza vita è un indicatore del tessuto adiposo viscerale

---

**Donne**

>88 cm = Rischio aumentato<sup>1</sup>



**Uomini**

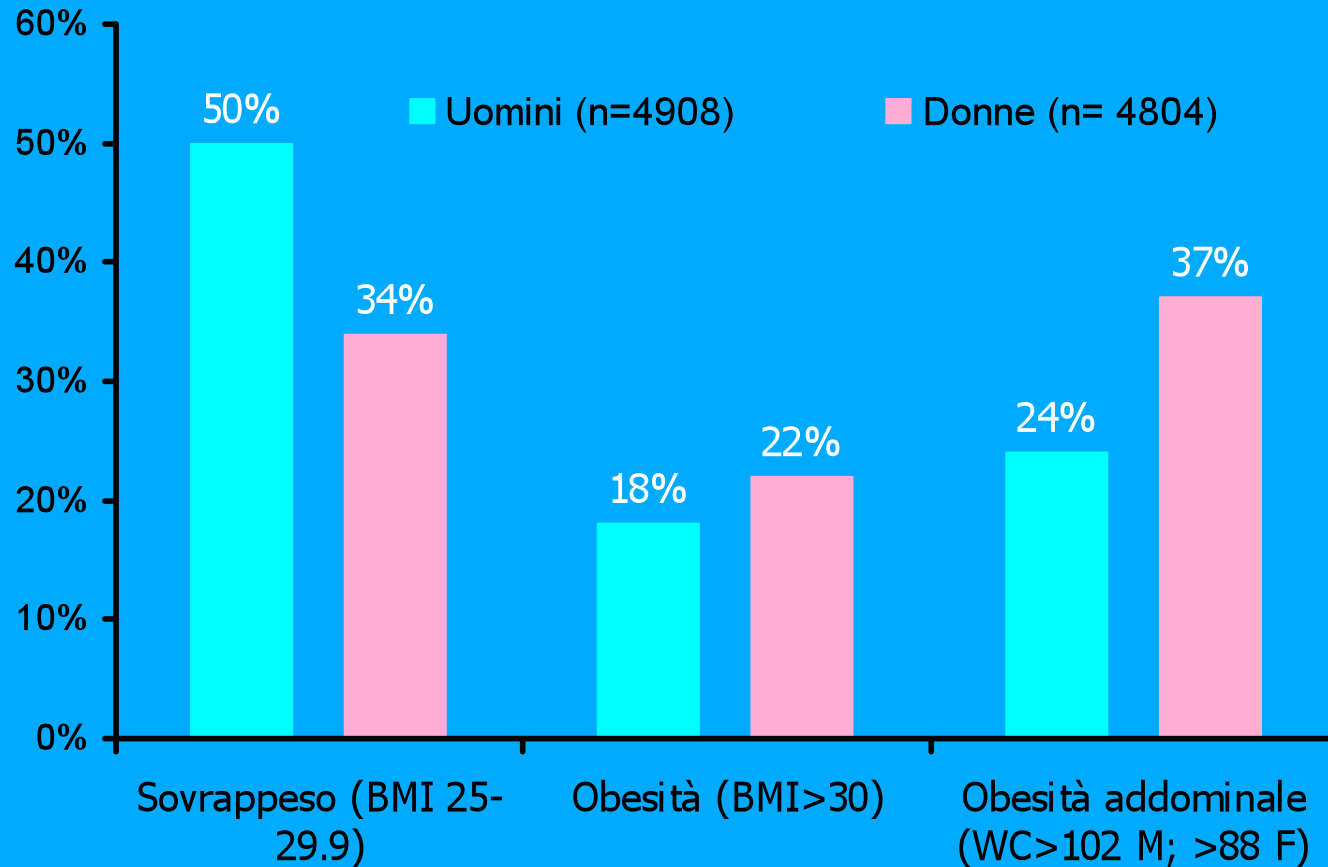
>102 cm = Rischio aumentato<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Lean MEJ, et al. Lancet;1998;351:853-6

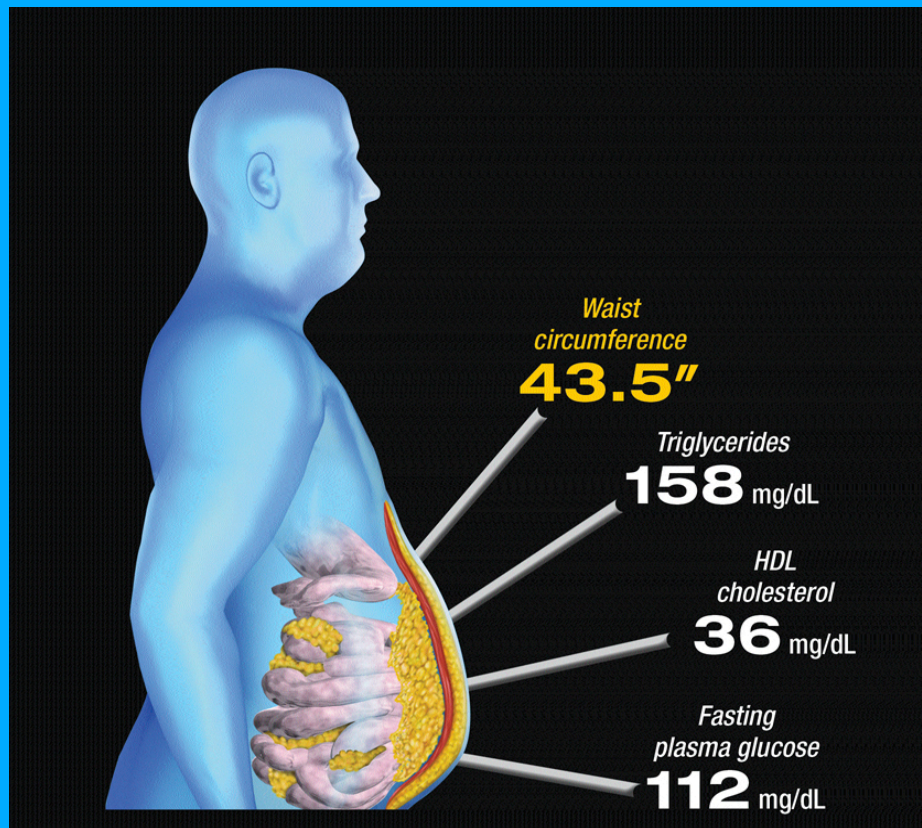
# Epidemiologia dell'obesità in Italia

Popolazione 35-74 anni



# Unmet clinical need associated with abdominal obesity

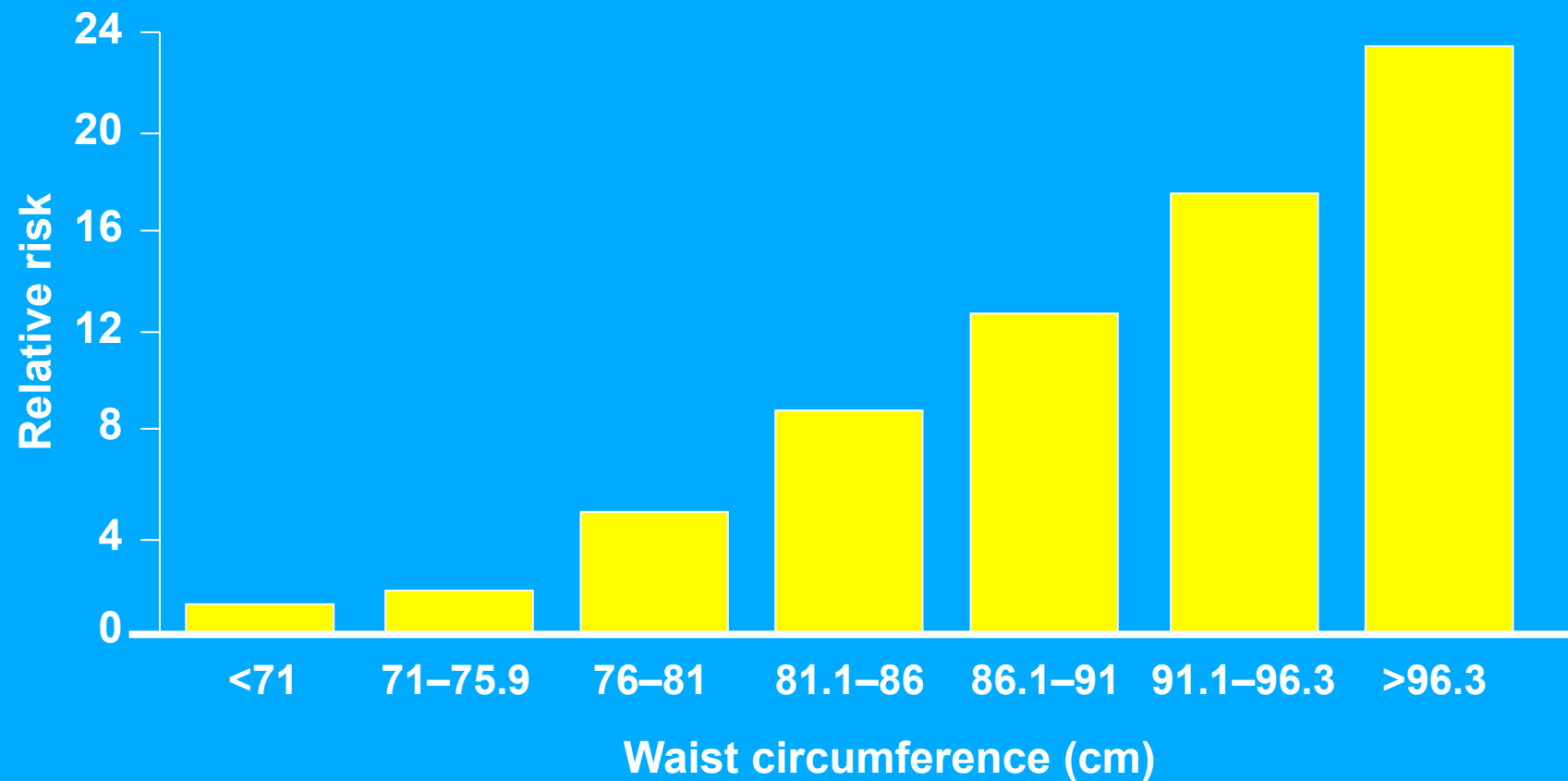
CV risk factors in a typical patient with abdominal obesity



Patients with abdominal obesity (high waist circumference) often present with one or more additional CV risk factors

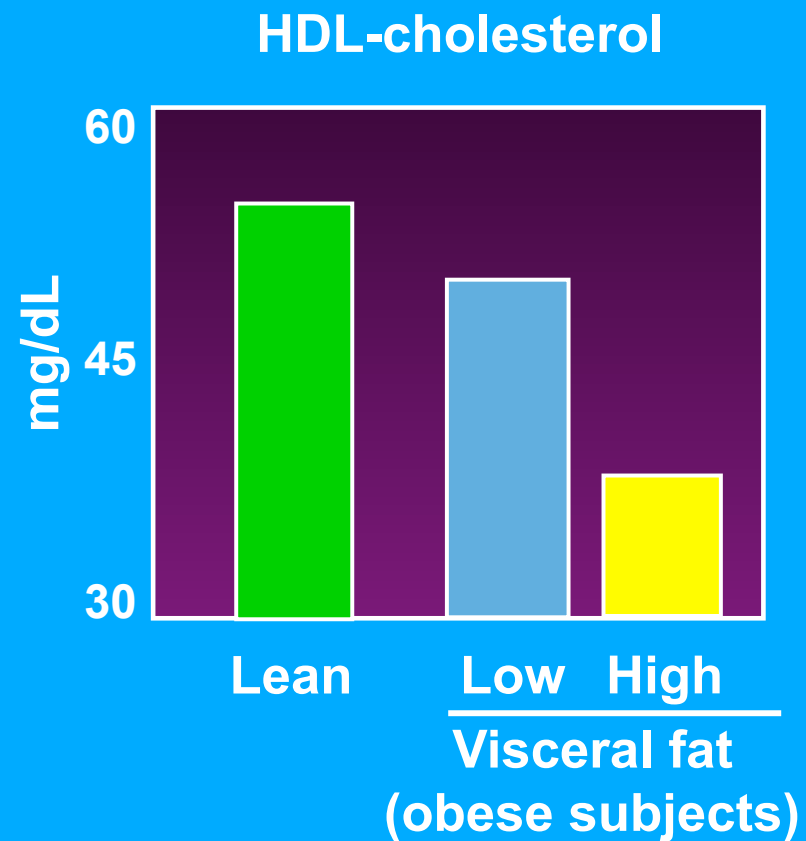
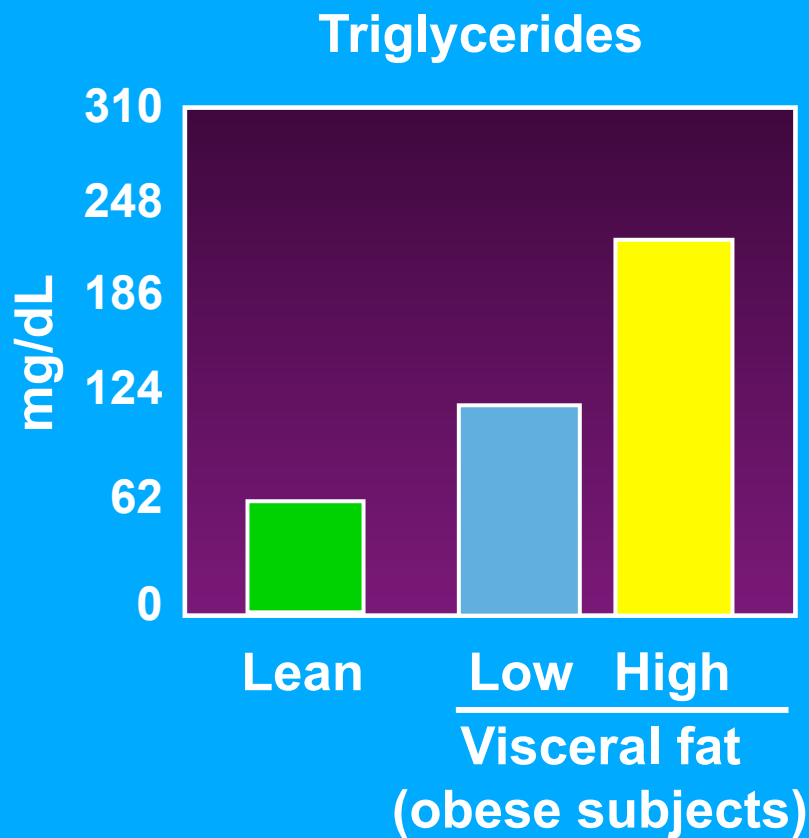
*NHANES 1999–2000 cohort (data on file)*

# Abdominal obesity increases the risk of developing type 2 diabetes



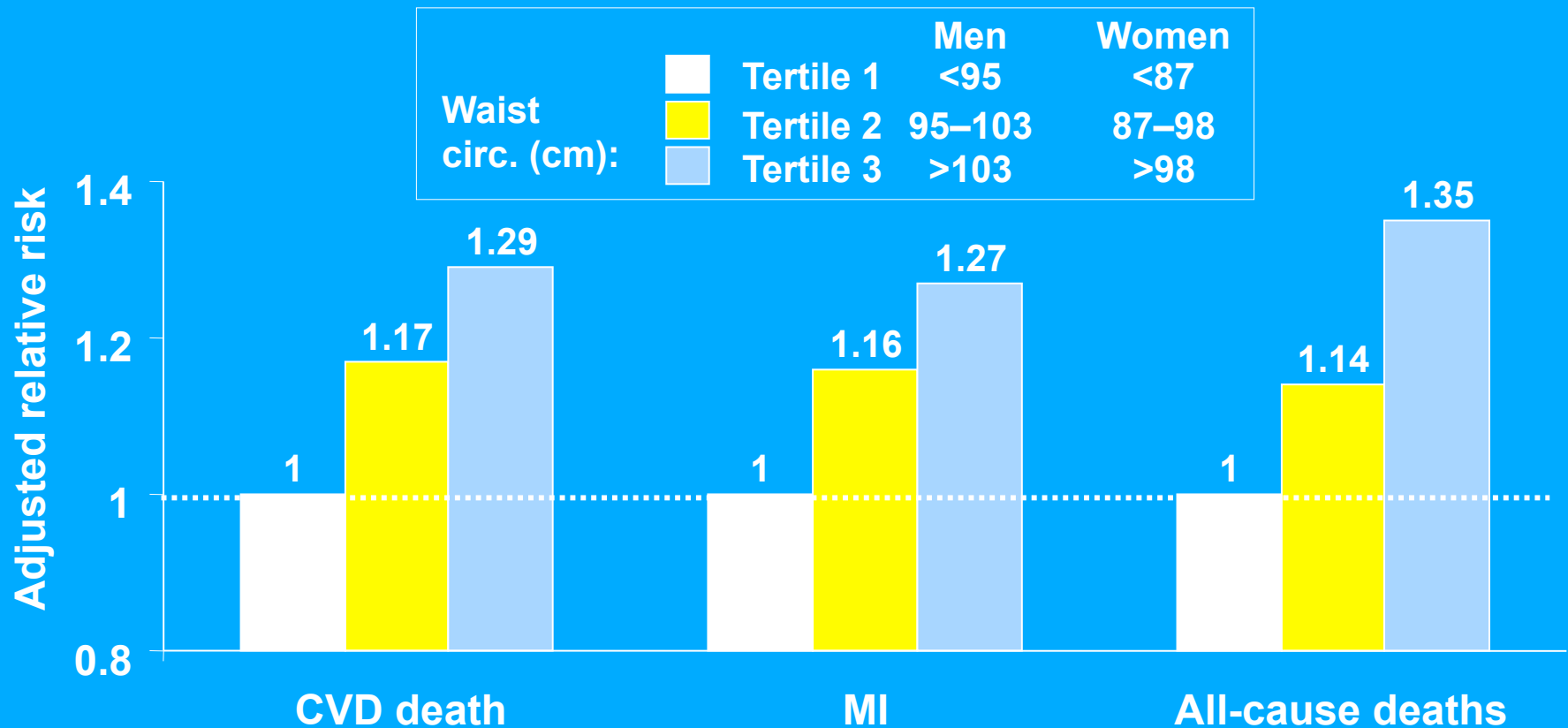
Carey et al 1997

# Intra-abdominal adiposity and dyslipidaemia



# Abdominal obesity and increased risk of cardiovascular events

## The HOPE Study

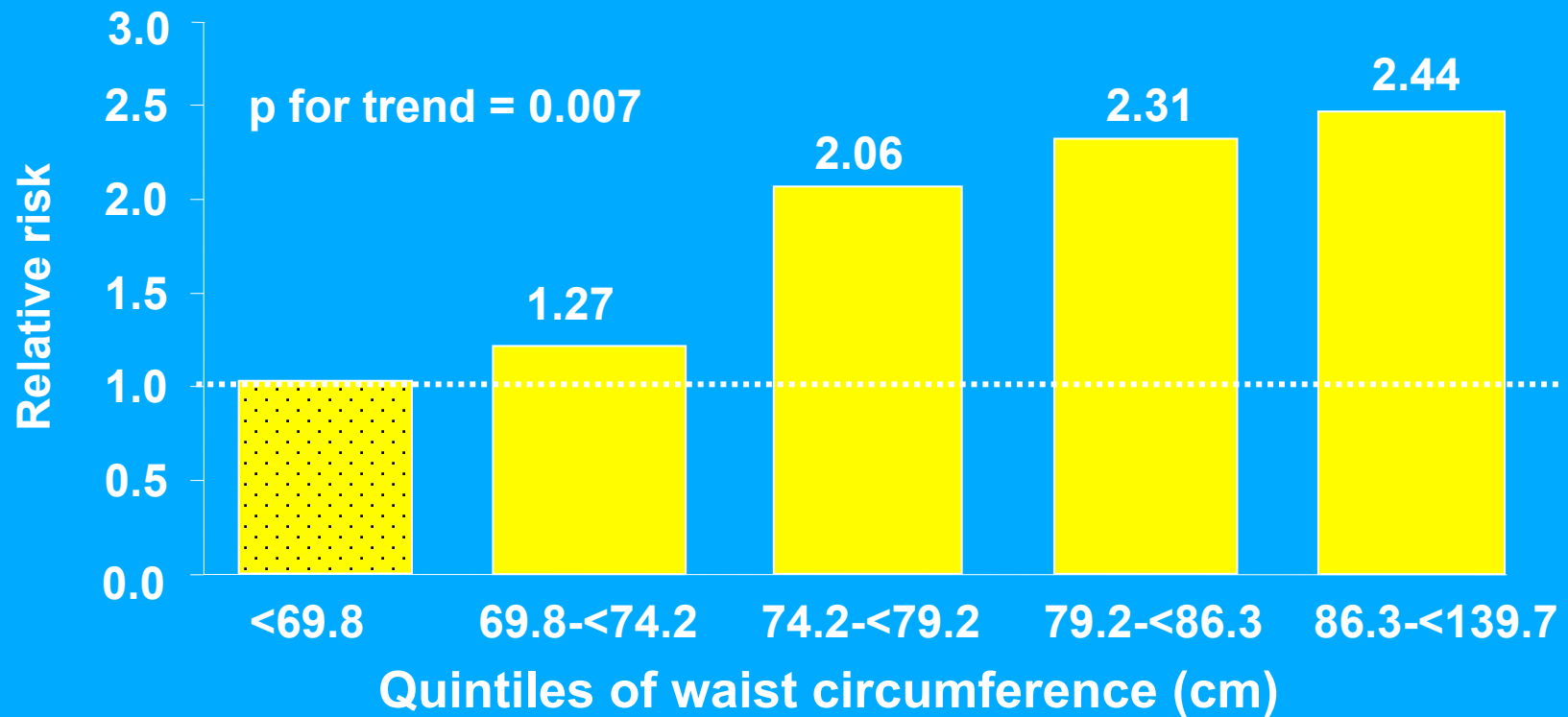


Adjusted for BMI, age, smoking, sex, CVD, disease, DM, HDL-C, total-C

*Dagenais et al 2005*

# Abdominal obesity and increased risk of CHD

Waist circumference was independently associated with increased age-adjusted risk of CHD, even after adjusting for BMI and other CV risk factors



*Rexrode et al 1998*

# Rischio Relativo di Problemi di Salute Associati all'Obesità

RR >3 volte	RR tra 2-3 volte	RR tra 1-2 volte
<p><b>Diabete di tipo 2</b></p> <p>Problemi cistifellea</p> <p><b>Dislipidemie</b></p> <p>Apnee notturne</p>	<p><b>Pat. cardiovascolari</b></p> <p><b>Ipertensione</b></p> <p>Osteoartriti</p> <p>Gotta</p>	<p>Alterazioni dell'asse HPG</p> <p>Cancro</p> <p>Problemi lombosacrali</p> <p>Difetti alla nascita</p>

## Studio SPESA : Costi diretti annui dell'Obesità in Italia

BMI	Costo tot (€)	Costo SSN	Pazienti (mlo)	%	Tot (mld)	SSN (mld)	%
25-29,9	984	564	17,5	35	17,2	10,0	57
30-39,9	2.136	1.740	4,5	9	9,6	7,8	81
> 40	2.796	2.460	0,5	0,9	1,4	1,2	85
					28,2	19,0	67

**Studio SPESA: composizione dei costi dell'Obesità Tot 28,2 mld Euro/anno**

Voce di costo	Percentuale
Ospedalizzazioni	64%
Diagnostica	12%
Farmaci	7%
Visite	6%
Altro	11%

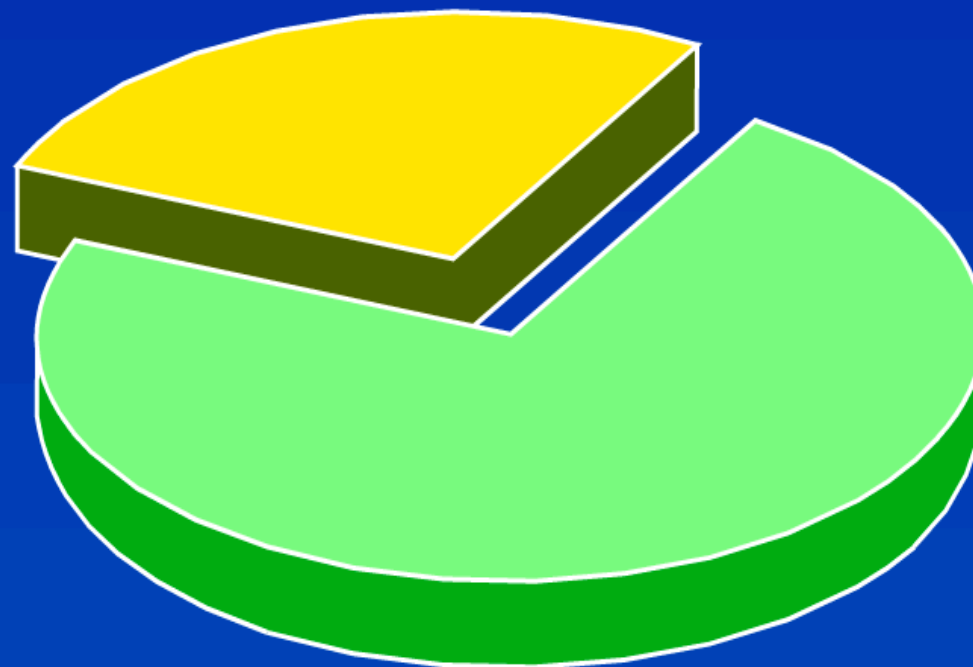
Nel 2025 costo Tot (mld) da 11 a 15,7 (+43%)  
con obesità infantile + 205%

# BMI e comorbidità

---

Pazienti con BMI  $\geq 27$  (%)

Nessuna  
comorbidità



Comorbidità:  
ipertensione  
dislipidemia  
diabete di tipo 2



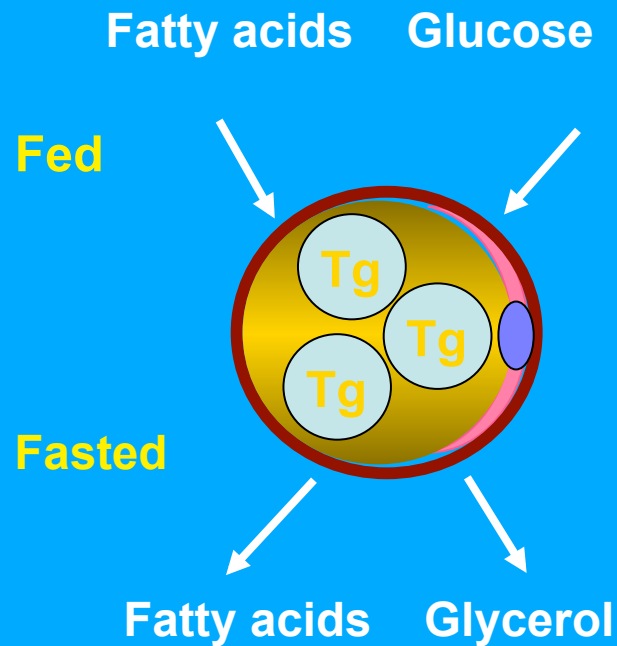
Dati non pubblicati NHANES III

# Sindrome metabolica

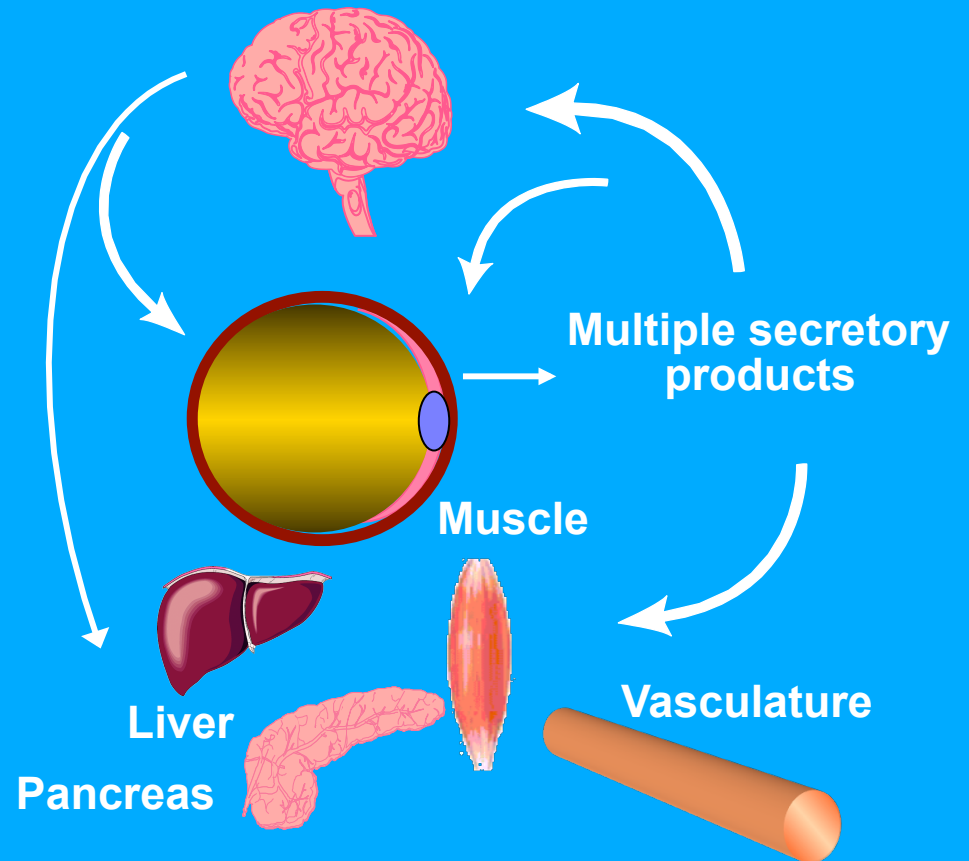


# The evolving view of adipose tissue: an endocrine organ

Old View: inert storage depot

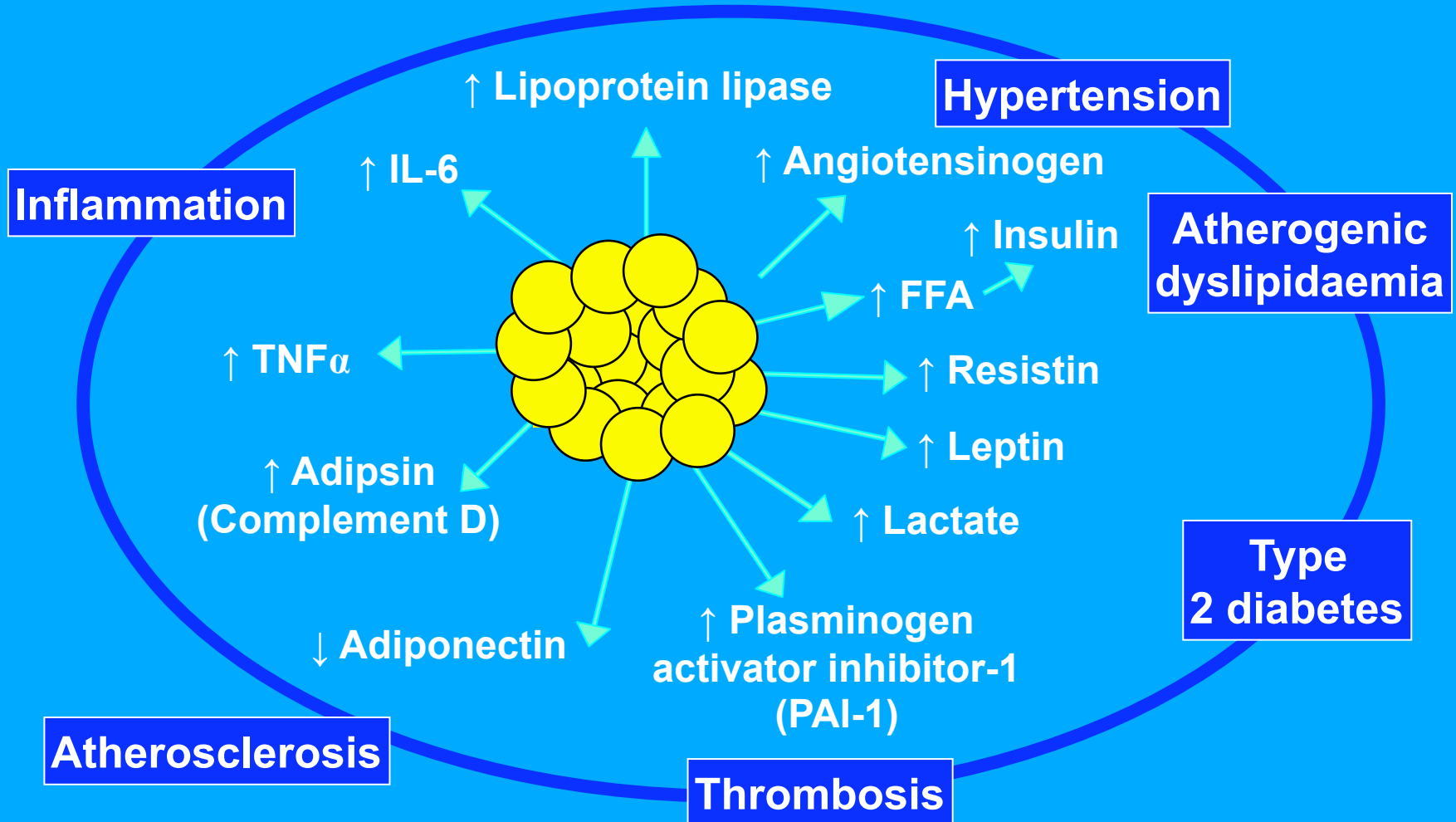


Current View: secretory/endocrine organ



*Lyon CJ et al 2003*

# Adverse cardiometabolic effects of products of adipocytes



*Lyon 2003; Trayhurn et al 2004; Eckel et al 2005*

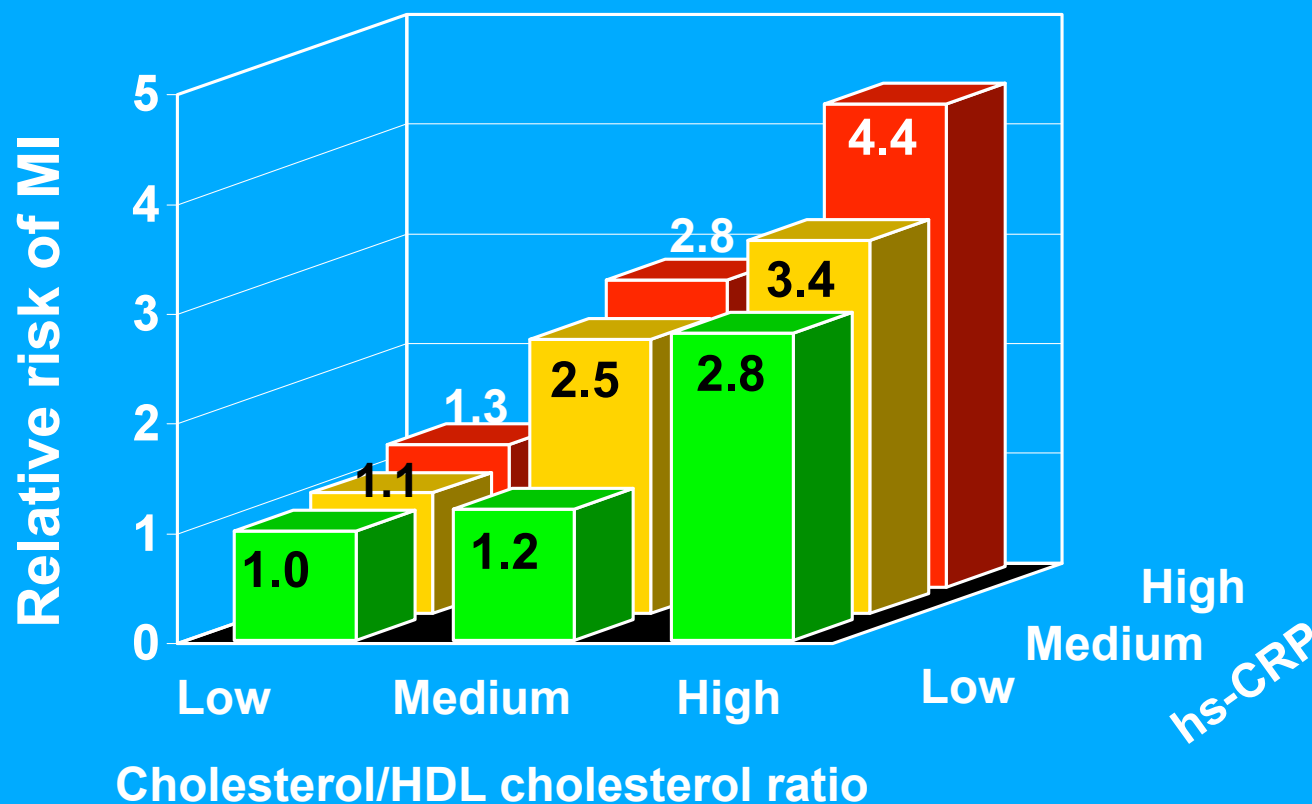
# Properties of key adipokines

<b>Adiponectin</b> ↓ in IAA	<b>Anti-atherogenic/antidiabetic:</b> ↓ foam cells                      ↓ vascular remodelling ↑ insulin sensitivity              ↓ hepatic glucose output
<b>IL-6</b> ↑ in IAA	<b>Pro-atherogenic/pro-diabetic:</b> ↑ vascular inflammation    ↓ insulin signalling
<b>TNF<math>\alpha</math></b> ↑ in IAA	<b>Pro-atherogenic/pro-diabetic:</b> ↓ insulin sensitivity in adipocytes (paracrine)
<b>PAI-1</b> ↑ in IAA	<b>Pro-atherogenic:</b> ↑ atherothrombotic risk

IAA: intra-abdominal adiposity

# Systemic inflammation and adverse cardiovascular outcomes

Physicians' Health Study: 9-year follow-up



# TNF- $\alpha$ downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents

Alessandra Valerio,<sup>1</sup> Annalisa Cardile,<sup>1,2</sup> Valeria Cozzi,<sup>1,2</sup> Renata Bracale,<sup>1,2,3</sup> Laura Tedesco,<sup>1,2,4</sup> Addolorata Pisconti,<sup>2,5</sup> Letizia Palomba,<sup>6</sup> Orazio Cantoni,<sup>6</sup> Emilio Clementi,<sup>2,5,7</sup> Salvador Moncada,<sup>8</sup> Michele O. Carruba,<sup>1,4</sup> and Enzo Nisoli<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Integrated Laboratories Network, Center for Study and Research on Obesity, Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Milan, Milan, Italy.

<sup>2</sup>Department of Preclinical Sciences, University of Milan, Milan, Italy. <sup>3</sup>CEINGE Biotechnologie Avanzate, Naples, Italy. <sup>4</sup>Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy.

<sup>5</sup>Stem Cell Research Institute, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. <sup>6</sup>Istituto di Farmacologia e Farmacognosia, University of Urbino "Carlo Bo," Urbino, Italy. <sup>7</sup>Eugenio Medea Scientific Institute, Lecco, Italy. <sup>8</sup>Wolfson Institute for Biomedical Research, University College London, London, United Kingdom.

**The Journal of Clinical Investigation**

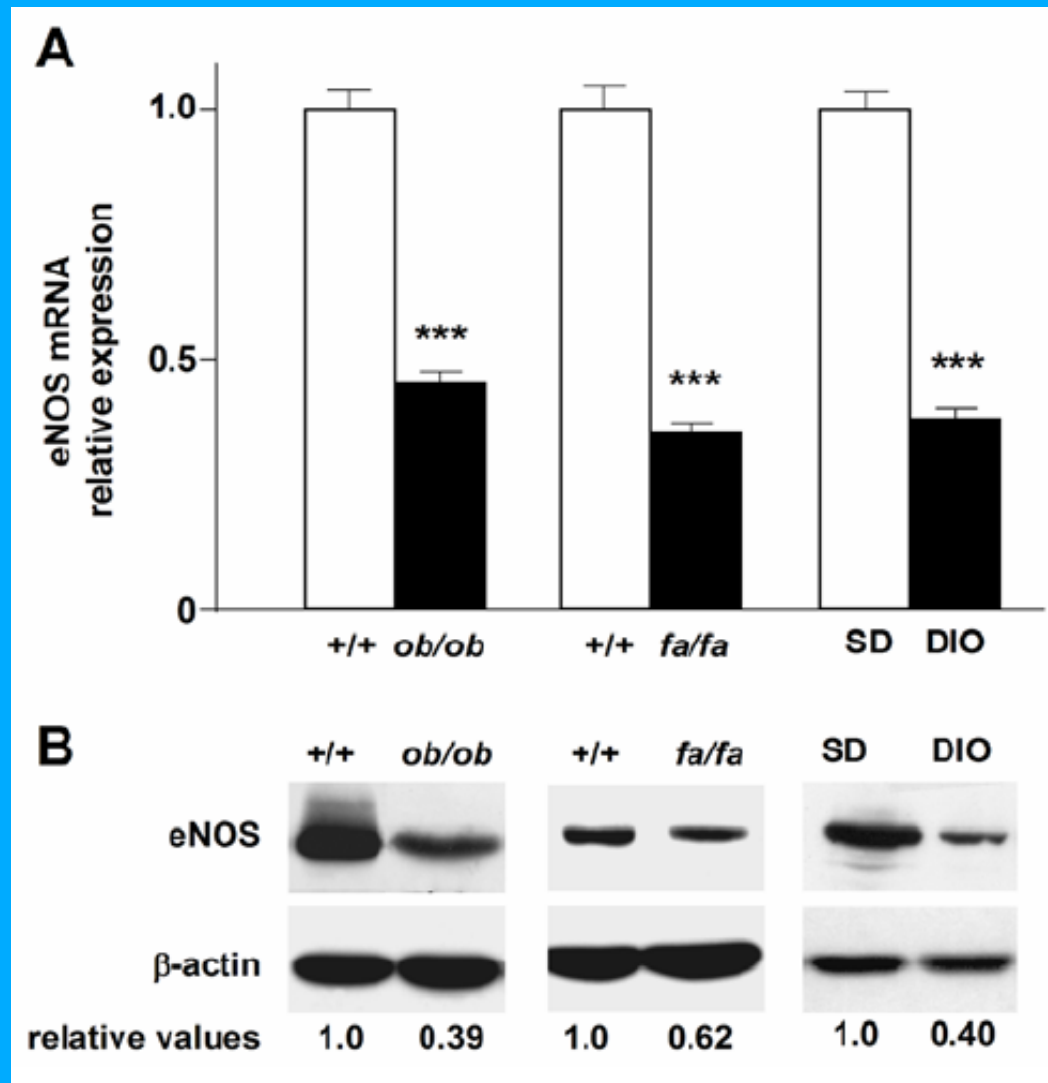
# Mitochondrial Biogenesis in Mammals: The Role of Endogenous Nitric Oxide

**Enzo Nisoli,<sup>1,2\*†</sup> Emilio Clementi,<sup>3,4\*</sup> Clara Paolucci,<sup>3</sup>  
Valeria Cozzi,<sup>1</sup> Cristina Tonello,<sup>1</sup> Clara Sciorati,<sup>3</sup>  
Renata Bracale,<sup>1</sup> Alessandra Valerio,<sup>5</sup> Maura Francolini,<sup>6</sup>  
Salvador Moncada,<sup>7</sup> Michele O. Carruba<sup>1,2</sup>**

Nitric oxide was found to trigger mitochondrial biogenesis in cells as diverse as brown adipocytes and 3T3-L1, U937, and HeLa cells. This effect of nitric oxide was dependent on guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) and was mediated by the induction of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , a master regulator of mitochondrial biogenesis. Moreover, the mitochondrial biogenesis induced by exposure to cold was markedly reduced in brown adipose tissue of endothelial nitric oxide synthase null-mutant (eNOS<sup>-/-</sup>) mice, which had a reduced metabolic rate and accelerated weight gain as compared to wild-type mice. Thus, a nitric oxide-cGMP-dependent pathway controls mitochondrial biogenesis and body energy balance.

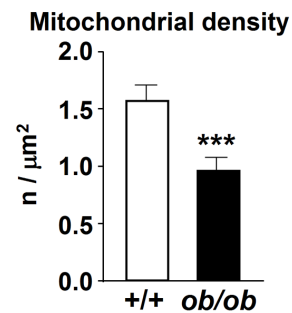
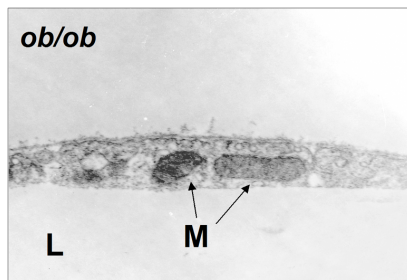
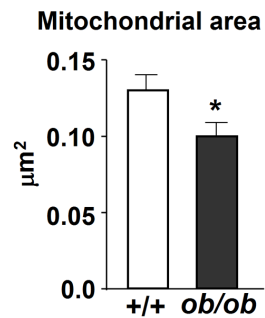
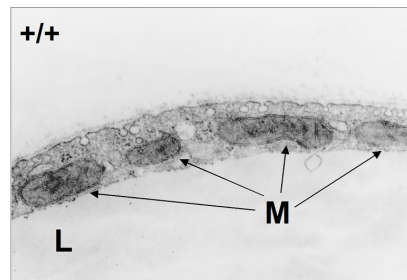
**Science 299: 896-899, 2003**

# eNOS expression is reduced in WAT of obese rodents

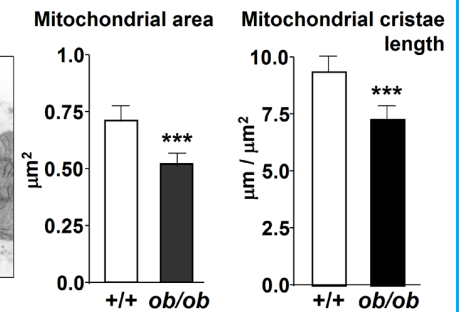
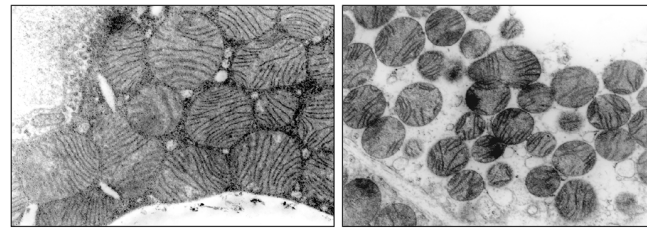


# Electron microscopy analysis of WAT, BAT and muscle in *ob/ob* mice

## WAT



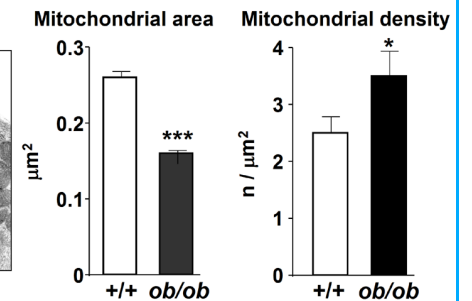
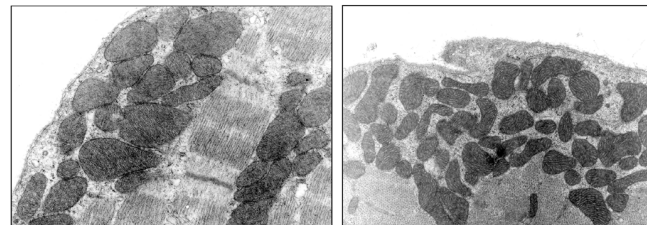
## BAT



+/+

ob/ob

## Soleus

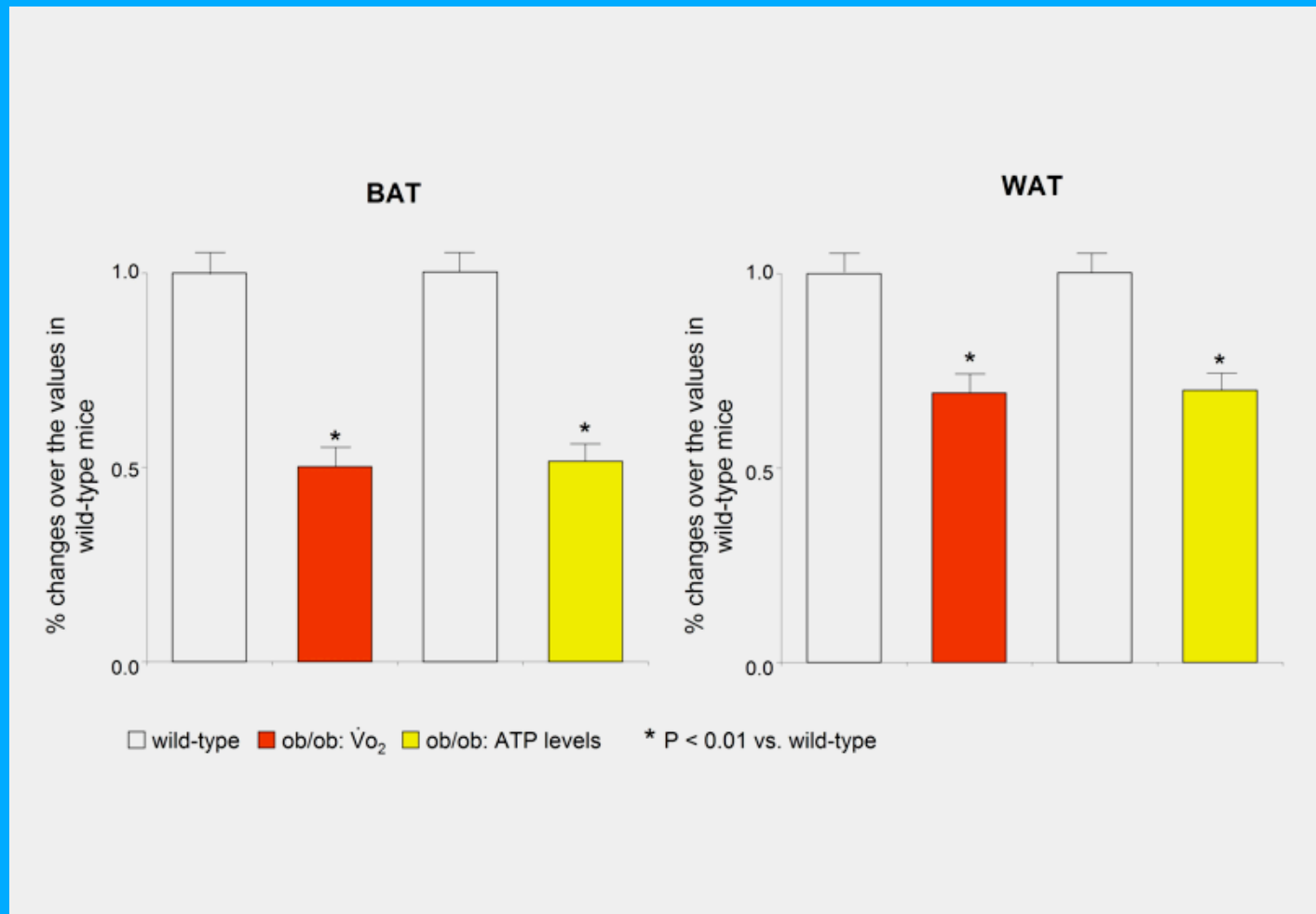


+/+

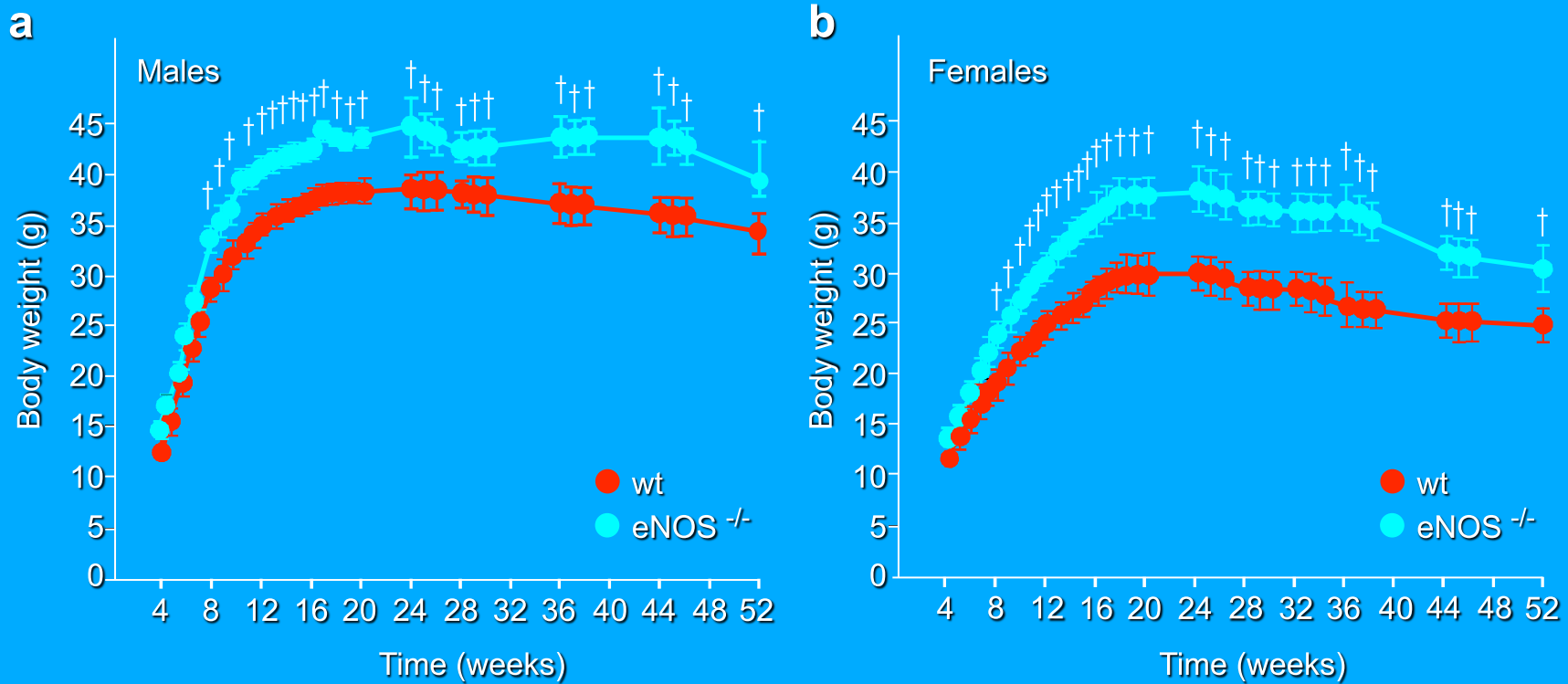
ob/ob

Valerio et al., J. Clin. Invest., Oct. 2006

# Oxygen consumption and ATP levels are decreased in WAT and BAT of *ob/ob* mice



# Growth curves of wild-type and eNOS<sup>-/-</sup> mice



# Visceral fat depot in eNOS<sup>-/-</sup> vs. wild-type mice

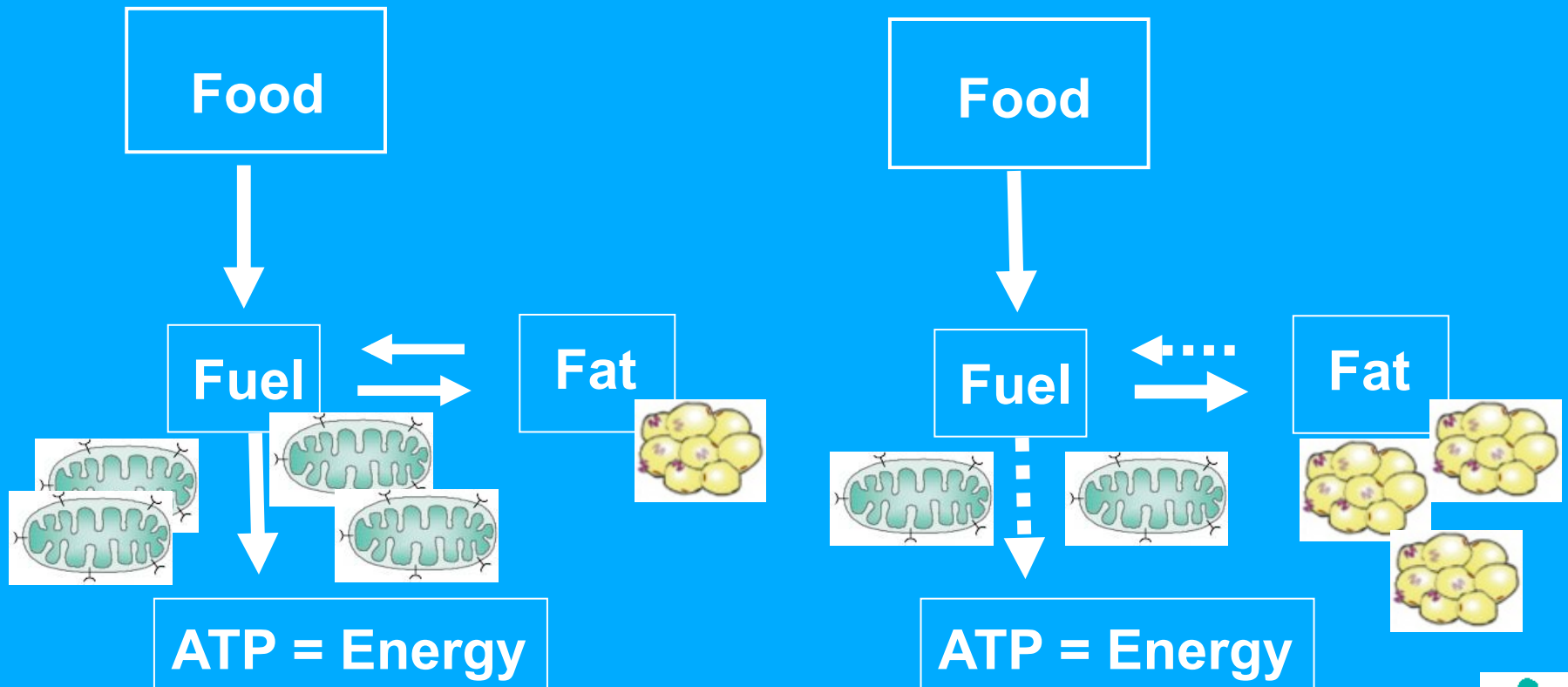
wt



eNOS<sup>-/-</sup>



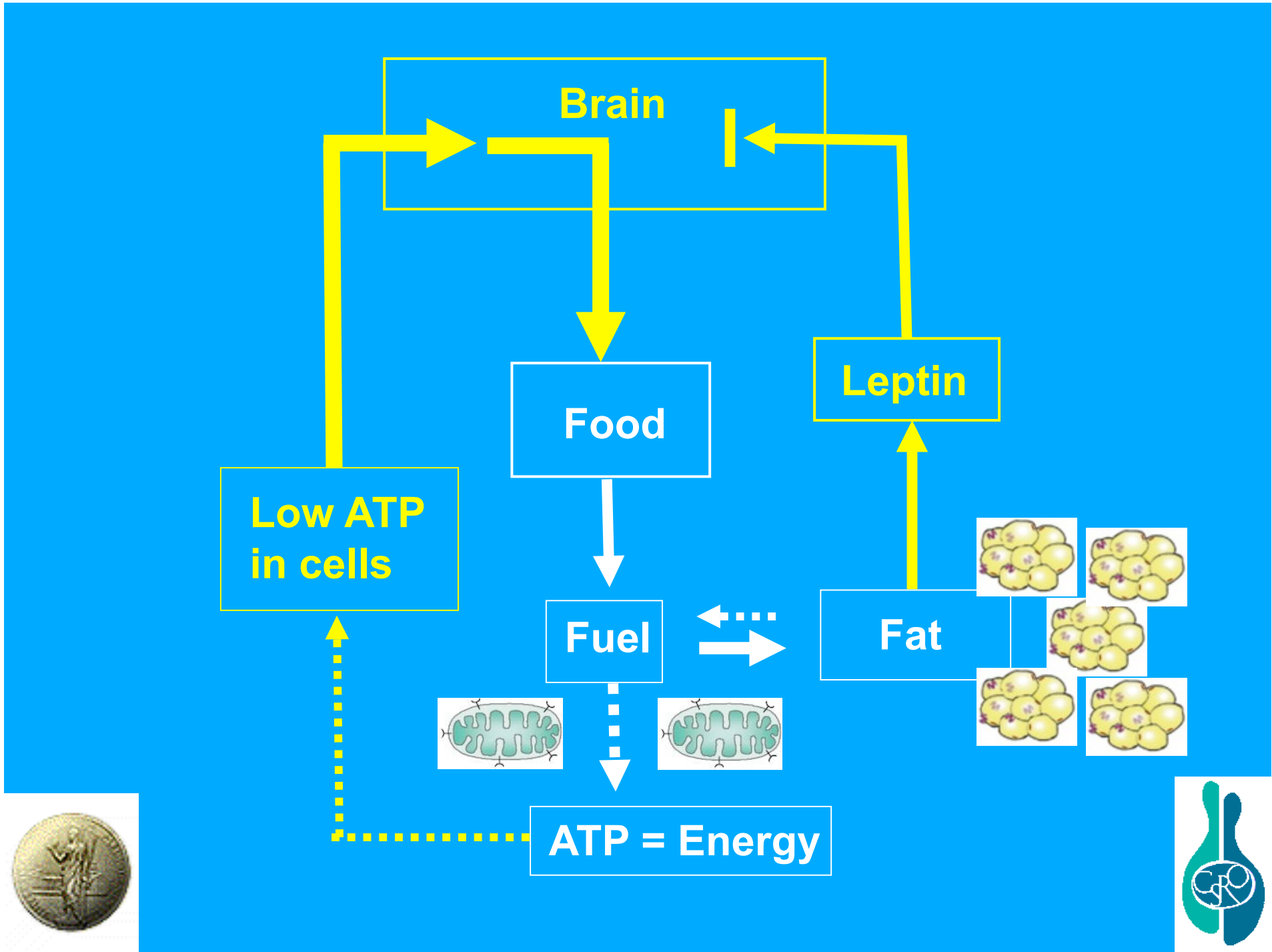
# Decreased energy levels can cause and sustain obesity



**Healthy subject**

**Obese subject**





# Calorie Restriction Promotes Mitochondrial Biogenesis by Inducing the Expression of eNOS

Enzo Nisoli,<sup>1,2\*</sup> Cristina Tonello,<sup>1</sup> Annalisa Cardile,<sup>1</sup>  
Valeria Cozzi,<sup>1</sup> Renata Bracale,<sup>1</sup> Laura Tedesco,<sup>1</sup>  
Sestina Falcone,<sup>1,3</sup> Alessandra Valerio,<sup>1</sup> Orazio Cantoni,<sup>4</sup>  
Emilio Clementi,<sup>1,3,5</sup> Salvador Moncada,<sup>6</sup> Michele O. Carruba<sup>1,2</sup>

Calorie restriction extends life span in organisms ranging from yeast to mammals. Here, we report that calorie restriction for either 3 or 12 months induced endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and 3',5'-cyclic guanosine monophosphate formation in various tissues of male mice. This was accompanied by mitochondrial biogenesis, with increased oxygen consumption and adenosine triphosphate production, and an enhanced expression of sirtuin 1. These effects were strongly attenuated in eNOS null-mutant mice. Thus, nitric oxide plays a fundamental role in the processes induced by calorie restriction and may be involved in the extension of life span in mammals.

Science October 14, 2005

## Skeletal muscle mitochondrial DNA content in exercising humans

**A. Marcuello,<sup>1</sup> J. González-Alonso,<sup>2</sup> J. A. L. Calbet,<sup>3</sup>  
R. Damsgaard,<sup>2</sup> M. J. López-Pérez,<sup>1</sup> and C. Díez-Sánchez<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Biochemistry, Molecular and Cell Biology, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain;*

*<sup>2</sup>The Copenhagen Muscle Research Centre, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark; and*

*<sup>3</sup>Department of Physical Education, University of Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain*

**Several weeks of intense endurance training enhances mitochondrial biogenesis in humans.**

*J Appl Physiol* 99: 1372–1377, 2005

# Quindi? Stile di vita!

---

*Abitudini  
alimentari*

e

*Attività fisica*

# LA DIETA: “DIAITA”: “STILE DI VITA”

*«Il benessere richiede la conoscenza della costituzione primaria dell'uomo e delle proprietà dei vari alimenti, sia di quelli per lui naturali che di quelli prodotti con il suo lavoro. Ma il mangiare, da solo, non è sufficiente per il benessere. Deve essere considerata anche l'attività fisica i cui effetti devono essere parimenti riconosciuti. La combinazione di questi due elementi crea lo stile di vita, qualora sia posta la dovuta attenzione all'età dell'individuo, alla situazione della sua casa, e al mutare dei venti, e alle stagioni dell'anno.»*

*Ippocrate, V secolo a.C.*



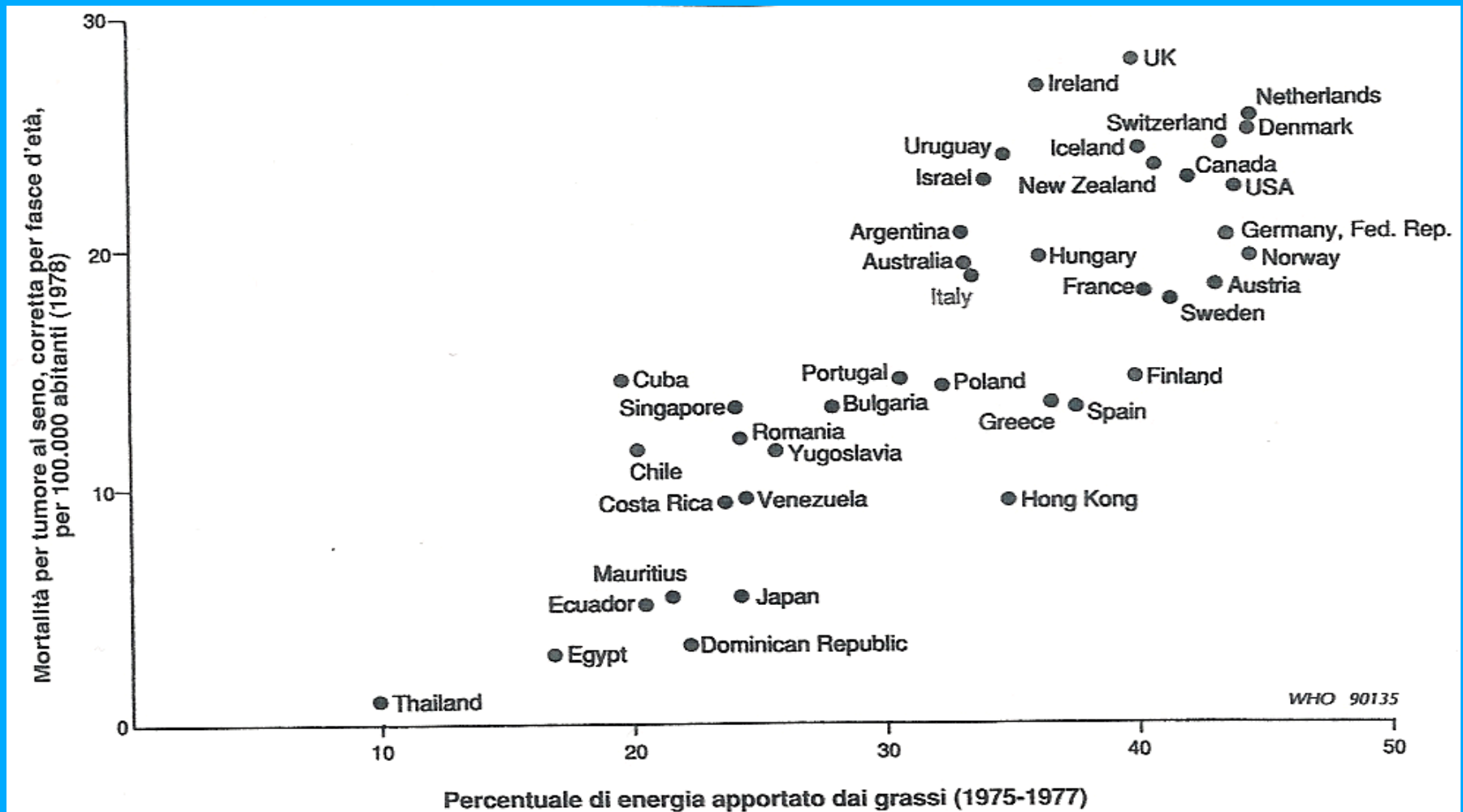
Centro Studio e Ricerca sull'Obesità (C.S.R.O.)  
Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica,  
Università degli Studi di Milano, Via Vanvitelli 32, Milano  
Prof. **Michele Carruba**



# Principali patologie croniche non comunicabili legate a cattiva alimentazione e a scorretti stili di vita

- Malattie cardiovascolari e ischemiche
- Obesità
- Disturbi del Comportamento Alimentare
- Diabete
- Tumori
- Osteoporosi
- Cirrosi ed altre patologie legate all'abuso di alcool
- Gozzo
- Anemie nutrizionali (ferro, folati vit. B12)
- Carie dentale
- Ipercolesterolemia familiare

# Correlazione tra consumo di grassi alimentari e tassi di mortalità per tumore al seno



## Correlazioni tra componenti selezionate della dieta e tumori

Sede del tumore	Grassi	Peso corporeo	Fibre	Frutta e ortaggi	Alcol	Cibi affumicati conservati sotto sale o salamoia
Polmoni				-		
Seno	+	+			+/-	
Colon	++		-	-		
Prostata	++					
Vescica				-		
Retto	+			-	+	
Endometrio		++				
Cavità orale				-	+ <sup>b</sup>	
Stomaco				-		++
Cervice				-		
Esofago				-	++ <sup>b</sup>	+

+ = Correlazione positiva: apporto aumentato e incidenza maggiore.

- = Correlazione negativa: apporto aumentato e incidenza inferiore.

<sup>a</sup> Tratto e approfondito dalla nota bibliografica 44.

<sup>b</sup> Sinergia con il fumo.

# Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population

*Antonia Trichopoulou, M.D., Tina Costacou, Ph.D., Christina Bamia, Ph.D., and Dimitrios Trichopoulos, M.D.*

We conducted a population-based, prospective investigation involving 22,043 adults in Greece who completed an extensive, validated, food-frequency questionnaire at baseline.

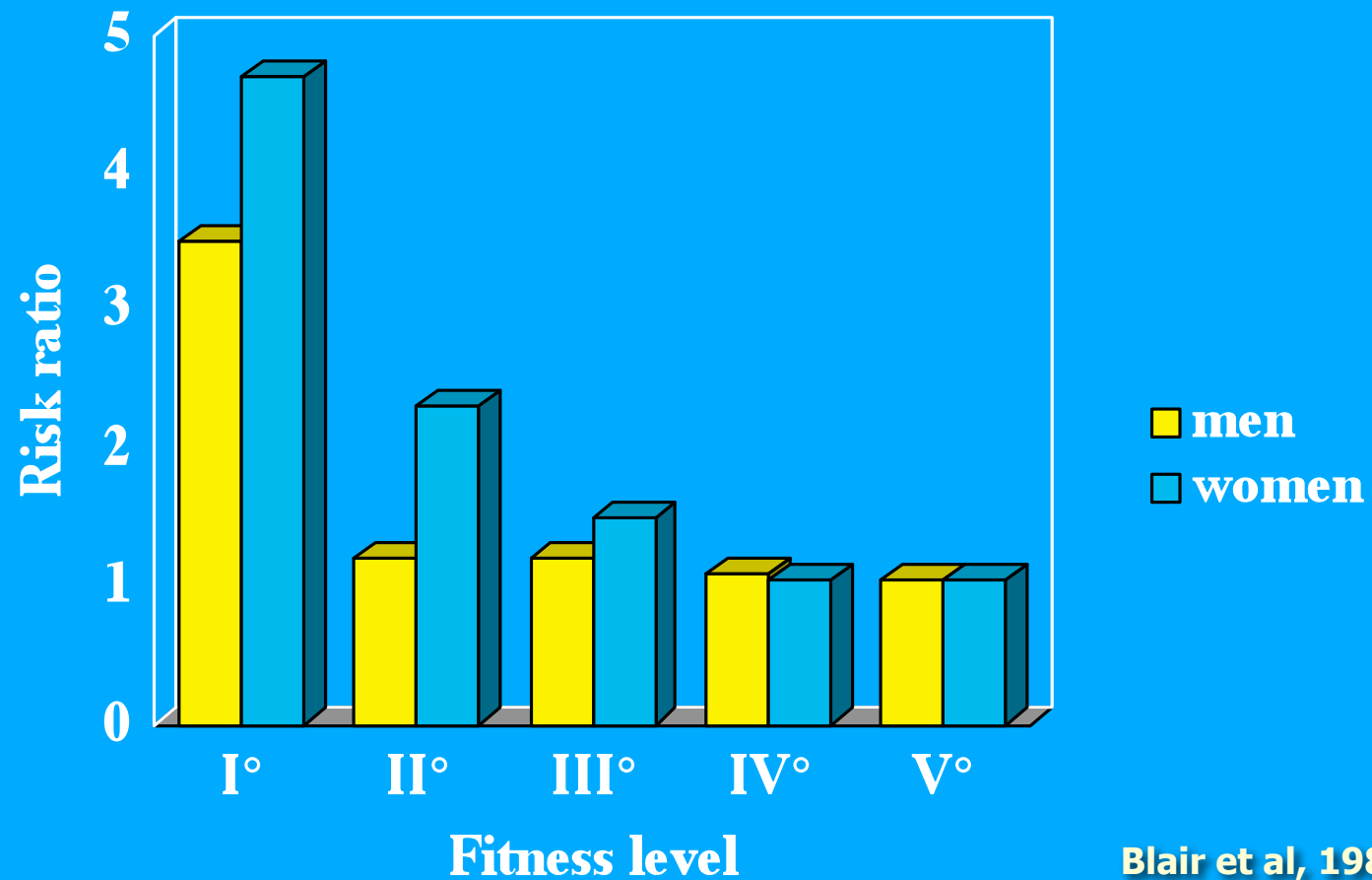
During a median of 44 months of follow-up, there were 275 deaths. A higher degree of adherence to the Mediterranean diet was associated with a reduction in total mortality.

An inverse association with greater adherence to this diet was evident for both death due to coronary heart disease and death due to cancer.

**Conclusions.** Greater adherence to the traditional Mediterranean diet is associated with a significant reduction in total mortality.

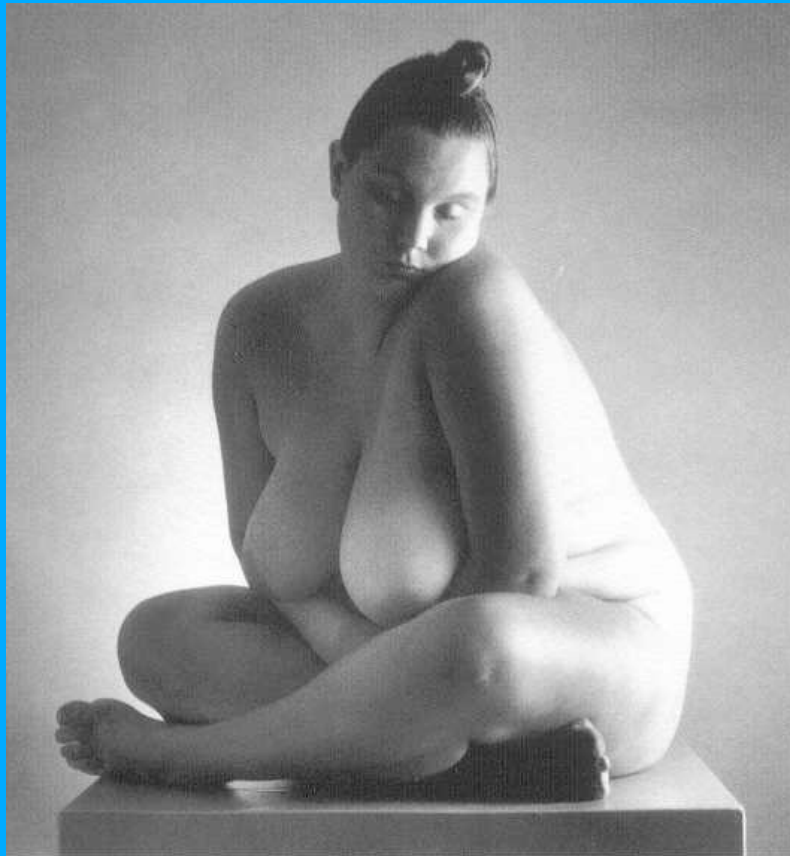
**The New England Journal of Medicine, 348: 2599-2608, 2003**

# Livello di attività fisica e rischio di mortalità



Blair et al, 1989

# Gestione del sovrappeso, dell'obesità e della sindrome metabolica: obiettivi



- Perdita di peso modesta (5-10 %) e mantenimento
- Riduzione delle comorbidity e del rischio globale per la salute
- Ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita
- Aumentare l'aspettativa di vita

# Un modesto calo ponderale riduce la mortalità e migliora lo stato di salute

Modesto calo ponderale, nel range del 5-10% del peso iniziale, è sufficiente a:

- Ridurre gli eventi cardiovascolari, la mortalità cardiovascolare, e la mortalità per ogni causa in pazienti con precedente MI (Singh BMJ, 1992)
- Ridurre la mortalità per diabete (> 30%) e la mortalità per ogni causa (> 20%) nei diabetici di tipo II (Williamson, Am J Epidemiol 1995)
- Ridurre (del 58%) il rischio di sviluppare diabete di Tipo II in pazienti sovrappeso (Tuomilehto, NEJM 2001, Diabetes Prevention Group, NEJM, 2002)
- Migliorare:
  - Ipertensione (Tuck, NEJM 1981)
  - Anormalità dell'assetto lipidico (Dattilo, Am J Clin Nutr 1992)
  - Controllo glicemico (Wing, Diabetes Care, 1993)

# GESTIONE DELLE ASPETTATIVE: IL TRATTAMENTO INTEGRATO

Moderata riduzione di peso  
(5-10%) a lungo termine

Nutrizione  
equili-  
brata

Attività  
fisica

Modifi-  
cazioni  
del  
comporta-  
mento

Terapia  
farmaco-  
logica

Trattamento integrato

# Sovrappeso e obesità: le strategie terapeutiche

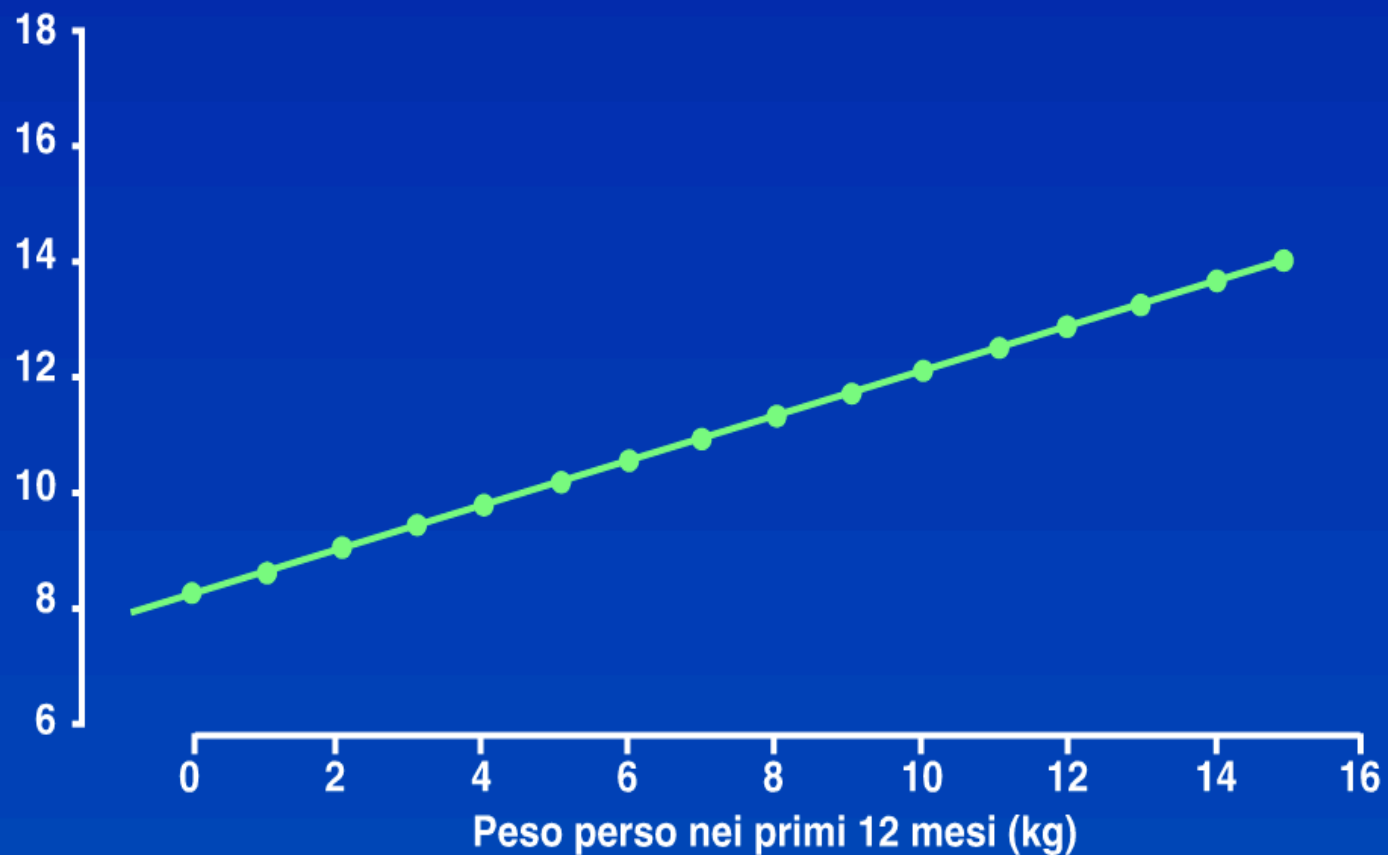
- L'impossibilità di far raggiungere e mantenere un calo di peso accettabile, fa sì che, negli USA, l'80% dei pazienti che si rivolge al medico per calare di peso venga trattato con ausilio farmacologico<sup>1</sup>.
- I farmaci possono essere di grande utilità nei programmi di trattamento multidisciplinare dell'obesità e possono contribuire alle modificazioni dello stile di vita<sup>2</sup>.



1. Stafford. National trends in antiobesity medication use. Arch Intern Med. 2003 May 12;163(9):1046-50.  
2. Atkinson; Ann Intern Med 1993; 119: 677-680.

# Aspettativa di vita in pazienti obesi con diabete di tipo 2 (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) in funzione della perdita di peso

Aspettativa di vita dalla diagnosi (anni)



Adattato con il permesso da Lean et al. Diabet Med 1990; 7: 228–33

# Integrated Laboratories Network (InLaNe)



## Center for Study and Research on Obesity, University of Milan

Michele Carruba, M.D. Ph.D.  
Enzo Nisoli, M.D. Ph.D.  
Cristina Tonello, Ph.D.  
Valeria Cozzi, Ph.D.  
Laura Tedesco, Ph.D.  
Annalisa Cardile, Ph.D. student  
Renata Bracale, Ph.D. Student

## DIBIT, S. Raffaele H Milan (Italy) and University of Milan

Emilio Clementi, M.D.Ph.D.  
Sestina Falcone, Ph.D.  
Addolorata Pisconti, Ph.D.

## Istituto di Farmacologia e Farmacognosia, University of Urbino "Carlo Bo", Urbino (Italy)

Orazio Cantoni, M.D. Ph.D.  
Letizia Palomba, Ph.D.

## Department of Biomedical Sciences and Biotechnologies, University of Brescia (Italy)

Alessandra Valerio, M.D. Ph.D.  
Marta Dossena, Ph.D. student