

CONTROLLO E FARMACOLOGIA DEL COMPORTAMENTO

ALIMENTARE

- Anoressia e bulimia
- Sovrappeso e obesità

Bisogna fare attenzione perché non tutto ciò che sentiamo a riguardo di queste patologie è veritiero.

Il problema della nutrizione è un problema a livello mondiale. L'obesità si misura in modo differente, il metodo più grossolano e più diffuso è la misura del **BMI** che dovrebbe rientrare in un soggetto normopeso tra 18,5 e 25, per ogni unità più o meno l'aumento di peso è di 5-6 kg.

Il problema principale è che l'obesità, come sappiamo, è un fattore di rischio per l'insorgenza di diabete e di patologie cardio-cerebrovascolari.

In Italia la distribuzione dell'obesità è maggiore al sud rispetto che al nord, soprattutto per i giovanissimi, infatti in alcune regioni questi numeri sfiorano il 30%.

Tutto ciò dipende dal controllo alimentare, infatti esiste un sistema molto complesso di tipo ormonale (effetti paracrini ed endocrini classici) che tramite segnali arrivano all'ipotalamo e controllano il senso della fame e della sazietà.

La conoscenza di questi meccanismi porta allo sviluppo degli approcci terapeutici nei confronti di questa patologia mondiale.

Bisogna ricordare che non si tratta di un problema relativo a quei pochi chili che causano inestetismi, ma si parla di gravi compromissioni dell'organismo, perciò la cura è valida solo per soggetti che hanno problematiche elevate.

L'alimentazione è influenzata da aspetti sociali, religiosi, culturali etc..

Ci sono una serie di ormoni come leptina, grelina, insulina, glucagone, ormoni del pancreas, colescistochinina, oressina, dopamina, acetilcolina, seratonina etc... che controllano il senso della fame e la sazietà andando ad agire a livello dell'ipotalamo.

Conoscere questi meccanismi ha portato allo sviluppo di approcci farmacologici.

I due attori principali sono:

- Propiomelanocortina
- Sistema dell'NPY

Questi due si controllano tra di loro. I sistemi dell'NPY sono di tipo oressigeno, perciò stimolare il sistema dell'NPY a livello ipotalamico stimolano il senso della fame, invece stimolare il sistema della propiomelanocortina da cui si origina ACTH, alpha-MSH e gli oppioidi endogeni significa dare un effetto anoressigeno.

Alpha-MSH è interessante: → il sistema della propiomelanocortina anoressigeno fra i vari trascritti origina: beta-endorfine, oppioidi endogeni, ACTH e alfa-MSH che è l'ormone melanocitostimolante che stimola i recettori di tipo 1 sui melanociti o quelli di tipo 5 presenti nella pelle facendoci abbronzare. Questi recettori di tipo 2 sono invece presenti a livello surrenalico dove controllano l'asse surrenalico (bilancio idrosalinico), ancora quelli di tipo 3 e 4 sono stati individuati sempre nella zona di controllo della fame e della sazietà producendo un effetto anoressigeno.

Tutto ciò ha portato allo sviluppo di un piccolo peptide con 8 aa che ha attività molto alta per il recettore 4, si tratta del **Setmelatonide** individuato per soggetti patologia di prader willy con obesità ed ipogonadismo.

In seguito all'inserimento in una serie di clinical trial è stato approvato dall'EMA nel 2018 come farmaco orfano solamente in Irlanda.

Gli oppioidi e i cannabinoidi

Rappresentano un'altra avventura farmacologica.

Dagli oppioidi derivano sostanze d'abuso come morfina, oppio, eroina etc...

Un'altra classe simile è quella dei cannabinoidi ricavati dalla Cannabis Sativa.

Nel nostro organismo sono prodotte molecole simili ai cannabinoidi nella membrana post-sinaptica e sono il 2-arachidonoilglicerolo e l'anandamide che prodotte endogenamente interagiscono con i recettori per i cannabinoidi endogeni e favorire quindi il rilascio di neurotrasmettitori a livello pre-sinaptico.

Hanno diversi bersagli ed effetti: muscolo, SNC, tratto GI, tessuto adiposo, fegato etc.. ma l'aspetto più rilevante è che bloccando questi recettori possiamo avere un effetto anoressigeno.

- **Rimonabant** antagonista dei CB1 commercializzato come antiobesità e anoressizzante, ma ritirato nel 2008 per gravi effetti collaterali sul SNC come ansia, depressione, disordini motori etc...

Serotonina

Neurotrasmettitore che indica sazietà con azioni dirette ed indirette.

La serotonina riduce la quantità totale di alimenti ingeriti, l'appetibilità del cibo, allunga la durata del pasto.

La serotonina si può regolare con modulatori della ricaptazione o farmaci come fenfloramina, siburtramina anfetamine che riducono l'assunzione del cibo, ma hanno anche effetti molto importanti sul SNC perciò vanno ben monitorati quando assunti.

Naltrexone+Bupropione

Composizione che ha una storia positiva anche se agisce con azione a livello centrale, il farmaco associato **Mysimba** è disponibile in Italia come compresse a rilascio prolungato con l'associazione di due farmaci abbastanza vecchi.

Qsymia associazione di fentermina, che agisce come stimolatore a livello centrale, e topiramato che è un vecchio anti-epilettico. Approvato nel 2012 negli USA, ma non in Europa.

Tutti questi farmaci visti agiscono su SNC con effetti collaterali importanti perciò sono stati ritirati o non approvati tranne Mysimba.

Per modulare l'obesità possiamo anche andare ad agire a livello periferico. In questo campo una molecola interessante è **GLP1** prodotto dall'ileo e dal colon e che ha un effetto di tipo iperglicemizzante. Si forma insieme al glucagone e si forma in seguito all'ingestione di cibo.

Agendo con agonisti del GLP1 si riesce a sopprimere il rilascio di glucagone per un effetto di feed-back, si rallenta l'assorbimento gastrico, si stimola il rilascio di insulina e si va ad agire anche sul sovrappeso.

- Liraglutide (Saxenda) per il trattamento del sovrappeso oggi è approvato per un soggetto con un BMI di 30 o maggiore e per soggetti con diabete di tipo 2. Il Liraglutide deve essere ben dispensato a causa dei suoi effetti collaterali CV a lungo termine.
- Altri farmaci agiscono sul DDP4 che agisce inibendo la distruzione del GLP1 endogeno sempre con effetto antidiabetico, proinsulinico ed ipoglicemizzante.
- *Orlistat* sempre ad azione periferica è un inibitore delle lipasi gastrica che deve essere utilizzato in corrispondenza con i pasti, tuttavia ha una compliance bassa, poiché causa incontinenza fecale perciò l'utilizzo non è pratico e causa situazioni spiacevoli nei soggetti che lo assumono, risolvibili riducendo i TG nella dieta.