

# OBESITA'

L'obesità è definita sulla base dell'  
INDICE DI MASSA CORPOREA o BMI (Body Mass Index)

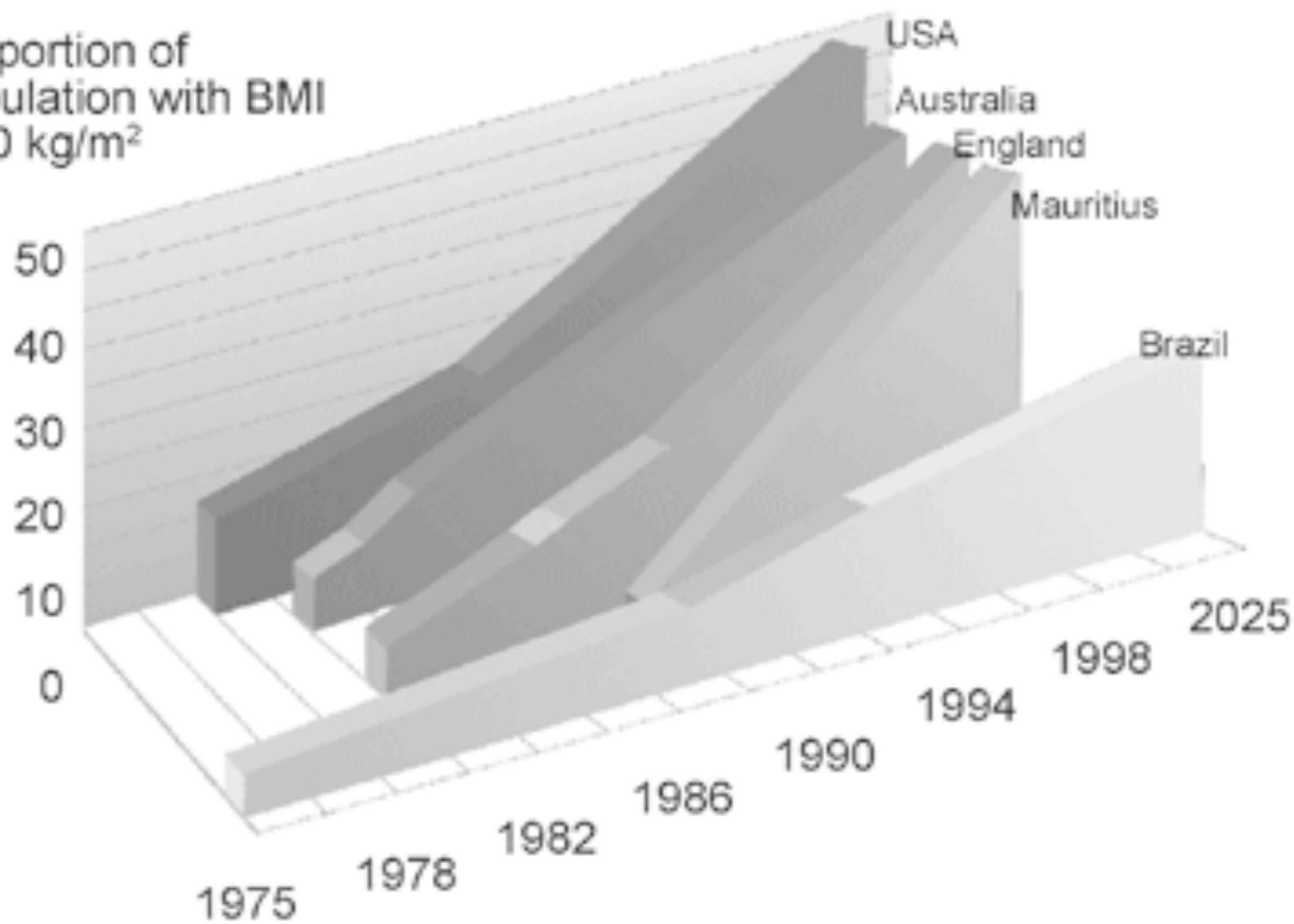
massa corporea in: peso (kg)/quadrato dell'altezza (metri)

se BMI è maggiore di 25 si parla di sovrappeso

se BMI è maggiore di 30 si parla di obesità

Il livello di BMI dipende dal bilancio energetico: se l'apporto calorico supera il consumo energetico, si determina un valore eccessivamente grande di BMI

Proportion of  
population with BMI  
 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$



# OBESITA' COME FATTORE DI RISCHIO

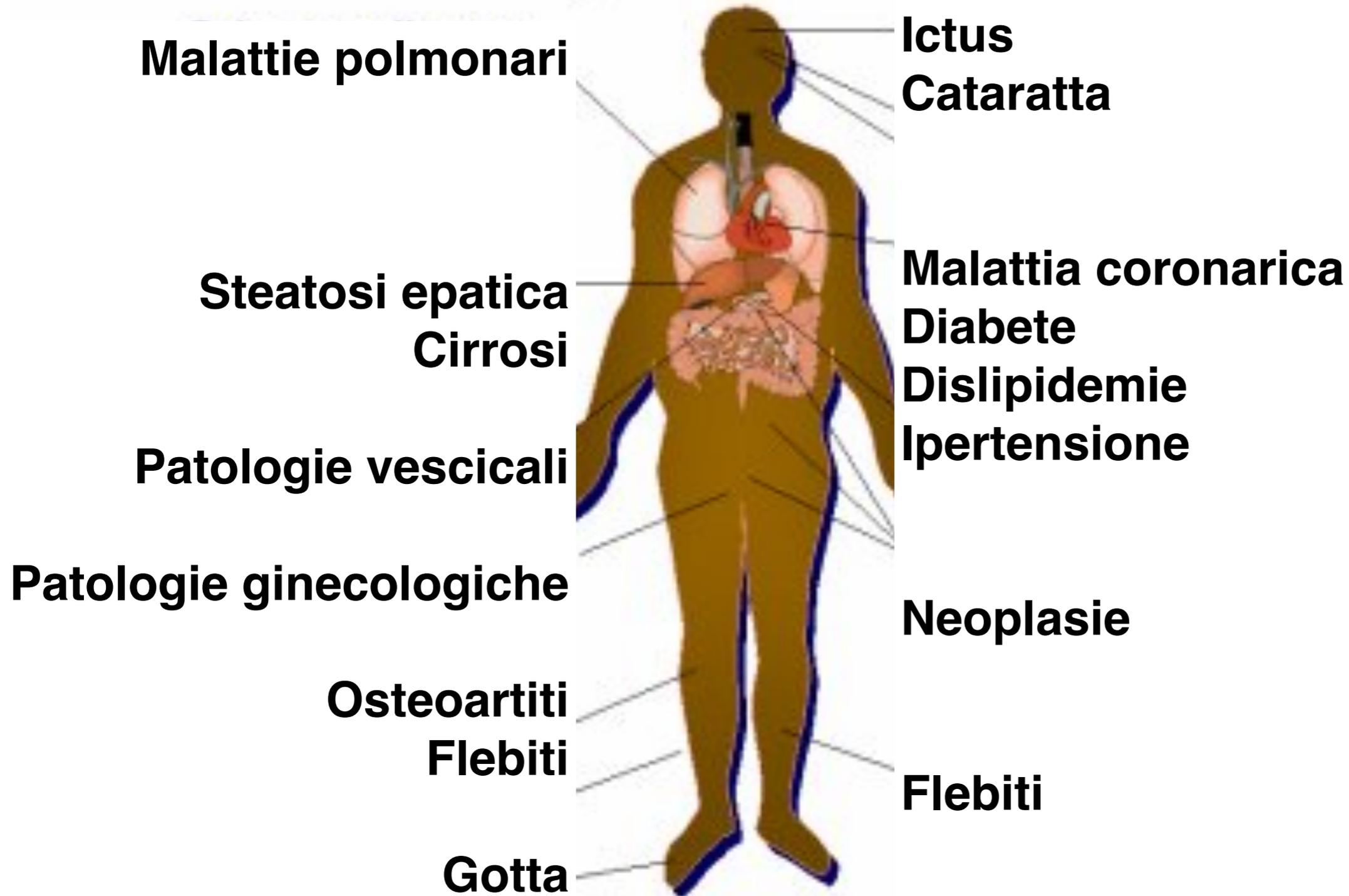
Un eccesso di tessuto adiposo, in particolare quello intra-addominale o viscerale, rilascia maggiori quantità di acidi grassi liberi (FFA) e citochine pro-infiammatorie che causano

- insulino-resistenza
- alterazioni del metabolismo lipidico
- disfunzioni dell'endotelio
- effetti protrombotici e proaterosclerotici

# OBESITA' COME FATTORE DI RISCHIO

- Aumenta il rischio di **malattie cardiovascolari**
- Contribuisce ad altri fattori di rischio come **ipertensione**, dislipidemia e resistenza all'insulina
- Costituisce il più importante fattore di rischio per lo sviluppo del **DM2**
- Collegata allo sviluppo di sindrome metabolica, neoplasie, apnea ostruttiva durante il sonno, alterazioni muscoloscheletriche, infertilità e depressione

# Medical Complications of Obesity



# Genetica dell'obesità

L'obesità monogenetica è rara (topi *ob*)

La componente genetica influenza le variazioni di peso dal 40 al 70%

Gene name*	Protein name	Gene name*	Protein name
ADIPOQ	Adiponectin	LEPR	Leptin receptor
ADRA2A	Adrenergic receptor $\alpha$ -2A	NR3C1	Nuclear receptor subfamily 3, group C
ADRA2B	Adrenergic receptor $\alpha$ -2B	PPARG	PPAR- $\gamma$
ADRB1	Adrenergic receptor $\beta$ -1	UCP1	Uncoupling protein 1
ADRB2	Adrenergic receptor $\beta$ -2	UCP2	Uncoupling protein 2
ADRB3	Adrenergic receptor $\beta$ -3	UCP3	Uncoupling protein 3
DRD2	Dopamine receptor D2	TNF	TNF- $\alpha$
LEP	Leptin	LIPE	Hormone sensitive lipase

\* according to HUGO Nomenclature Committee

# Fisiopatologia dell'obesità

Ogni individuo ha un proprio set-point di grasso corporeo geneticamente determinato e che regola strettamente grazie ad un complesso meccanismo omeostatico

L'obesità si manifesta quando il meccanismo omeostatico viene alterato, assieme alla presenza di altri fattori come eccessiva introduzione di cibo, scarsa attività fisica, fattori sociali, culturali e psicologici

# Fisiopatologia dell'obesità

In condizioni fisiologiche, due ormoni stimolano la spesa di energia e diminuiscono l'apporto di cibo: **insulina e leptina** (dal greco leptos, magro)

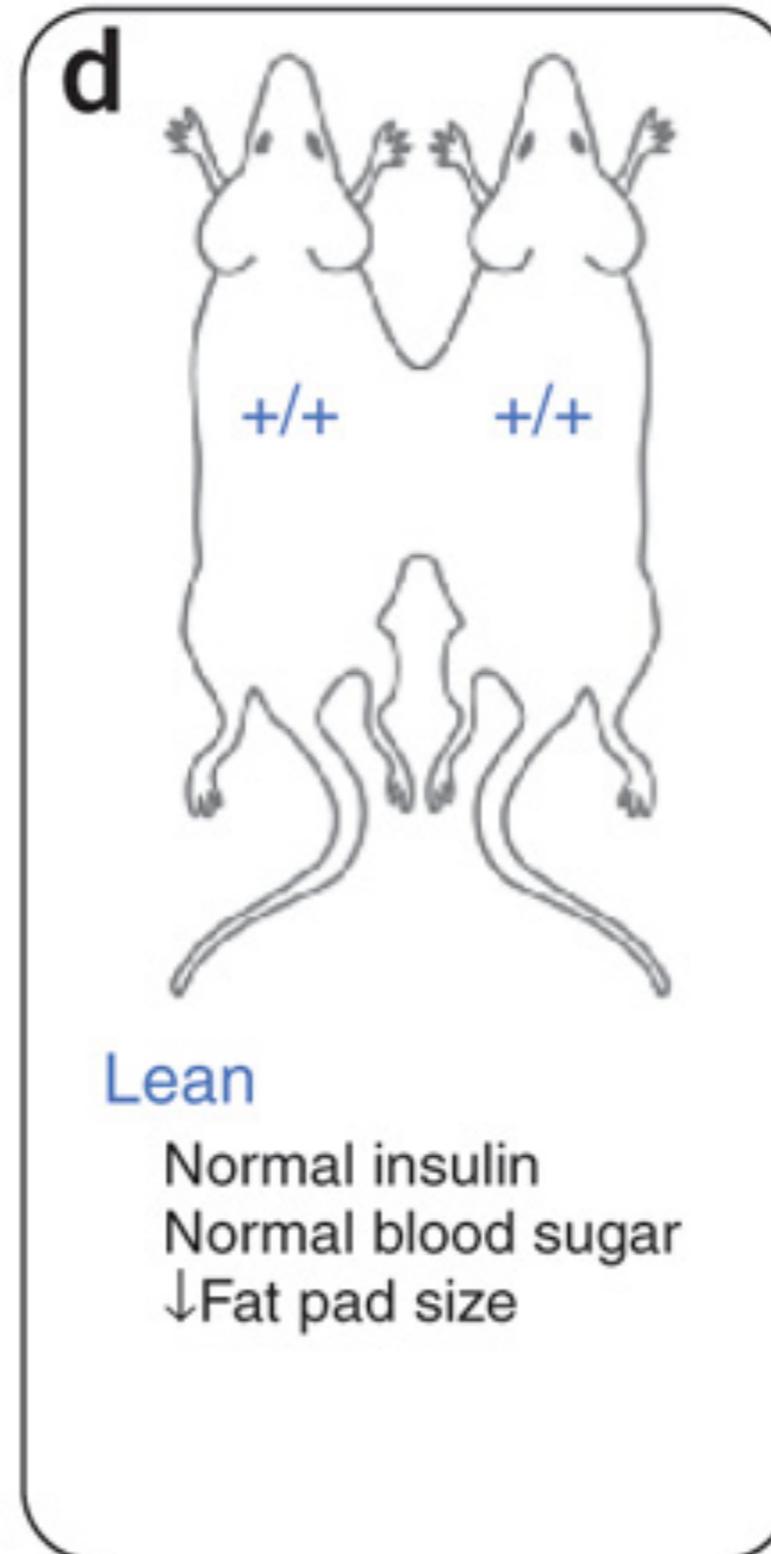
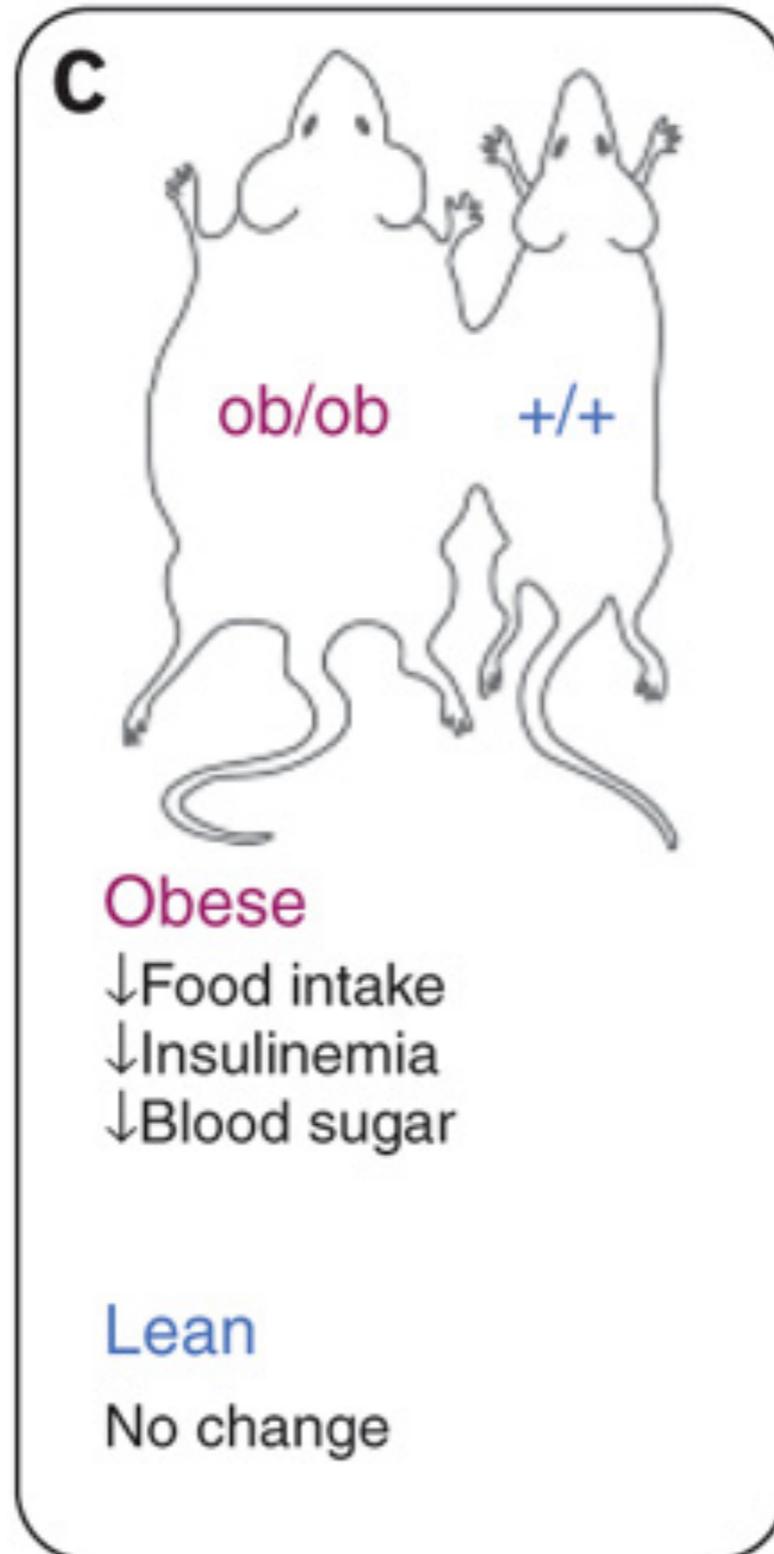
Una diminuzione dei livelli di insulina e leptina determinano riduzione del dispendio energetico e aumentano l'apporto di cibo

Questi effetti sono mediati dalla stimolazione di recettori espressi a livello del Sistema Nervoso Centrale

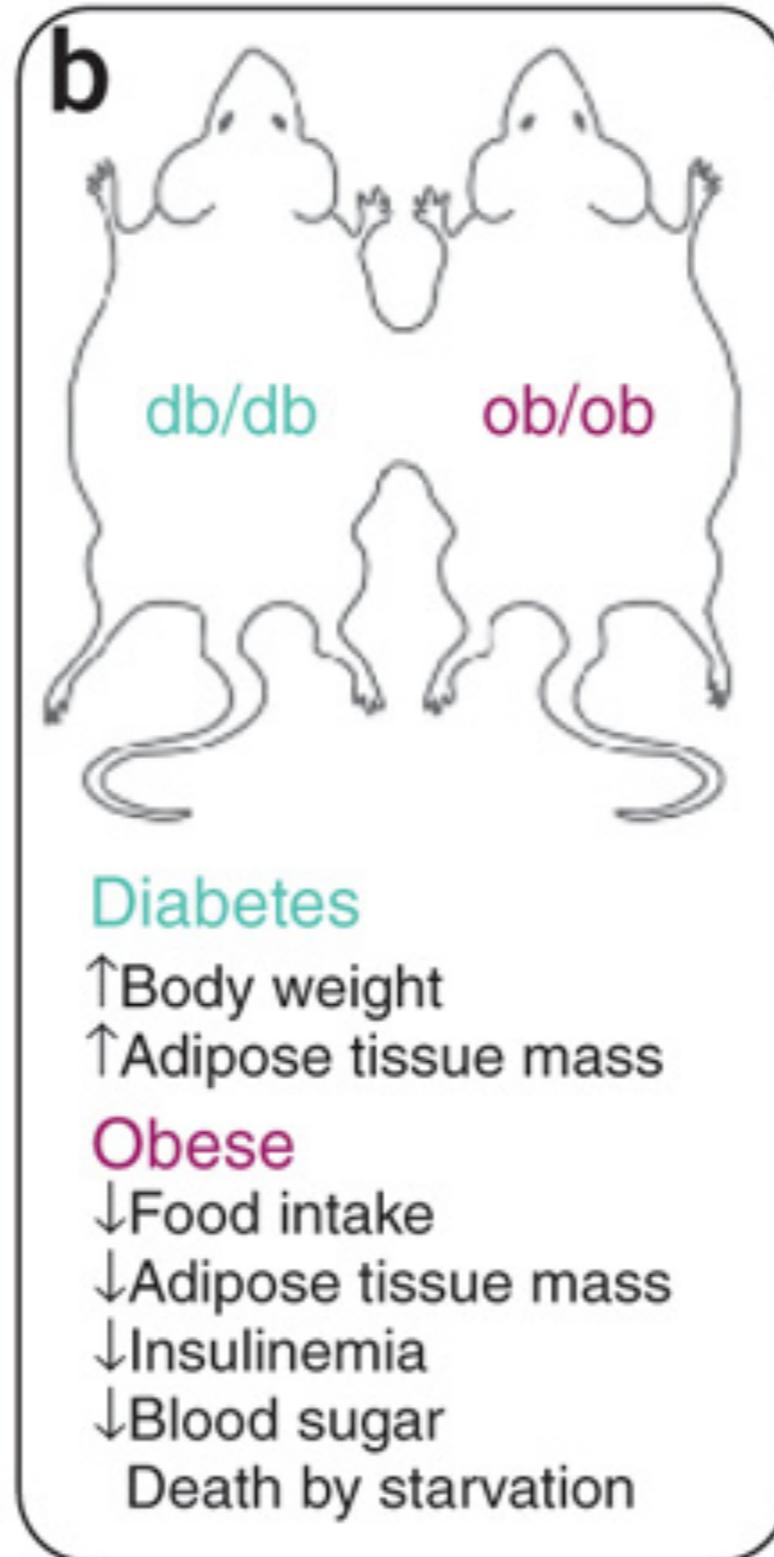
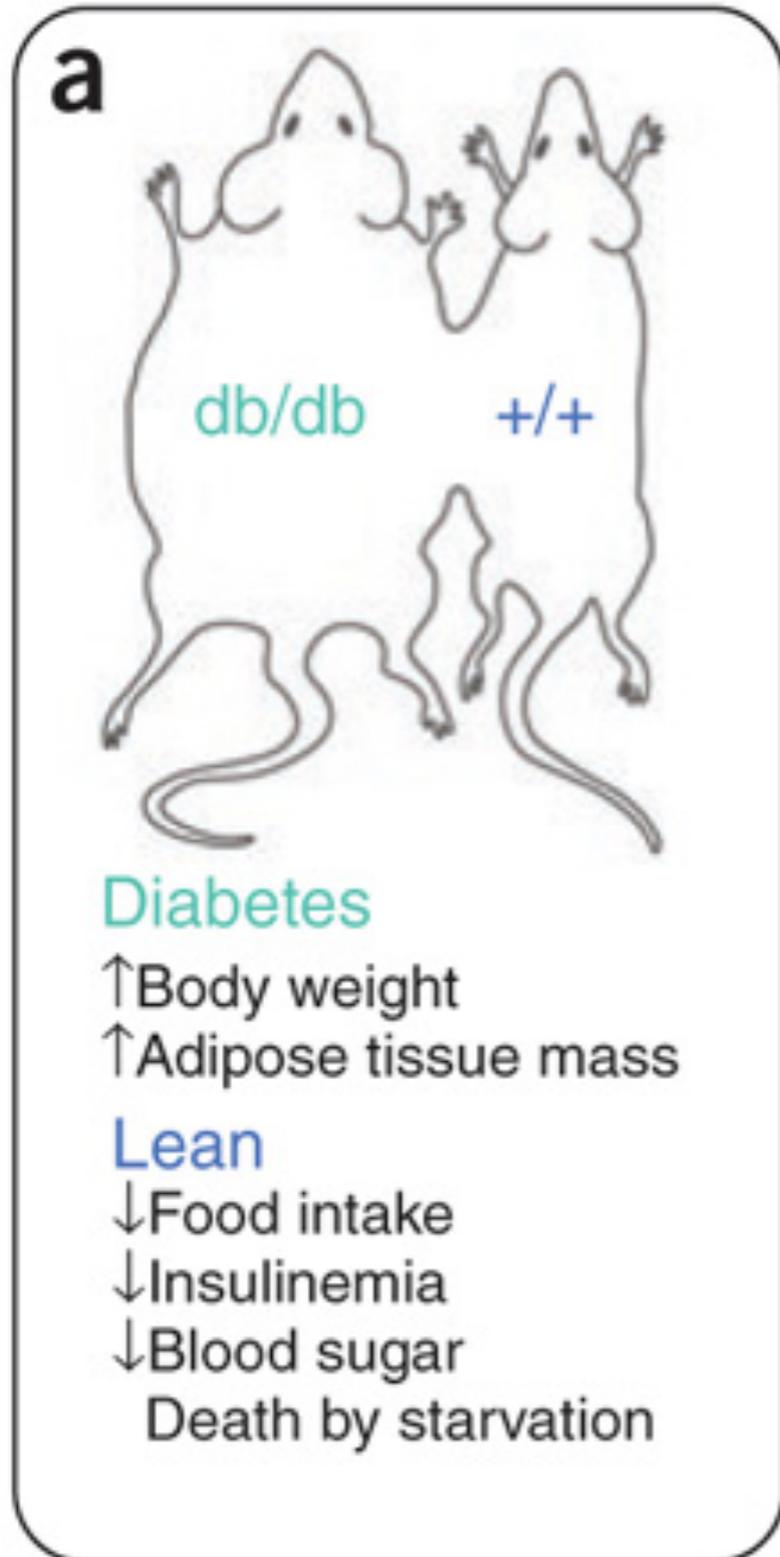
La **resistenza alla leptina** sembra essere una caratteristica dell'obesità



# Fisiopatologia dell'obesità: i topi ob/ob non producono LEPTINA



# Fisiopatologia dell'obesità: i topi db/db non hanno i RECETTORI della leptina



**ob/ob non  
producono  
LEPTINA**

# LEPTINA

## segnale di energia sufficiente

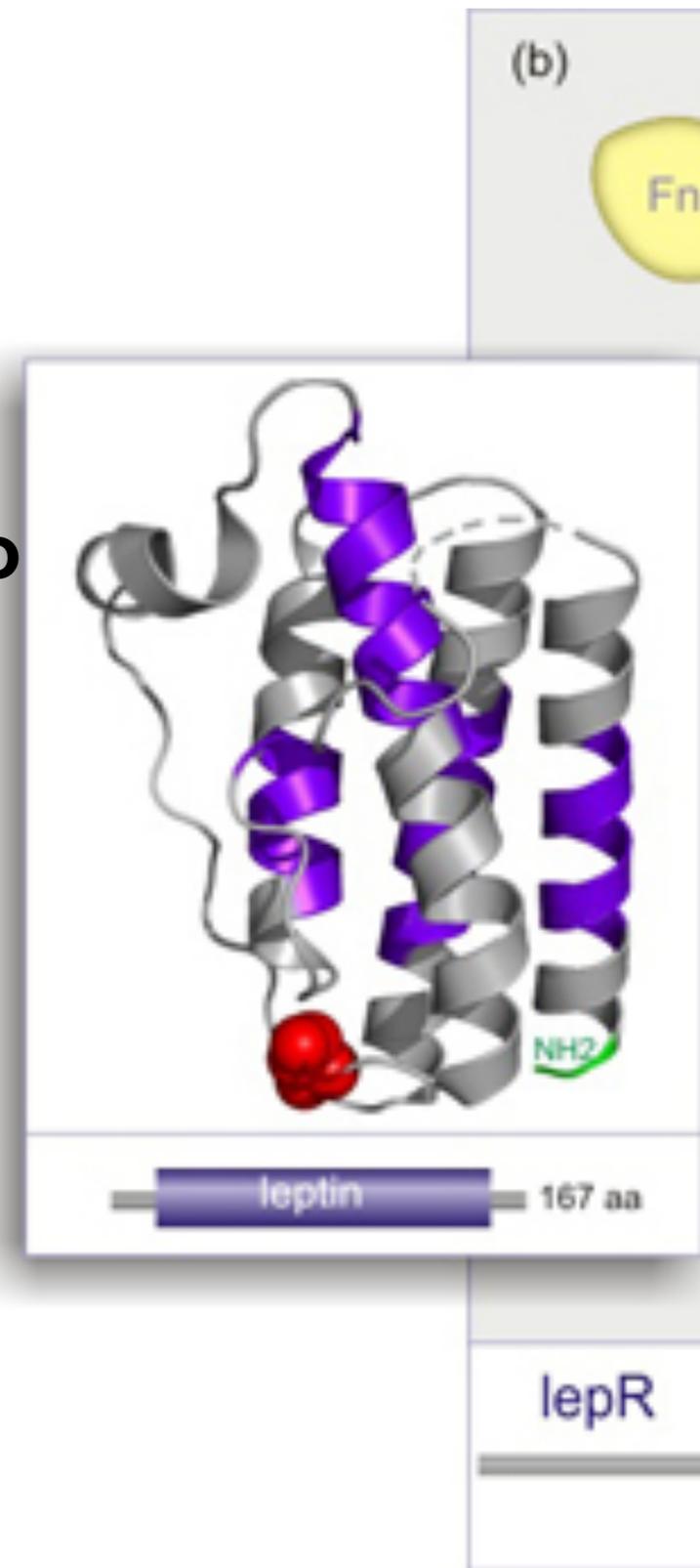
La leptina (dal greco leptos, magro/sottile) è un peptide circolante di 167 AA prodotto del gene *ob*

È rilasciato quasi esclusivamente dal **tessuto adiposo**

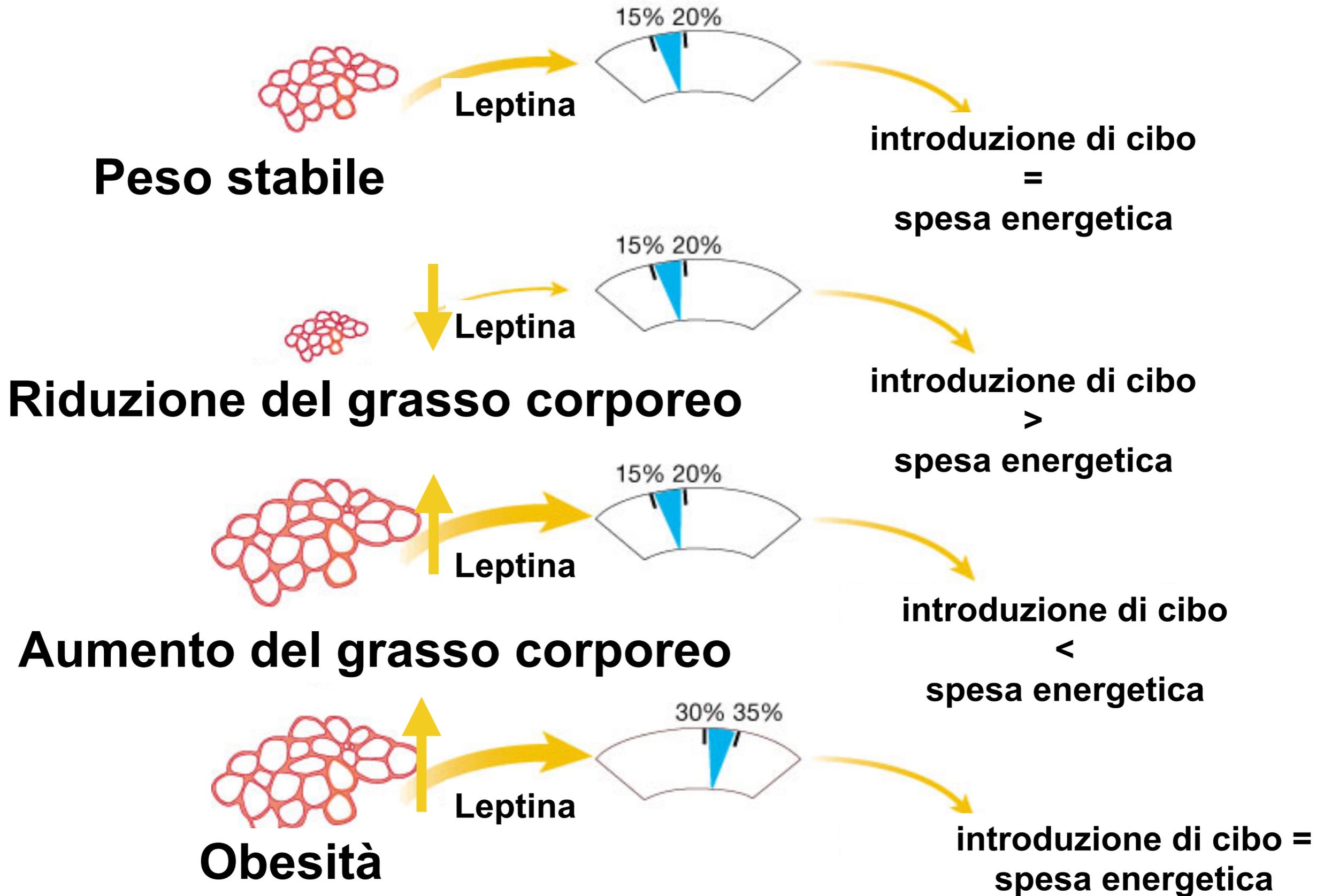
Agisce a livello dell'ipotalamo determinando:

- riduzione dell'apporto di cibo e della massa grassa
- aumento della spesa energetica

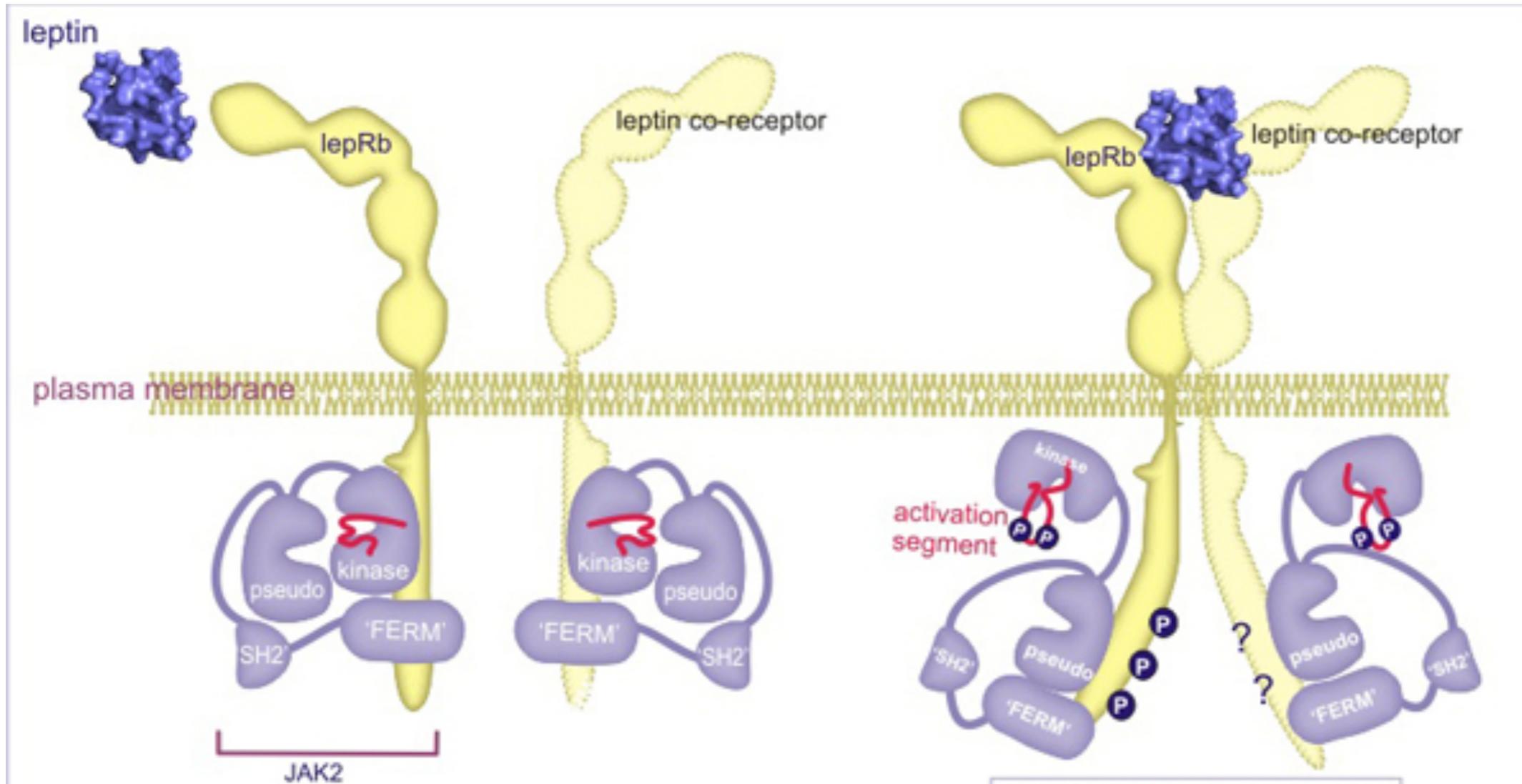
La mancanza congenita di leptina nell'uomo (rara) causa obesità reversibile con terapia sostitutiva con leptina



# La LEPTINA è il principale controllore omeostatico del set point della massa grassa



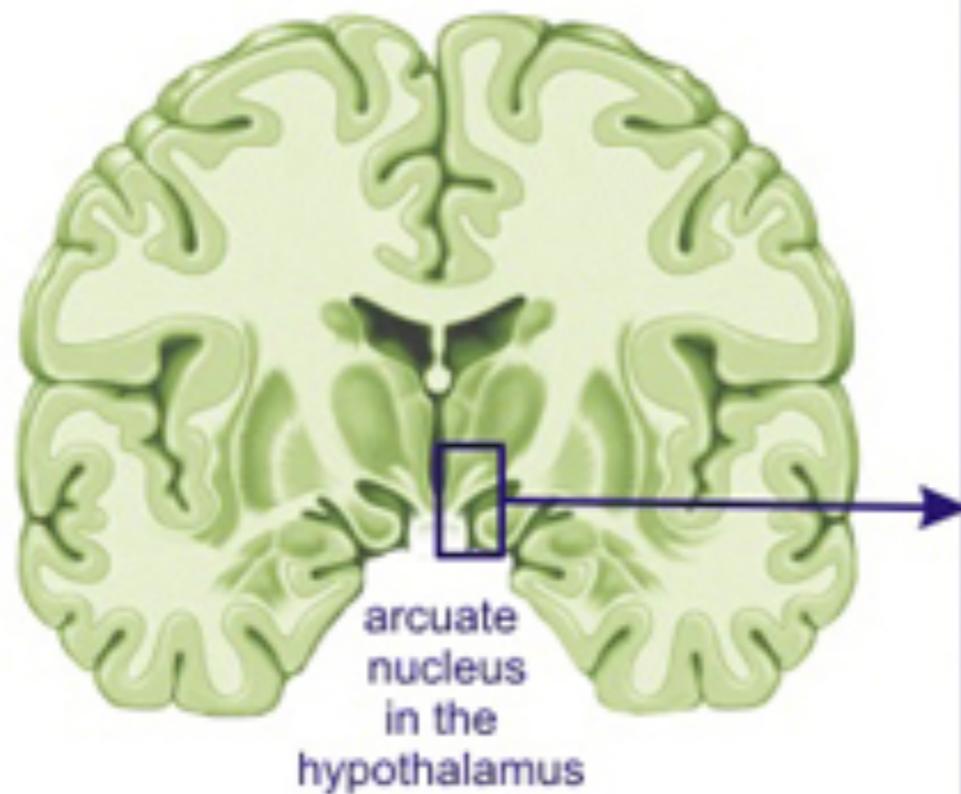
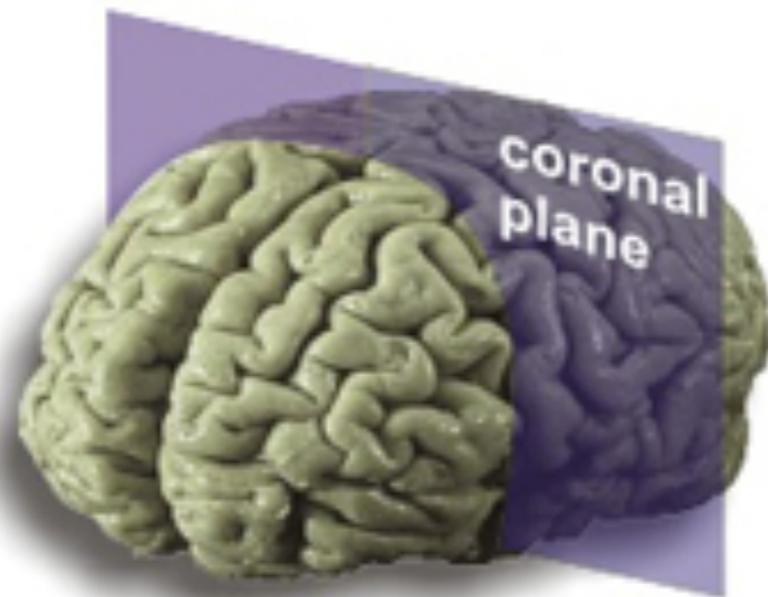
# IL RECETTORE DELLA LEPTINA



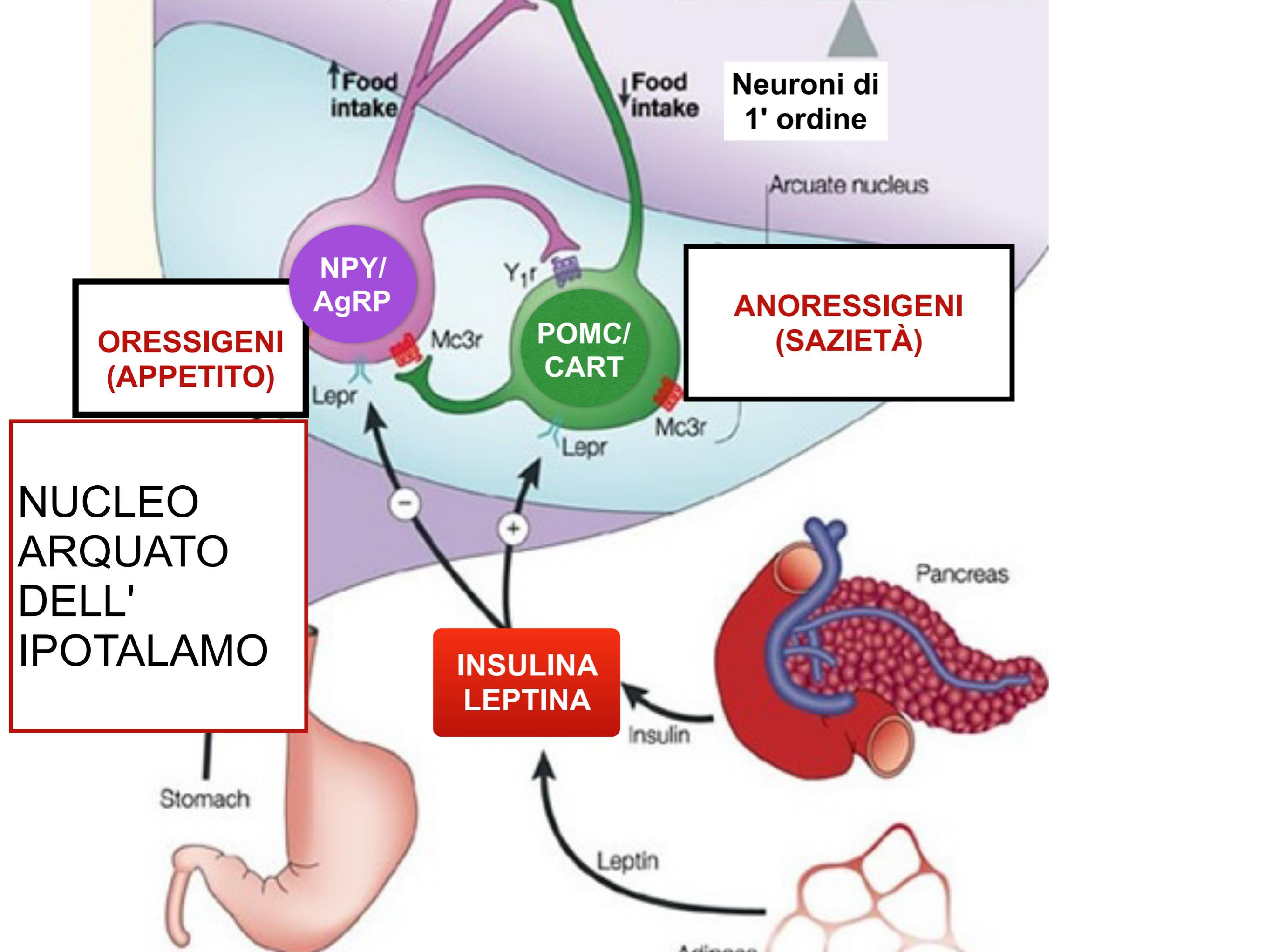
Trasduzione del segnale:

- 1) Modulazione dell'espressione genica tramite JAK/STAT (JAK-kinase / signal transducers and activators of transcription)
- 2) attivazione di Canali al potassio ATP-sensibili

Il segnale della leptina sinergizza con quello dell'insulina



I recettori della leptina sono espressi in un gruppo di neuroni a livello del **NUCLEO ARCUATO DELL' IPOTALAMO**



Neuroni di 1' ordine

**ANORESSIGENI (SAZIETÀ)**

**ORESSIGENI (APPETITO)**

**NUCLEO ARQUATO DELL' IPOTALAMO**

**INSULINA LEPTINA**



Stomach

Pancreas

Insulin

Leptin

Adipose

**Il nucleo  
arcuato  
dell'ipotalamo  
contiene  
due popolazioni  
di neuroni**

**ORESSIGENI  
(APPETITO)**

che rilasciano

- Neuropeptide Y (NPY)
- agouti related protein (AgRP)

**ANORESSIGENI  
(SAZIETÀ)**

che esprimono

- proopiomelanocortina (POMC)
- cocaine e amphetamine related transcript (CART)

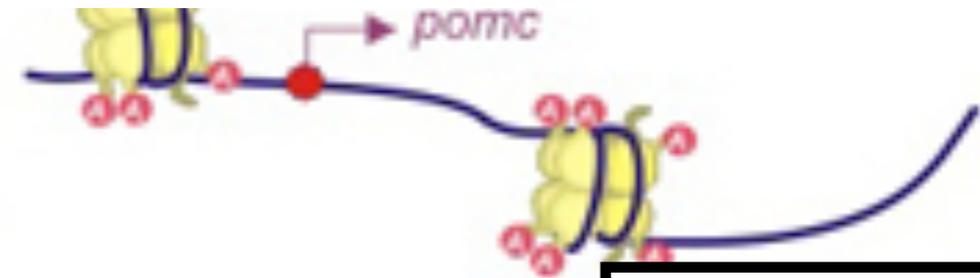
e rilasciano melanocortina (MCH) e altri trasmettitori

# IL RECETTORE DELLA LEPTINA: meccanismo di trasduzione del segnale

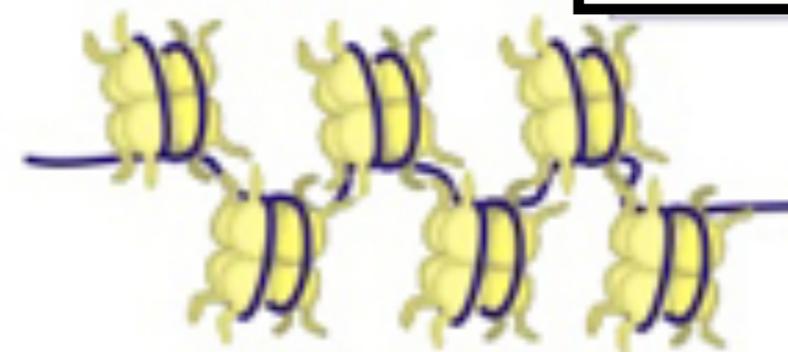
con leptina e insulina

Aumenta la sintesi di MSH nei neuroni POMC (SAZIETÀ)

Diminuisce la sintesi di NPY e ArRP nei neuroni APPETITO



**SEGNALE DI SAZIETÀ**





# LEPTINA

Negli individui normo-peso, la concentrazione plasmatica di leptina è strettamente correlata alla massa di tessuto adiposo:  durante il digiuno e  dopo introito calorico

- Riduzioni della massa adiposa correlano con la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di leptina e dell'insulino-resistenza
- Negli individui obesi i livelli circolanti di leptina sono elevati ed associati a **resistenza** alla leptina stessa (come i livelli di insulina nel DM2!)

# LEPTINA

Il recettore della leptina è espresso anche a livello delle gonadi ed è coinvolto nella

- maturazione sessuale e riproduzione

La deprivazione da cibo sopprime l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (anoressia, digiuno prolungato)

# Fisiopatologia dell'obesità

LEPTINA (tessuto adiposo) e INSULINA (pancreas) fungono da segnali **a lungo termine** della riserva energetica

Altri fattori di origine gastrica, pancreatico ed intestinale segnalano la disponibilità **a breve termine** di nutrienti pasto per pasto

# Fisiopatologia dell'obesità: segnali a breve termine di appetito/sazietà

Peptidi di origine **gastrica**:

**GRELINA**

l'unico ormone rilasciato durante il **digiuno** e che stimola l'assunzione di cibo

Peptidi di origine **intestinale**:

**PEPTIDE YY**

**GLP-1**

**OSSINTOMODULINA**

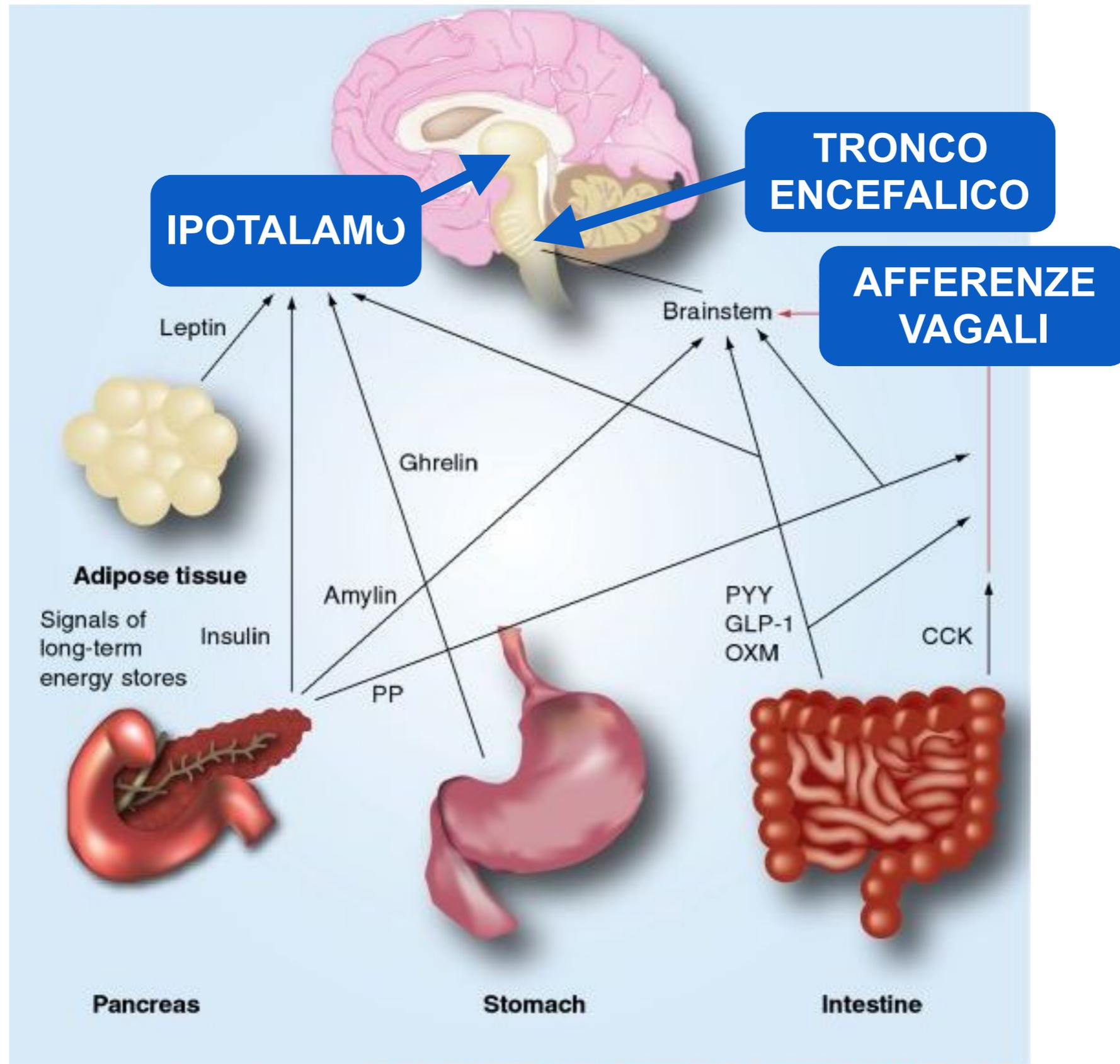
**COLECISTOCHININA**

Peptidi di origine **pancreatica**:

**POLYPEPTIDE PANCREATICO**

**AMILINA**

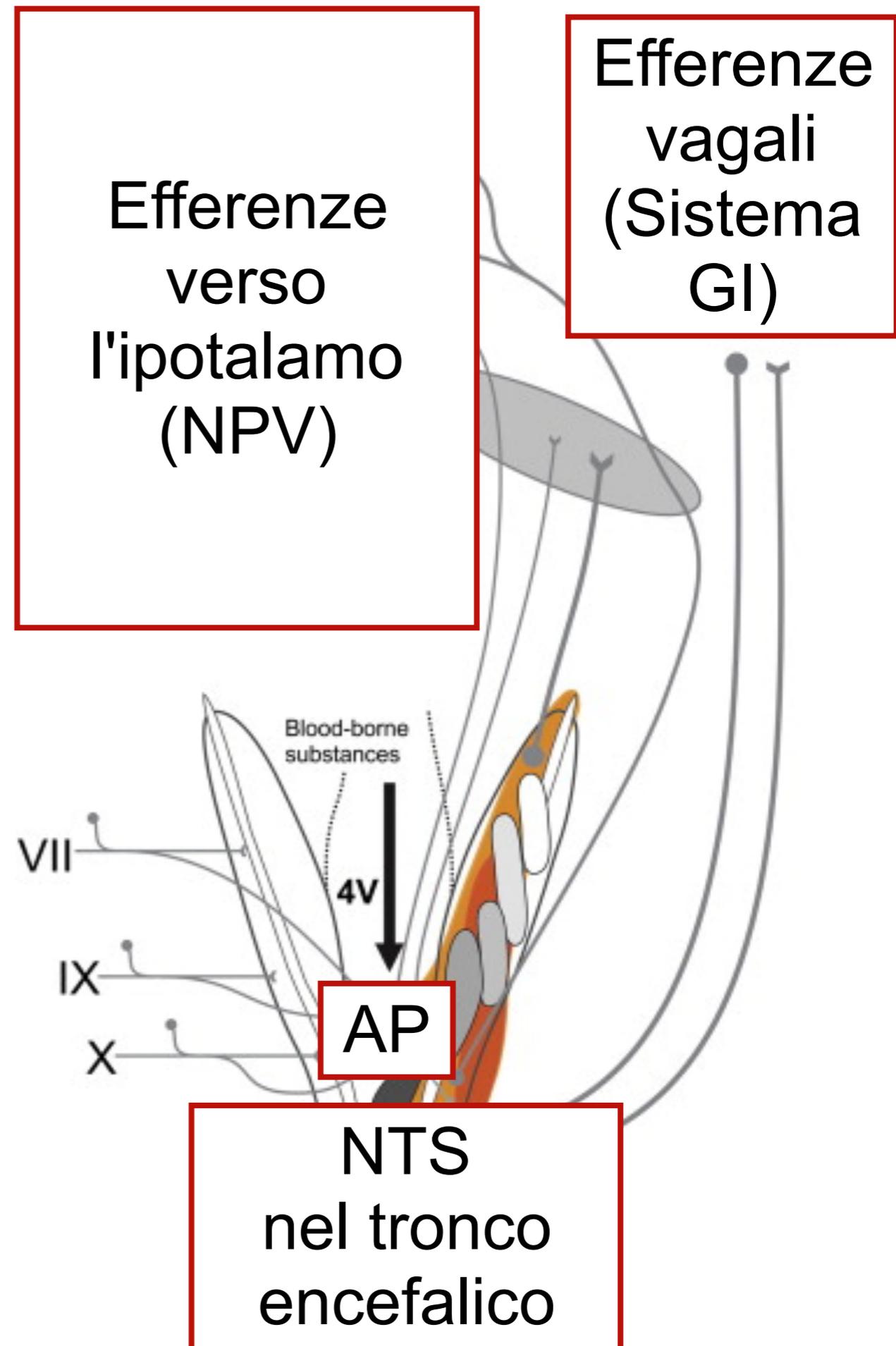
# FATTORI CIRCOLANTI CHE INFLUENZANO DIRETTAMENTE LA TRASMISSIONE NEURONALE NEL TRONCO ENCEFALICO E NELL'IPOTALAMO E LE AFFERENZE VAGALI



Durante il pasto le **fibre vagali** vengono stimulate da stimoli meccanici, chimici (nutrienti) e ormonali

Gli stimoli vagali e quelli provenienti dall'area postrema (AP), priva di barriera ematocefalica, raggiungono il **tronco encefalico**, in particolare il nucleo del tratto solitario (NTS)

Dal NTS partono le efferenze vagali per la modulazione delle funzioni digestive e efferenze verso il nucleo paraventricolare (NPV) dell'**ipotalamo**, il sensore del bilancio energetico



# GRELINA

## When your stomach is growling it's making ghrelin

L'unico ormone intestinale noto con potente attività di **stimolazione dell'appetito**: la secrezione da parte dello stomaco correla con l'insorgenza dello stimolo della fame

I livelli di grelina aumentano prima del pasto (**iniziatore del pasto**) e diminuiscono in relazione alla quantità delle calorie introdotte

Se l'orario dei pasti è regolare, le variazioni dei livelli plasmatici di grelina si sincronizzano

# GRELINA

Peptide di 28 AA secreto principalmente dalle cellule simil-X/A delle ghiandole ossintiche gastriche, ma anche dai neuroni del nucleo arcuato

Agisce sui neuroni NPY/AgRP/GABA che ne esprimono i recettori

- aumentando l'espressione dei geni che codificano per i neurotrasmettitori NPY/AgRP
- aumentando l'eccitabilità dei neuroni NPY/AgRP
- riducendo in modo GABA-dipendente l'eccitabilità dei neuroni POMC/CART

Il risultato finale è l'aumento dei segnali di appetito e la riduzione dei segnali di sazietà

Aumento dell'assunzione di cibo

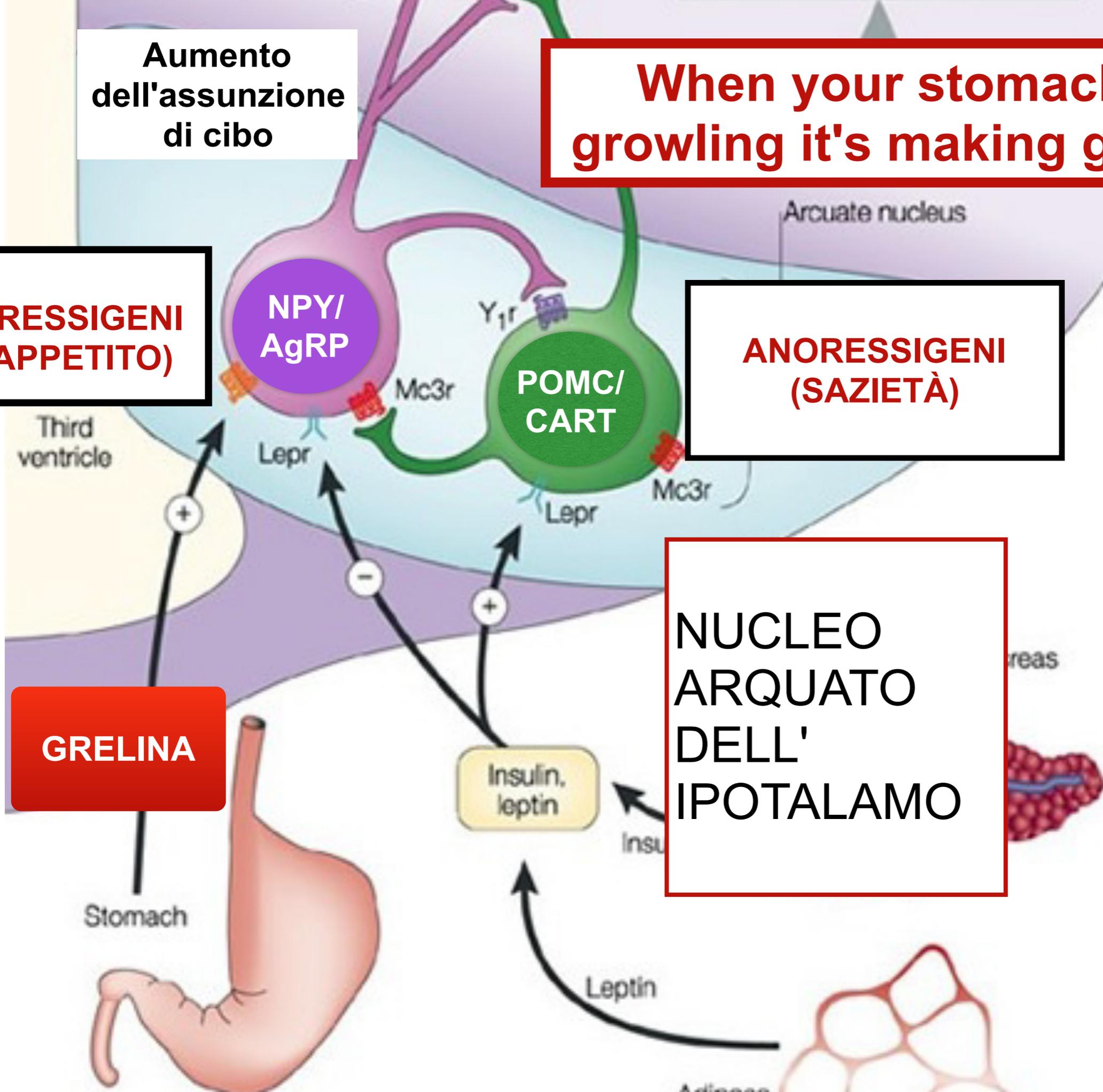
When your stomach is growling it's making ghrelin

ORESSIGENI (APPETITO)

ANORESSIGENI (SAZIETÀ)

GRELINA

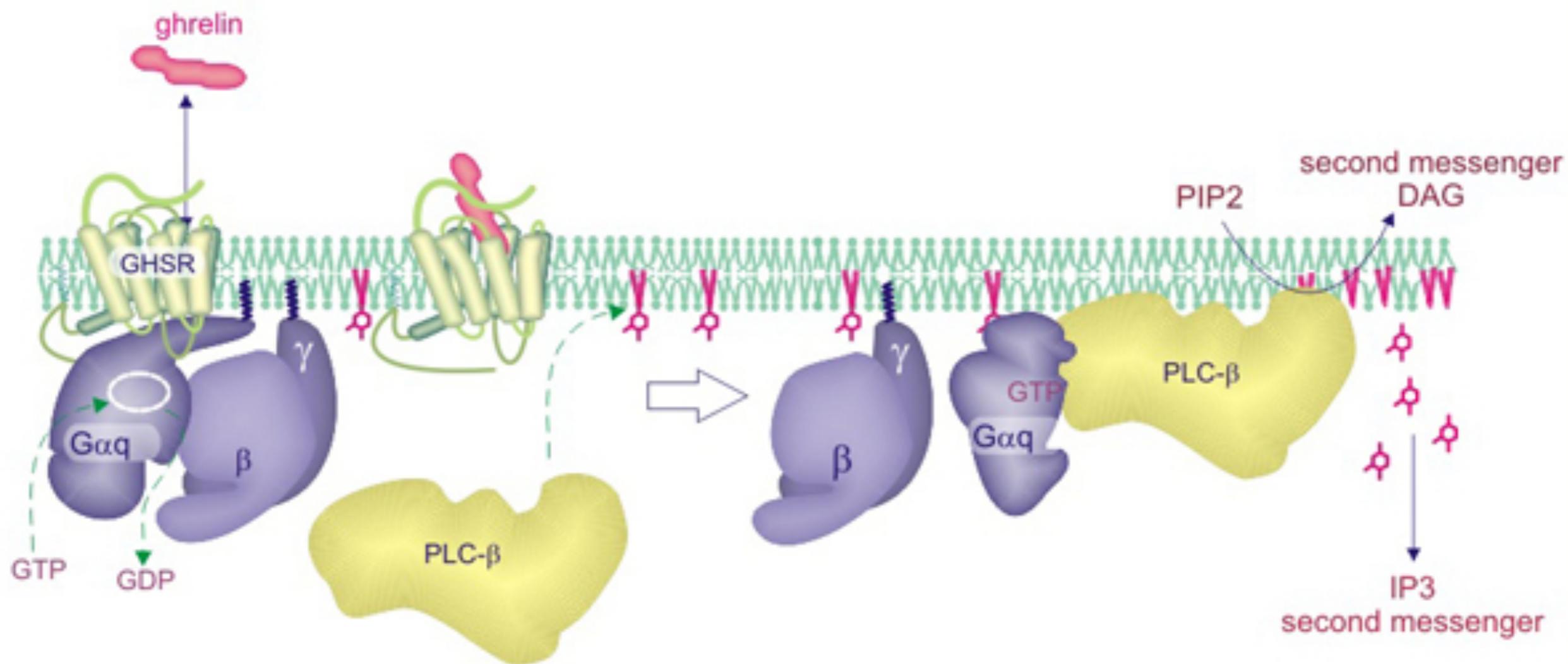
NUCLEO ARQUATO DELL' IPOPOTALAMO



# IL RECETTORE DELLA GRELINA

Scoperto durante la ricerca di ligandi endogeni del recettore dell'ormone della crescita GH, appartiene alla famiglia dei GPCR

È espresso nel SNC, dove stimola il rilascio di GH, e nel muscolo liscio vasale (dilatazione)



# GRELINA

Essenziale per il riconoscimento del recettore da parte della grelina è la octanoilazione post-traslazionale su un residuo di serina da parte dell'enzima ghrelin O-acyltransferase (GOAT), unico esempio di proteina per la quale è richiesto l'inserimento di un gruppo octanoilico per l'attività recettoriale



# GRELINA: effetti centrali e periferici

Blood-brain barrier

Effetti diretti nel SNC

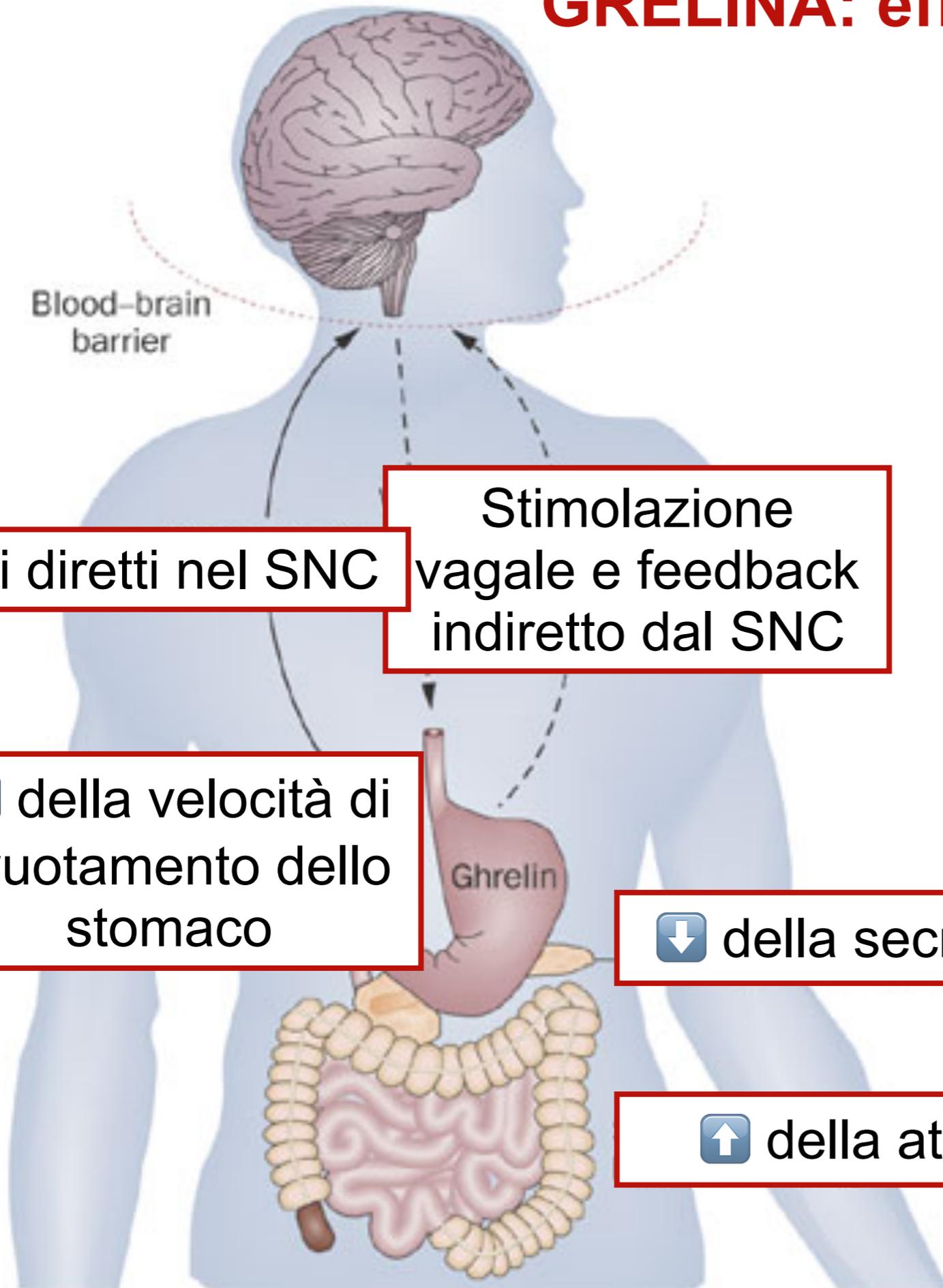
Stimolazione  
vagale e feedback  
indiretto dal SNC

↑ della velocità di  
svuotamento dello  
stomaco

↓ della secrezione di insulina

↑ della attività peristaltica

Ghrelin



# **GRELINA**

I livelli plasmatici di grelina presentano una correlazione inversa con il peso corporeo (maggiori i livelli di grelina, minore il peso corporeo)

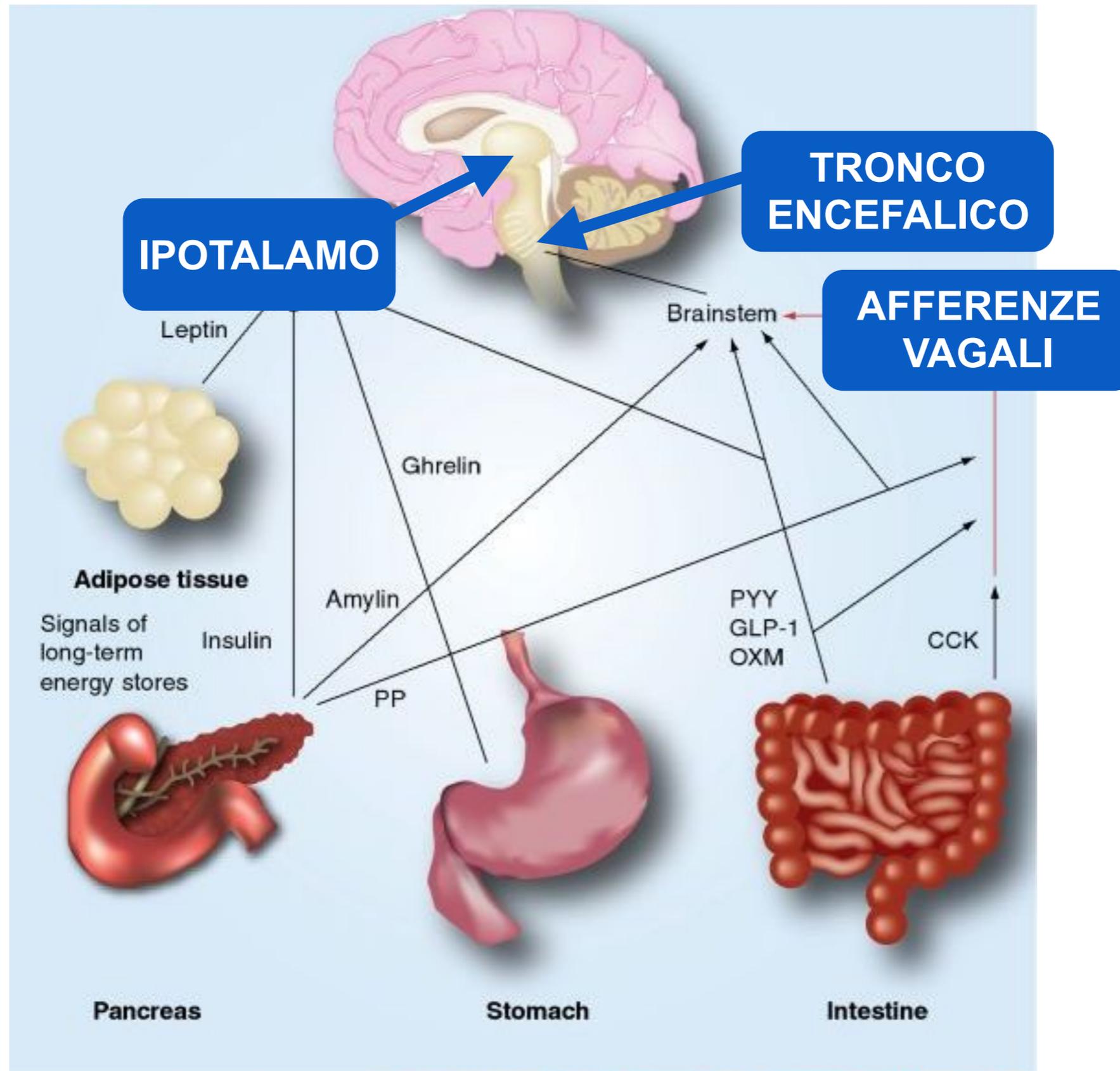
Negli obesi è stata osservata una minor riduzione post-prandiale dei livelli di grelina

In individui a dieta la perdita di peso correla con un aumento dei livelli di grelina, che potrebbe vanificare il tentativo di restrizione calorica (insuccesso delle diete?)

## **GRELINA: potenziale farmacologico**

In volontari normopeso, l'infusione continua di grelina aumenta l'apporto calorico del 28% e causa up-regulation dell'espressione di NPY e AgRP nel ARC  
Allo studio anche inibitori della GOAT

# FATTORI CIRCOLANTI CHE INFLUENZANO DIRETTAMENTE LA TRASMISSIONE NEURONALE NEL TRONCO ENCEFALICO E NELL'IPOTALAMO E LE AFFERENZE VAGALI



Peptidi di origine pancreatica:

**POLYPEPTIDE PANCREATICO (PP)**

**AMILINA**

# IL PP FA PARTE DEL SISTEMA NEUROPEPTIDE Y (NPY)

IL SISTEMA NPY è un sistema multirecettoriale/multiligando che nell'uomo comprende quattro recettori GPCR (Y1, Y2, Y4 e Y5) e tre agonisti (NPY, PYY, PP) che attivano questi recettori con differente affinità

Peptides	Amino acid sequence																																			
	1	5	10	15	20	25	30	35																												
pNPY	Y	P	S	K	P	D	N	P	G	E	D	A	P	A	E	D	L	A	R	Y	Y	S	A	L	R	H	Y	I	N	L	I	T	R	Q	R	Y
hPYY	Y	P	I	K	P	E	A	P	G	E	D	A	S	P	E	E	L	N	R	Y	Y	A	S	L	R	H	Y	L	N	L	V	T	R	Q	R	Y
hPP	A	P	L	E	P	V	Y	P	G	D	N	A	T	P	E	Q	M	A	Q	Y	A	A	D	L	R	R	Y	I	N	M	L	T	R	P	R	Y

Receptor	hY <sub>1</sub>	hY <sub>2</sub>	hY <sub>4</sub>	hY <sub>5</sub>
Amino acids number	384	381	375	445–455
Native ligand	NPY	NPY	PP	NPY
	PYY	PYY		PYY

Il PP agisce tramite i recettori Y4 espressi nell'area postrema (AP) del tronco cerebrale e nei ARC e NPV

# POLYPEPTIDE PANCREATICO (PP)

È secreto dalle cellule PP delle isole pancreatiche del Langerhans dopo ingestione di cibo per stimolazione vagale in proporzione alle calorie ingerite

Agisce principalmente a livello del tronco cerebrale e sul nervo vago e sui lo stomaco ed è un segnale di **sazietà**:

- riduce lo svuotamento gastrico
- promuove la soppressione dell'appetito
- aumenta la spesa energetica

## potenziale farmacologico

Nei volontari sani l'infusione di PP riduce l'appetito; l'effetto dura circa 24 ore

# AMILINA

L'amilina (islet amyloid polypeptide, IAPP) è un peptide di 37 AA rilasciato dalle cellule  $\beta$  del pancreas con l'insulina in rapporto molare 1:100 in seguito all'ingestione di cibo ed è un segnale di **sazietà**

L'amilina inibisce il rilascio di glucagone in sinergia con l'insulina e rallenta lo svuotamento gastrico, con conseguente riduzione dell'assunzione di cibo

L'amilina agisce tramite recettori espressi nel AP e nel NTS (non è stato identificato un recettore specifico dell'amilina e gli effetti sembrano mediati dal recettore della calcitonina)

## **potenziale farmacologico**

Un analogo stabile dell'amilina non amilogenico somministrabile per via sottocutanea, pramlintide, è approvato negli USA come terapia aggiuntiva all'insulina nel trattamento di DM1 e DM2 e determina perdita di peso

Peptidi di origine intestinale:

PEPTIDE YY

GLP-1

OSSINTOMODULINA

COLECISTOCHININA

# PEPTIDE TIROSINA TIROSINA (PYY)

Assieme al PP e NPY, PYY appartiene alla famiglia NPY

PYY è prodotto dalle cellule L intestinali (ileo terminale e colon) in proporzione alle calorie ingerite ed è un potente segnale di **sazietà**

L'effetto è dovuto all'attivazione dei recettori presinaptici Y2 nel ARC, con inibizione dei neuroni orexigeni

PYY stimola l'assorbimento intestinale di fluidi ed elettroliti, riduce la secrezione gastrica e intestinale e rallenta lo svuotamento gastrico

## **potenziale farmacologico**

In individui sani o obesi, l'infusione di PYY riduce l'appetito e l'assunzione di cibo fino al 35%

L'effetto avverso più comune è la nausea (passaggio da una piacevole sensazione di pienezza fino alla nausea)

# PEPTIDE GLUCAGONE-SIMILE 1 (GLP-1)

Secreto dalle cellule intestinali L assieme a PYY e ossintomodulina (OXM) in fase post-prandiale

Assieme a OXM e il peptide glucosio-dipendente insulinotropico (GIP) fa parte del sistema delle incretine che stimolano il rilascio post-prandiale di insulina

Gli effetti regolatori sono mediati sia da afferenze vagali, sia da un' azione diretta sul tronco cerebrale l'ipotalamo nel NPV. Alti livelli di recettori sono espressi nel ARC e PVN

## Potenziale farmacologico

Exenatide, agonista a lunga durata d'azione, è impiegato come terapia aggiuntiva nel DM2 e oltre a migliorare il controllo glicemico determina perdita di peso

## OSSINTOMODULINA (OXM)

Polipetide di 37 AA derivante dal preproglucagone e rilasciato dalle cellule L del colon in proporzione alle calorie ingerite, con un potente effetto anoressigeno

Gli effetti gastro-intestinali comprendono inibizione della secrezione gastrica, dello svuotamento gastrico e della secrezione esocrina pancreatico

Non sono stati individuati recettori specifici: gli effetti sembrano mediati dal recettore del GLP-1 verso cui ha affinità 50 volte inferiore rispetto al GLP-1

Rispetto al GLP-1, ha minor effetto incretinico ma uguale effetto nel ridurre l'apporto di cibo

# COLECISTOCHININA (CCK)

Peptide intestinale secreto dalle cellule I nel duodeno e nel digiuno, è stato il primo per il quale è stata dimostrata la capacità di regolare l'appetito, promuovendo attraverso il vago il termine anticipato del pasto

Agisce tramite recettori accoppiati a proteine G denominati CCK-A e CCK-B, di cui il CCK-A espresso a livello del piloro e nelle afferente vagali media la sensazione di sazietà

# TRATTAMENTO DELL'OBESITA'

## CAMBIAMENTO DELLO STILE DI VITA

Restrizione calorica

Cambiamento di dieta

Esercizio fisico

Effetti visibili dopo mesi

Raramente risultati a lungo termine

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'OBESITÀ

Intervento su circuiti neuronali coinvolti nella regolazione dell'assunzione del cibo e nella spesa energetica:

- sistema serotoninergico
- sistema adrenergico
- sistema dopaminergico

# sistema serotonergico

Coinvolto nell'indurre sazietà (satiety e satiation) tramite

- recettori 5-HT<sub>2c</sub> espressi sui neuroni POMC
- recettori 5-HT<sub>1b</sub> espressi sui neuroni NPY/AgRP con iperpolarizzazione e disinibizione dei neuroni POMC
- recettori 5-HT<sub>3</sub> espressi nel NTS

## *SIBUTRAMINA - FENFLURAMINA*

inibitori del trasporto vescicolare delle monoamine VMAT2 e dell'uptake di serotonina

Effetti avversi: ipertensione, valvulopatie, infarto del miocardio

Ritirati dal commercio (2010 - 1997)

## *LORCASERINA*

Agonista selettivo dei recettori 5-HT<sub>2c</sub> della serotonina (espressi nel SNC e non a livello cardiaco)

Introdotta nel 2012 (USA only)

Effetti avversi: sonnolenza, insonnia, mal di testa

# sistema noradrenergico

Coinvolto nella riduzione dell'assunzione di cibo tramite

- recettori alfa1- e beta-adrenergici espressi nel NPV dell'ipotalamo
- recettori beta3-adrenergici espressi negli adipociti

Composti simil-amfetaminici (aumentato rilascio di noradrenalina):

Fentermina - Dietilpropione - Fendimetrazina  
Introdotti dal 1959

Effetti avversi:  
ipertensione, dipendenza e abuso

## sistema dopaminergico

L'assunzione di cibo determina rilascio di dopamina nei circuiti della gratificazione

- la stimolazione dei recettori D1 striatali aumenta l'assunzione di cibo palatabile
- la stimolazione dei recettori D2 striatali riduce l'assunzione di cibo

Quindi la dopamina sembra più coinvolta nella regolazione del comportamento della ricerca e assunzione del cibo piuttosto che nella regolazione del peso corporeo

# TRATTAMENTO DELL'OBESITA'

## AGENTI CENTRALI

FENTERMINA (simpatico mimetica NA e DA) per trattamenti a breve termine

LIRAGLUTIDE incretino-mimetico (riduzione dell'appetito)

LORCASERINA Agonista selettivo dei recettori 5-HT<sub>2c</sub>

FENTERMINA + TOPIRAMATO anti-convulsivante (QNEXA)

Introdotta nel 2012 USA

Effetti avversi: sonnolenza, insonnia, mal di testa

BUPROPIONE (inibitore del reuptake di dopamina e noradrenalina) + NALTREXONE (antagonista dei recettori mu e kappa degli oppioidi) (CONTRAVE) con stimolazione dei neuroni POMC

# TRATTAMENTO DELL'OBESITA'

## AGENTI PERIFERICI

### ORLISTAT -CELISTAT

Legame irreversibile alle lipasi intestinali che idrolizzano i trigliceridi a FFA

Riduzione dei grassi assorbiti del 30%

Efficacia: riduzione di 3kg/anno

Effetti avversi: disturbi gastro-intestinali, urgenza alla defecazione

# **TRATTAMENTO DELL'OBESITA'**

## **FARMACI RITIRATI DAL COMMERCIO**

**RIMONABANT:** antagonista dei recettori CB1 degli endocannabinoidi

Effetti avversi: depressione, tendenze al suicidio: ritirato nel 2009

**TROGLITAZONE:** agonista dei recettori PPAR-gamma

Effetti avversi: necrosi epatica (ritirato?)

## **FARMACI IN FASE CLINICA DI STUDIO**

**EMPATIC:** bupropione (inibitore del reuptake di noradrenalina e dopamina) e zonisamide (anticonvulsivante)

Effetti avversi: nausea, insonnia, mal di testa, ansia

**TESOFENSINA:** inibitore del reuptake di noradrenalina, serotonina e dopamina

Effetti avversi: depressione, possibili effetti cardiovascolari

# TRATTAMENTO DELL'OBESITA' IN ITALIA

**ORLISTAT**

**Unico approvato dall'AIFA**

**Xenical: 120 mg x 3 volte/die**

**Alli (OTC): 60 mg**



# **TRATTAMENTO DELL'OBESITA' IN ITALIA**

## **OFF-LABEL**

**Fluoxetina - Sertralina (SSRI) ANTIDEPRESSIVI**

**Metformina IPOGLICEMIZZANTE ORALE**

**Bupropione ANTIDEPRESSIVO (inibire uptake NA e DA)**

**Topiramato - Zonisamide ANTICONVULSIVANTI**

**Exenatide INCRETINO-MIMETICO**

**Inibitori della DPP-IV IPOGLICEMIZZANTI ORALI**

# TRATTAMENTO DELL'OBESITA'

## TERAPIA CHIRURGICA

attualmente la più efficace

Effetti quasi immediati sui livelli di  
GLP-1 e sull'insulino-resistenza

Efficacia: perdita del 20-30% del  
peso

Effetti avversi: costosa, spesso  
irreversibile, 1% di mortalità

