

FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ

OBESITÀ

L'obesità è una malattia cronica che ha diverse cause.

La guarigione è rara; il controllo parziale è realistico.

Il calo di peso è lento e la recidiva comune.

Il recupero del peso può essere lento, ma spesso è rapido.

L'indice di massa corporea è un dato biometrico, espresso come rapporto tra peso (Kg) e quadrato dell'altezza (m) di un individuo ed è utilizzato come un indicatore dello stato di peso forma.

WEIGHT lbs	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215
kgs	45.5	47.7	50.0	52.3	54.5	56.8	59.1	61.4	63.6	65.9	68.2	70.5	72.7	75.0	77.3	79.5	81.8	84.1	86.4	88.6	90.9	93.2	95.5	97.7
HEIGHT in/cm	Underweight	Healthy					Overweight					Obese					Extremely Obese							
5'0" - 152.4	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
5'1" - 154.9	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40
5'2" - 157.4	18	19	20	21	22	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38	39
5'3" - 160.0	17	18	19	20	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	30	31	32	32	33	34	35	36	37	38
5'4" - 162.5	17	18	18	19	20	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	36	37
5'5" - 165.1	16	17	18	19	20	20	21	22	23	24	25	25	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	35	35
5'6" - 167.6	16	17	17	18	19	20	21	21	22	23	24	25	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	34	34
5'7" - 170.1	15	16	17	18	18	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	33
5'8" - 172.7	15	16	16	17	18	19	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	31	32	32
5'9" - 175.2	14	15	16	17	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	31	31
5'10" - 177.8	14	15	15	16	17	18	18	19	20	20	21	22	23	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30
5'11" - 180.3	14	14	15	16	16	17	18	18	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30
6'0" - 182.8	13	14	14	15	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	29
6'1" - 185.4	13	13	14	15	15	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28
6'2" - 187.9	12	13	14	14	15	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27
6'3" - 190.5	12	13	13	14	15	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	26
6'4" - 193.0	12	12	13	14	14	15	15	16	17	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	23	24	25	25	26

Classificazione	BMI (kg/m ²)	Rischio di comorbidità
Normale	18,5 – 24,9	Nella media
Sovrappeso	≥ 25	
Pre- obeso	25 – 29,9	Aumentato
Obeso classe I	30 - 34,9	Moderato
Obeso classe II	35 – 39,9	Severo
Obeso calsse III	≥ 40	Molto severo

Organizzazione Mondiale della Sanità

APPROCCI NON FARMACOLOGICI

DIETA IPOCALORICA

Approcci personalizzati e combinati dieta/attività fisica che comportino un deficit giornaliero di 500/750 Kcal.

Nei casi in cui il calo ponderale deve essere maggiore del 5% in breve tempo (3 mesi), valutare una VLCD (Very Low Calories Diet; deficit giornaliero > 800 Kcal), monitorando il paziente.

CHIRURGIA METABOLICA

Raccomandata se:

- BMI \geq 40 Kg/m²
- BMI \geq 35 Kg/m² in compenso glicemico non controllato dai farmaci

Considerata se:

- BMI \geq 30 Kg/m² in compenso glicemico non controllato dai farmaci

Tecniche:

- bendaggio gastrico
- resezione gastrica verticale
- bypass e gastrico:

TERAPIA FARMACOLOGICA

Scopi della terapia farmacologica

- determinare e mantenere il calo ponderale a lungo termine;
- amplificare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita;
- ridurre le comorbidità dell'obesità

Obiettivi della terapia farmacologica

- diminuzione del 5-10% del peso iniziale in 6-12 mesi

La terapia farmacologica:

- favorisce le modifiche dello stile di vita
- aumenta la risposta alla dieta
- migliora le comorbidità

Il mantenimento di un calo ponderale adeguato (5-10%) è un obiettivo difficile da mantenere in una quota consistente di pazienti.

La terapia farmacologica permette a un numero maggiore di soggetti obesi di raggiungere gli obiettivi prefissati.

Chi trattare?

- pazienti che non hanno raggiunto il loro obiettivo in termini di perdita di peso o
- pazienti che hanno raggiunto un plateau in seguito alle modifiche dello stile di vita con $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- pazienti che hanno raggiunto un plateau in seguito alle modifiche dello stile di vita con $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ed almeno una delle seguenti patologie:
 - ipertensione,
 - dislipidemia,
 - diabete

Dopo 12 settimane della dose piena di terapia, occorre valutare la risposta clinica.

Se vi è 5% o più di perdita di peso, continuare la terapia perchè in questi soggetti, ci si può aspettare un'ulteriore perdita di peso, soprattutto nei primi 6 mesi di terapia.

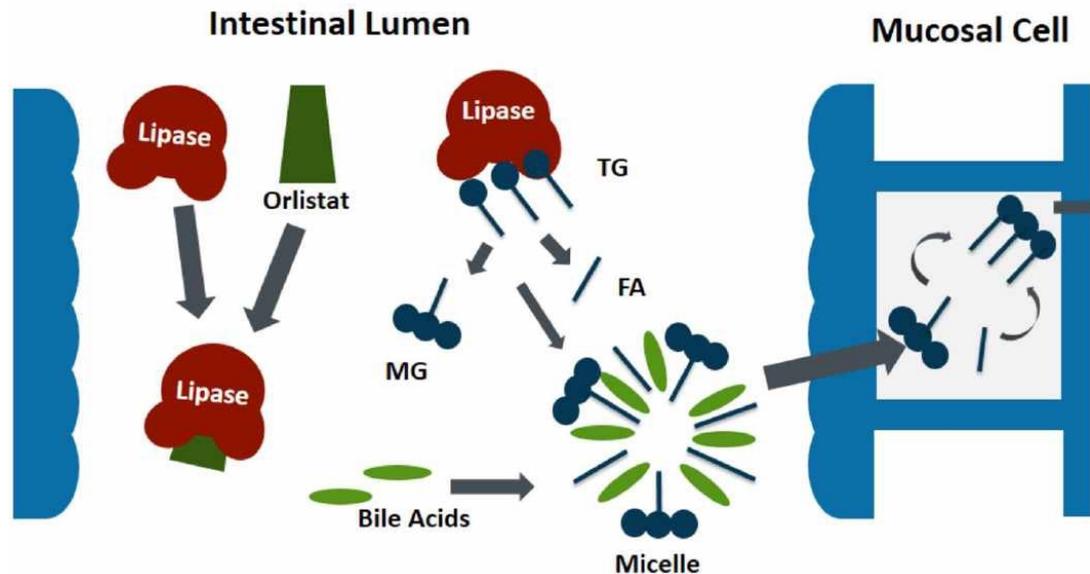
Se questo obiettivo non è raggiunto, andrebbe interrotto il farmaco per passare a una diversa terapia

Ad oggi in Italia sono stati approvati per la terapia dell'obesità tre farmaci:

- orlistat
- liraglutide
- l'associazione bupropione - naltrexone

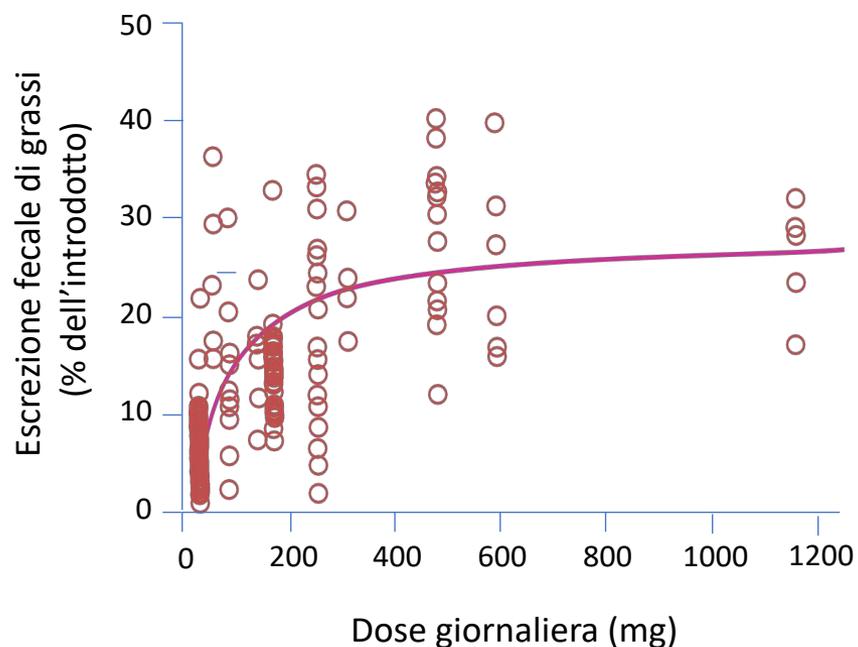
ORLISTAT

Inibitore selettivo delle lipasi gastrointestinali.
L'attività lipasica viene inibita fino al 30% (120 mg).



Fino al 30% dei trigliceridi introdotti con la dieta non viene quindi digerito e rimane nel lume intestinale.

Orlistat: effetto dose-dipendente sull'escrezione dei grassi per via fecale



Anche l'assorbimento del colesterolo viene ridotto perché ha bassa solubilità nelle soluzioni dei sali biliari.

La solubilità aumenta in maniera direttamente proporzionale alla quantità di acidi grassi liberi e di monogliceridi presenti.

Orlistat riduce la quantità degli acidi grassi liberi e dei monogliceridi nell'intestino riducendo, pertanto, la solubilità e l'assorbimento conseguente del colesterolo.

Orlistat, induce un aumento di una fase lipidica non assorbibile come tale in cui un lipide poco polare come il colesterolo può distribuirsi.

Dopo l'interruzione del trattamento, il contenuto di grasso nelle feci ritorna generalmente ai livelli pre-trattamento entro ore.

Effetti avversi

Prevalentemente a carico dell'apparato gastrointestinale e sono correlati all'effetto farmacologico sull'inibizione dell'assorbimento dei grassi ingeriti.

Le reazioni avverse sono generalmente transitorie e si manifestano in fase precoce di trattamento (entro 3 mesi).

Il consumo di una dieta povera di grassi tende a diminuire la probabilità di sviluppare reazioni avverse gastrointestinali.

Effetti avversi gastrointestinali

Molto comuni:

Perdite oleose
Flatulenza con emissione di feci
Defecazione urgente
Feci grasse/oleose

Comuni:

Dolore addominale
Aumentata defecazione
Incontinenza fecale
Feci liquide

Rari:

Diverticolite
Pancreatite

L'uso di Orlistat può essere associato a calcoli renali in paziente con malattie renali croniche

Indicazioni

BMI \geq 30 Kg/m² oppure BMI \geq 28 Kg/m² con almeno una comorbidity quale disglycemia, diabete di tipo 2, dislipidemia o apnea ostruttiva del sonno.

Controindicazioni

Colestasi

Sindrome da malassorbimento.

Posologia

60 mg a pasto (3 volte al giorno)

LIRAGLUTITE

Analogo del GLP-1 che:

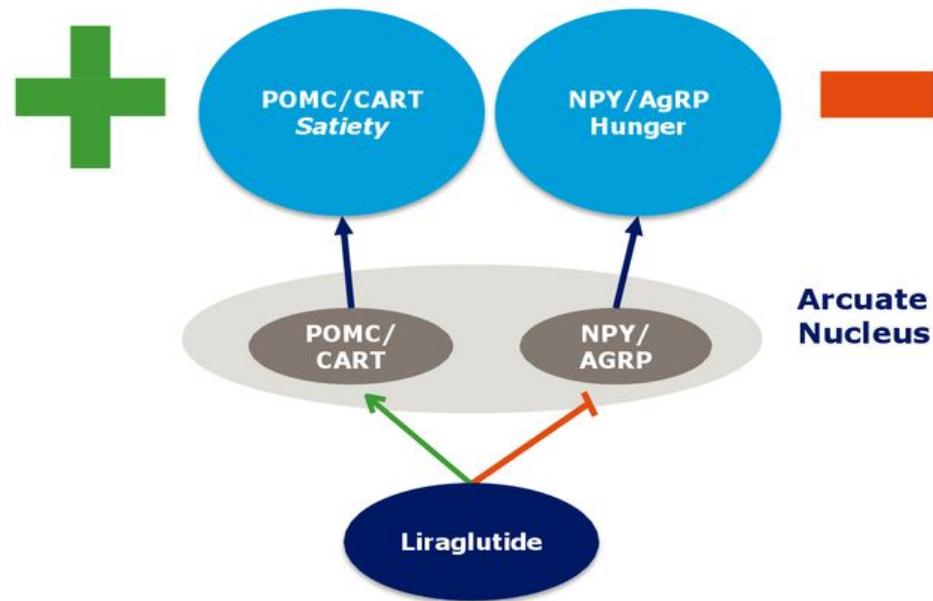
- aumenta la secrezione di insulina
- riduce quella del glucagone
- rallenta lo svuotamento gastrico

Il GLP-1 è un regolatore fisiologico dell'assunzione di cibo.

Nel 2015 la liraglutite è stata approvata per il trattamento dell'obesità nei soggetti non diabetici.

Viene utilizzata nel trattamento dell'obesità e del sovrappeso in quanto riduce il peso corporeo e la massa grassa mediante meccanismi che comportano la diminuzione dell'appetito, l'aumento delle sensazioni di pienezza e, conseguentemente, la riduzione del desiderio di consumare cibo.

Effetti di liraglutide sui neuroni ipotalamici coinvolti nella regolazione dell'appetito



Effetti collaterali

Alterazione della funzione renale

A livello gastrointestinale, nausea, vomito e diarrea.

Indicazioni

BMI ≥ 30 Kg/m² oppure BMI $\geq 27 < 30$ Kg/m² con almeno una comorbidità.

BUPROPIONE - NALTREXONE

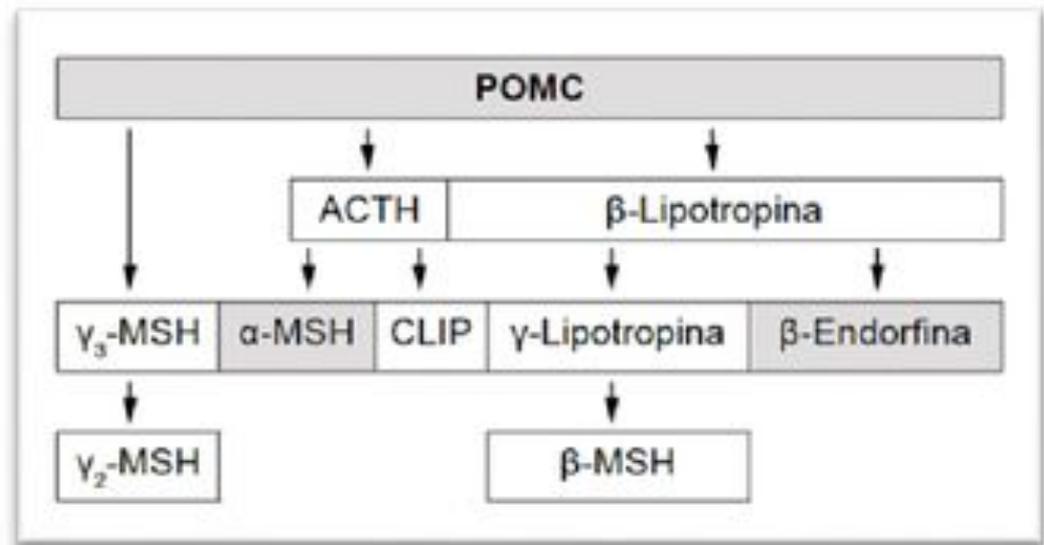
Il Bupropione è un inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina

Viene principalmente utilizzato nella depressione e come supporto nell'interruzione del fumo.

Il Naltrexone è un antagonista a lunga emivita dei recettori oppioidi μ ed principalmente utilizzato nella dipendenza da alcool o oppiacei.

Meccanismo d'azione

IL Bupropione stimola i neuroni POMC che rilasciano alfa MSH
L'alfa MSH, legandosi ai suoi recettori MC4, induce a cascata un aumento della spesa energetica ed una riduzione dell'introduzione di cibo.

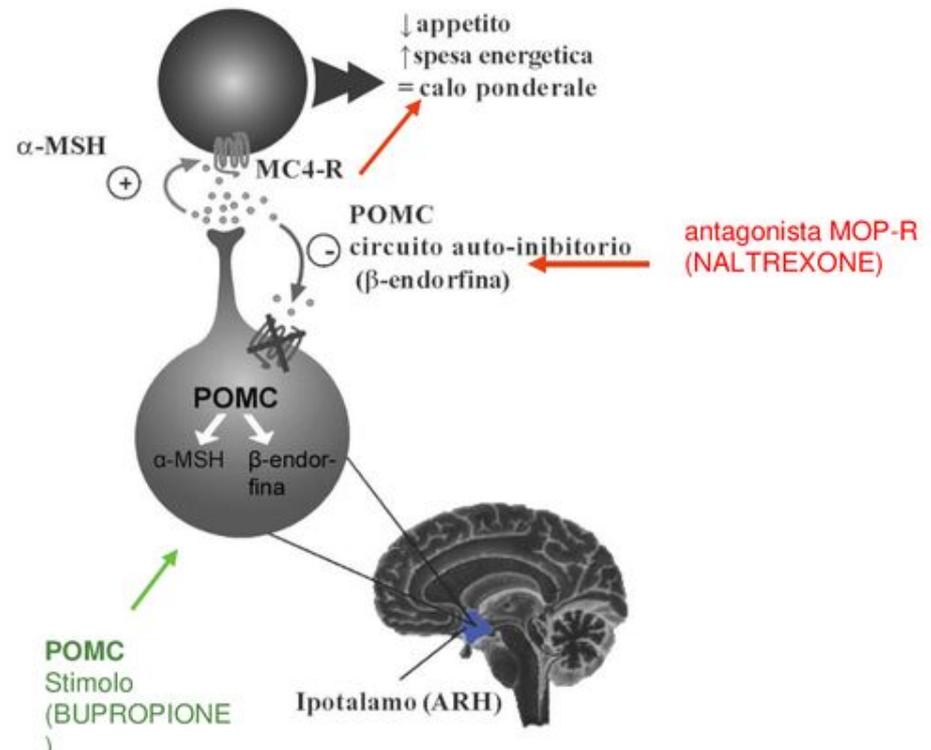


BUPROPIONE - NALTREXONE

Meccanismo d'azione

I neuroni POMC rilasciano simultaneamente B-endorfina che svolge un feedback negativo sui neuroni POMC stessi.

Il naltrexone blocca questo feed-back negativo, consentendo una più protratta stimolazione dei neuroni POMC



Eventi avversi

Eventi avversi più comuni (> 10%):

- nausea (32,5%); stipsi (19,8%); cefalea (17,6%); vomito (10,6%)

Eventi avversi più gravi :

- Colecistite; convulsioni; infarto miocardico acuto; vertigini

La nausea è la causa più frequente di abbandono della terapia, anche se nella maggior parte dei pazienti in cui si manifesta è lieve-moderata e transitoria.

FARMACI ANTIDIABETICI CON CONTROLLO SUL PESO

Inibitori SGLT-2

Analoghi GLP1

FARMACI NON APPROVATI IN ITALIA

Fentermina

Amina simpatico-mimetica anfetamino-simile

Fentermina/Topiramato

Associazione amina simpatico-mimetica con antiepilettico

Dietilpropione

Amina simpatico-mimetica anfetamino-simile

Lorcaserina

Agonista selettivo del recettore della serotonina