

TERAPIA DELL'OBESITÀ

Il parametro che si utilizza per determinare l'obesità è l'indice di massa corporea (BMI).

BMI è normale per valori compresi tra 18,5 e 24,9; per valori compresi tra 25 e 29,9 si parla di sovrappeso, BMI uguali o superiori a 30 indicano obesità; ci sono diversi gradi di obesità fino ai pazienti "grandi obesi" con BMI superiori a 40.

L'Unità di misura del BMI è $\text{kg/m}^2 \rightarrow \text{peso/altezza in m}^2$.

Ogni anno il numero di obesi aumenta; nel 2013 l'obesità è stata definita come malattia, prima non era come tale.

BMI e mortalità

La relazione ha un andamento a U sia in uomini che in donne; all'aumentare del BMI oltre il 25 la relazione è positiva ma è altrettanto vero che per valori inferiori a 25 la relazione diventa negativa; al diminuire eccessivo del BMI la mortalità aumenta.

La relazione tra BMI e mortalità per valori superiori a 25 trova spiegazione nella morte vascolare, anche se esiste una relazione per mortalità per cancro.

Vale sia negli uomini che nelle donne

L'obesità si associa a una serie di **comorbidità**, patologie presenti associate all'obesità. Queste possono essere:

1. Insulino-resistenza
 2. Intolleranza al glucosio
 3. Ipertrigliceridemia
 4. Ipoαlipoproteinemia → riduzione dei livelli di HDL-Co
 5. Iperlipidemia post-prandiale; risposta eccessiva in termini di aumento di TG in fase post-prandiale
 6. Ipertensione arteriosa; sia la pressione sistolica che quella diastolica correlano con il BMI → nel soggetto obeso si ha ipertensione
 7. Alterazione del sistema fibrinolitico → maggior suscettibilità alla trombosi
 8. Stato infiammatorio cronico
 9. Disfunzione endoteliali
- Paziente obeso è a elevato rischio CV

Diabete di tipo 2

Alterato
metabolismo
lipidico

Tutto questo porta ad un aumento della mortalità tanto che negli USA 300 000 morti all'anno sono attribuibili all'obesità.

Relazione con lipidi plasmatici

La relazione è negativa con HDL-Co → più aumenta BMI minori sono le concentrazioni di HDL-Co in circolo.

La relazione è positiva per VLDL/LDL-CO → Lipoproteine aterogene aumentano all'aumentare di BMI

Relazione con diabete

All'aumentare del BMI sopra i 25 si ha aumento significativo della comparsa del diabete

Il BMI è il risultato di quanto si assume in calorie e quanto si consuma.

Regolazione dell'intake calorico

L'ipotalamo svolge un ruolo centrale nel controllo di fame-sazietà; questa struttura centrale a sua volta riceve segnali dalla periferia; le sostanze che fungono da regolatori sono molteplici, tra cui la leptina, GLP-1, insulina, grelina...

TRATTAMENTI DELL'OBESITÀ

1. Modifica dello stile di vita

La modifica dello stile di vita ha potenzialmente una grande importanza, tuttavia è di scarsa attuazione da parte del paziente obeso.

- ➔ Ore passate davanti alla TV correlano in maniera positiva con la mortalità per tutte le cause, anche quelle CV—> aumento di peso è fattore di rischio

2. Intervento chirurgico

Consiste nella legatura dello stomaco e si utilizza solo nei grandi obesi, BMI superiore a 40.

3. Terapia farmacologica

Numerosi farmaci introdotti in commercio per il trattamento dell'obesità sono stati ritirati a causa di importanti effetti collaterali.

Si tratta di farmaci ad azione centrale, che agiscono su SNC; per esempio la sibutramina fungeva da inibitore di uptake di serotonina e noradrenalina che però aveva effetti collaterali importanti, aumento pressione e aumento della frequenza cardiaca e quindi aumento di morte per CV. —> ritirato nel 2010.

In Italia abbiamo a disposizione 3 farmaci per il trattamento dell'obesità —> in USA sono di più

1. Orlistat
2. Associazione Naltrexone e bupropione
3. Liraglutide

Associazione Naltrexone e Bupropione

È un farmaco ad azione centrale;

Naltrexone è un **antagonista del recettore degli oppioidi** che viene utilizzato anche nella terapia per la dipendenza da alcol e altre sostanze d'abuso, mentre Bupropione è un **inibitore del re-uptake di noradrenalina e dopamina**, utilizzato anche come depressivo e per smettere di fumare.

L'associazione è stata approvata nel 2014.

Si ha la riduzione del peso corporeo fino a 8-9% la quale si mantiene nel tempo.

Ha degli effetti collaterali

- A. Aumento della pressione arteriosa, tipico dei farmaci contro l'obesità ad azione centrale
- B. Nausea

Tutti gli altri farmaci con azione a livello centrale sono stati ritirati in Italia

Orlistat

È un farmaco ad azione periferica in quanto è un **inibitore della lipasi pancreatica umana**.

È in grado di legare il sito attivo dell'enzima inattivandola; essendo la lipasi pancreatica responsabile dell'idrolisi di TG con formazione di AG e conseguente assorbimento, quando Orlistat inibisce l'enzima i TG non vengono idrolizzati. Per questa ragione i TG non vengono assorbiti e vengono escreti tal quali nelle feci.

- ➔ Misurando escrezione di grassi vediamo che questa aumenta all'aumentare del dosaggio di Orlistat

La riduzione media di peso corporeo che si osserva con Orlistat è di 3-4 kg—> non si ottiene un risultato clamoroso.

Il farmaco si somministra per os al dosaggio di 120 mg/die

Il farmaco ha effetti collaterali che sono attesi dal suo meccanismo d'azione

1. Comparsa di feci oleose, effetto collaterale più comune che può portare anche a incontinenza fecale—> effetti collaterali non gravi ma molto disturbanti. Si correggono se cambia la dieta del paziente; se diminuiscono i lipidi presenti nella dieta, diminuisce l'effetto collaterale

Controindicazioni:

1. Malassorbimento cronico
2. Colestasi
3. Gravidanza

Liraglutide

Nasce come farmaco ipoglicemizzante e agisce come **agonista del recettore per GLP-1** che si è dimostrato in grado di ridurre il peso—> viene utilizzato anche nella terapia dell'obesità al dosaggio di 3 mg/die somministrato per via sottocutanea.

La riduzione che si osserva con questo farmaco raggiunge il 10% nei pazienti sovrappeso e l'oltre 60% dei pazienti ha una riduzione maggiore del 5% e oltre il 30% ha una riduzione superiore al 30%.

➔ Liraglutide è il farmaco con il risultato migliore

Richieste delle autorità regolatorie per l'approvazione di farmaci anti-obesità:

- Numero di pazienti >2500
- Almeno 35% ottiene una riduzione di peso maggiore o uguale al 5%
- Beneficio in termini di malattie CV—> prevenzione eventi
- Indicati per pazienti con BMI > 30 ma anche in soggetti con BMI > 27 ma con almeno una comorbidità

| Generic Name | Brand Name | Mechanism of Action | Dosage | Effect on Lipid Profile | Amount of Weight Loss (Approximately) in kg | Major Side Effects |
|------------------------|--------------|---|-------------------------|--|---|--|
| Orlistat | Xenical, Ali | Lipase inhibitor | 120 mg | ↓ LDL ↓ Total cholesterol ↓ Triglycerides | 5.8-6.7 | Steatorrhea, flatulence |
| Lorcaserin | Belviq | Serotonin agonist (5-HT _{2C} receptor agonist) | 10 mg | ↓ Total cholesterol ↓ Triglycerides ↔ LDL ↔ HDL | 5.8 ± 0.2 | Headache, dizziness, and nausea |
| Phentermine/topiramate | Qsymia | Stimulator of synaptic noradrenaline, dopamine and serotonin release + augmenting the activity of γ aminobutyrate | 3.75/23 mg 7.5/46 mg | ↓ Total cholesterol ↓ LDL ↓ Triglycerides ↑ HDL | 8.1-10.2 | Dry mouth, paresthesia, constipation, insomnia, dizziness |
| Naltrexone/bupropion | Contrave | Opioid receptor antagonist and re-uptake inhibitor of dopamine and noradrenaline | 32/360 mg | ↓ Total cholesterol ↓ LDL ↓ Triglycerides ↑ HDL | 9.3 | Nausea, headache, constipation, dizziness, vomiting, and dry mouth |
| Liraglutide | Saxenda | Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist | 3 mg | ↓ Total cholesterol ↓ LDL ↓ Triglycerides ↑ HDL | 8.4 ± 7.3 | Nausea, hypoglycemia, diarrhea, constipation vomiting |

Resta ancora da dimostrare che questi farmaci riducano il rischio di eventi CV.

Il mercato dell'obesità è molto importante visto il numero di pazienti ma è molto difficile trovare farmaci; sono in fase di sviluppo molti farmaci sia con target centrali che periferici