

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**STRATEGIE TERAPEUTICHE NELL'OBESITÀ:
TRATTAMENTI FARMACOLOGICI, GESTIONE
NUTRIZIONALE E CHIRURGIA BARIATRICA**

RELATRICE: Chiar.ma Prof.ssa Rocchina Lucia Colucci

LAUREANDA: Francesca Bertoldo

Matricola: 1167237

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	1
Capitolo 1 - L'Obesità.....	3
Definizione e epidemiologia	3
Valutazione antropometrica dell'obesità	4
Body Mass Index (BMI)	4
Circonferenza del punto vita (waist circumference, WC).....	7
Waist to Hip Ratio	8
Plicometria	9
Altri metodi diagnostici.....	10
Meccanismi molecolari e ormonali regolatori dell'omeostasi energetica	12
Eziologia	15
Fattori comportamentali e sociali.....	15
Microbiota intestinale.....	17
Genetica	19
Patologie associate all'obesità.....	21
Insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2	21
Patologie cardiovascolari	23
Patologie epatiche	25
Patologie respiratorie	27
Cancro	29
Capitolo 2 - Terapia farmacologica	31
Farmaci approvati per il trattamento a breve termine dell'obesità	32
Anoressizzanti ad azione centrale	32
Farmaci approvati per il trattamento a lungo termine dell'obesità	37
Lorcaserina.....	37
Fentermina topiramato.....	38
Orlistat.....	40
Naltrexone/bupropione	41
Liraglutide	43
Strategie terapeutiche innovative.....	45
Beloranib.....	45
Capitolo 3 – Chirurgia bariatrica	49
Gestione nutrizionale pre e post-operatoria.....	50
Tecniche bariatriche	52
Interventi restrittivi meccanici.....	52
Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico	52
Gastrectomia verticale (sleeve gastrectomy)	53

Interventi malassorbitivi	54
Diversione biliopancreatica (BPD) secondo Scopinaro	54
Interventi misti	55
Bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB)	55
Conclusioni	58
Bibliografia	60
Sitografia	68

INTRODUZIONE

L'obesità è stata definita come malattia già dal 1940, ma attualmente rappresenta una vera e propria emergenza sanitaria a fronte del costante aumento della sua prevalenza a livello mondiale. L'origine del fenomeno è multifattoriale ma le cause fondamentali dell'obesità sono gli stili di vita sedentari e le diete ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto energetico, entrambi risultanti dai profondi cambiamenti in atto nella società e nei modelli comportamentali delle comunità come conseguenza dell'aumento dell'urbanizzazione e dell'industrializzazione. Tuttavia, a causa della complessa etiopatogenesi attualmente non esiste una strategia terapeutica monodirezionale efficace, specialmente nel lungo termine. Molteplici strategie sono utilizzate per il trattamento dell'obesità, in relazione alla gravità del quadro clinico e alla presenza di comorbidità associate. Infatti, l'obesità rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie croniche, tra cui diabete mellito non insulino-dipendente, malattie cardiovascolari, patologie associate al fegato, osteoartrite, diversi tipi di neoplasie e malattie polmonari, inclusa l'apnea notturna. Il primo intervento si basa sulla correzione dello stile di vita, sottoponendo il paziente ad una dieta ipocalorica bilanciata personalizzata ed allo svolgimento regolare di attività fisica, entrambi fattori utili sia per la prevenzione che per il trattamento dell'obesità. Tuttavia, le modifiche comportamentali richiedono autodisciplina e perseveranza per garantire il mantenimento a lungo termine della perdita di peso ottenuta inizialmente. Una gestione efficace dello stile di vita dell'obesità deriva da una collaborazione tra un paziente altamente motivato e un *team* multidisciplinare di professionisti sanitari con inclusione di medici, psicologi, fisioterapisti e dietisti, a seconda delle esigenze del paziente. Qualora tale strategia risultasse fallimentare nel mantenimento del calo ponderale di peso, si ricorre alla terapia farmacologica. La miglior conoscenza dei meccanismi neuroormonali coinvolti nel controllo dell'appetito ha offerto nuovi target terapeutici portando, negli ultimi anni, allo sviluppo di farmaci innovativi per la terapia

dell'obesità, tra cui il beloranib. Allo stesso tempo, la complessità di tali meccanismi rende limitata l'efficacia delle monoterapie per il trattamento dell'obesità. Per tale motivo recentemente sono state approvate dalla FDA politerapie, ossia associazioni di farmaci in grado di agire simultaneamente su più targets biologici che potrebbero quindi risultare più efficaci nel determinare una sostenuta perdita di peso. Il trattamento attualmente più efficace nel lungo termine per la cura di pazienti con obesità severa è rappresentato dalla chirurgia bariatrica. Quest'ultima comporta diversi benefici, tra cui una sostenuta perdita di peso, la remissione di molte comorbidità associate all'obesità oltre ad un netto miglioramento della qualità della vita. Anche in questo campo è fondamentale l'assistenza del paziente da parte di un *team* multidisciplinare di professionisti sia in fase pre che post-operatoria. In seguito all'intervento è necessario seguire le indicazioni dietologiche fornite dal medico nutrizionista al fine di seguire una dieta equilibrata tale da prevenire carenze nutrizionali e salvaguardare il tessuto muscolare. Indipendentemente dal trattamento adottato, per mantenere il calo di peso raggiunto inizialmente è necessario effettuare cambiamenti permanenti della qualità della dieta, dell'apporto energetico e dell'attività fisica.

Capitolo 1 - L'Obesità

Definizione e epidemiologia

L'obesità è una malattia cronica multifattoriale definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come un accumulo anomalo o eccessivo di adipe tale da compromettere lo stato di salute, in genere dovuto ad un surplus calorico non compensato da un'attività volontaria.

La prevalenza mondiale dell'obesità è quasi triplicata dal 1975, raggiungendo proporzioni pandemiche, principalmente a causa dell'adozione di uno stile di vita progressivamente più sedentario e del consumo di diete meno sane (Boutari & Mantzoros, 2022). Dal Rapporto sull'obesità pubblicato il 3 maggio 2022 dall'Ufficio regionale europeo dell'OMS è emerso che il 59% degli adulti europei e quasi 1 bambino su 3 (29% dei maschi e 27% delle femmine) è in sovrappeso o è obeso. Sovrappeso e obesità rientrano tra le principali cause di morte e disabilità in Europa, causando più di 1,2 milioni di decessi ogni anno (*WHO European Regional Obesity Report 2022*, 2022). L'Italia ha predisposto diversi sistemi di sorveglianza di Sanità Pubblica volti a monitorare gli stili di vita e i fattori di rischio associati all'insorgenza di patologie croniche non trasmissibili e alle relative complicanze. Questi sistemi sono riconosciuti sia livello nazionale che internazionale, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità e ciascuno di essi si riferisce ad una specifica fascia di età:

- OKkio alla SALUTE (bambini di 8-9 anni);
- HBSC (adolescenti 11-15 anni);
- PASSI (adulti 18-69 anni);
- PASSI d'Argento (adulti >65 anni).

È stata dimostrata anche una forte correlazione tra la pandemia dell'obesità e la pandemia COVID-19, infatti è stato osservato che le persone con obesità hanno un aumentato rischio di complicanze gravi, ospedalizzazione, incubazione e mortalità nel caso di infezione da SARS-CoV-2 (Boutari & Mantzoros, 2022). Ciò non sorprende dato che l'obesità provoca un aumento del lavoro respiratorio inducendo resistenza delle vie

aeree, diminuisce il volume di riserva espiratorio (VRE) e la compliance polmonare (Boutari & Mantzoros, 2022). Inoltre, l'obesità impedisce l'escursione diaframmatica nei pazienti supini compromettendo la ventilazione. In aggiunta, l'obesità è caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico di basso grado a causa degli aumentati livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie e SARS-CoV-2 sfrutta la compromissione dello stato immunitario per esacerbare ulteriormente l'infiammazione e causare complicanze (Boutari & Mantzoros, 2022).

Valutazione antropometrica dell'obesità

L'antropometria è stata definita dall'Organizzazione Mondiale della sanità nel 1995 come *“un metodo semplice, economico e non invasivo, per determinare le dimensioni, le proporzioni e la composizione corporea (stato nutrizionale). Quest'ultimo, ad ogni età riflette sostanzialmente lo stato generale di salute e di benessere di individui e di popolazioni”*.

Grazie alla disponibilità di valori di riferimento è una delle tecniche più utilizzate sia per valutare la composizione corporea sia in epidemiologia, consentendo l'analisi dei dati su larga scala (WHO, 1995).

Body Mass Index (BMI)

Come strumento di screening per diagnosi clinica dell'obesità ci si avvale del *Body Mass Index (BMI)*, una misura antropometrica che si ottiene dividendo il peso espresso in kg per il quadrato dell'altezza espressa in metri, il quale fornisce una stima indiretta del grasso corporeo. Il BMI è stato utilizzato come indice statistico dall'OMS per creare una tabella di riferimento che riporta la classificazione degli individui in base al rapporto peso e altezza (tab.1).

Classificazione	BMI (kg/m ²)	
	Cut-off principali	Cut-off aggiuntivi
Sottopeso	< 18.50	< 18.50
Sottopeso severo	< 16.00	< 16.00
Sottopeso moderato	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Sottopeso lieve	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normopeso	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Sovrappeso	≥ 25.00	≥ 25.00
Pre-obesità	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obeso	≥ 30.00	≥ 30.00
Obeso classe I (lieve)	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obeso classe II (moderata)	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obeso classe III (severa)	≥ 40.00	≥ 40.00

Tabella 1 Classificazione dell'OMS in base al BMI degli adulti sottopeso, sovrappeso e obesi valida per entrambi i sessi (adattata da WHO 1995, WHO 2000, WHO 2004).

Tuttavia, il BMI rappresenta una misura surrogata dell'accumulo di grasso corporeo, poiché presenta diverse limitazioni. Esso infatti non fornisce indicazioni sulla reale localizzazione del grasso corporeo, quindi non può essere utilizzato come indicatore dell'adiposità sottocutanea e viscerale (Owens et al., 1998); non differenzia qualitativamente la massa grassa dalla massa magra (muscolo) e di conseguenza un atleta professionista può avere il medesimo BMI di una persona sedentaria pur avendo una maggiore massa muscolare e minor massa grassa (Jonnalagadda et al., 2004).

Inoltre, i valori di BMI sono discrepanti in relazione alle diverse etnie: i soggetti di origine asiatica hanno una percentuale di massa grassa superiore ai soggetti caucasici a parità di BMI. Proprio per tale motivo l'OMS ha ritenuto necessario aggiungere nella suddetta classificazione dei *cut-off* aggiuntivi, ossia i valori soglia di riferimento per la popolazione non caucasica (Consultation, 2004).

Il BMI varia notevolmente durante l'infanzia e l'adolescenza; pertanto, deve sempre essere riferito alle curve percentili specifiche per età e sesso (Cacciari et al., 2006).

Secondo un articolo pubblicato il 2 dicembre del 2010 nel “*The New England Journal of Medicine*” comprensivo dall’analisi di 19 studi prospettici che in totale includevano 1,46 milioni di adulti bianchi caucasici di età compresa tra i 19 e gli 84 anni, esiste una correlazione tra BMI e mortalità per tutte le cause (fig.1) (Berrington de Gonzalez et al., 2010). Si è visto che il tasso di mortalità minore si è ottenuto con soggetti aventi un BMI compreso nell’intervallo 20,0 - 25,0 kg/m². In entrambi i sessi, al di sotto del valore minimo dell’intervallo (20,0), il rischio di morte è notevolmente alto denotando quindi che anche il sottopeso è associato ad un aumento della mortalità. Il rischio di mortalità poi subisce un decremento all’aumentare del BMI, fino al raggiungimento del limite massimo dell’intervallo (25,0), oltre il quale si denota un incremento esponenziale del rischio stesso (Berrington de Gonzalez et al., 2010).

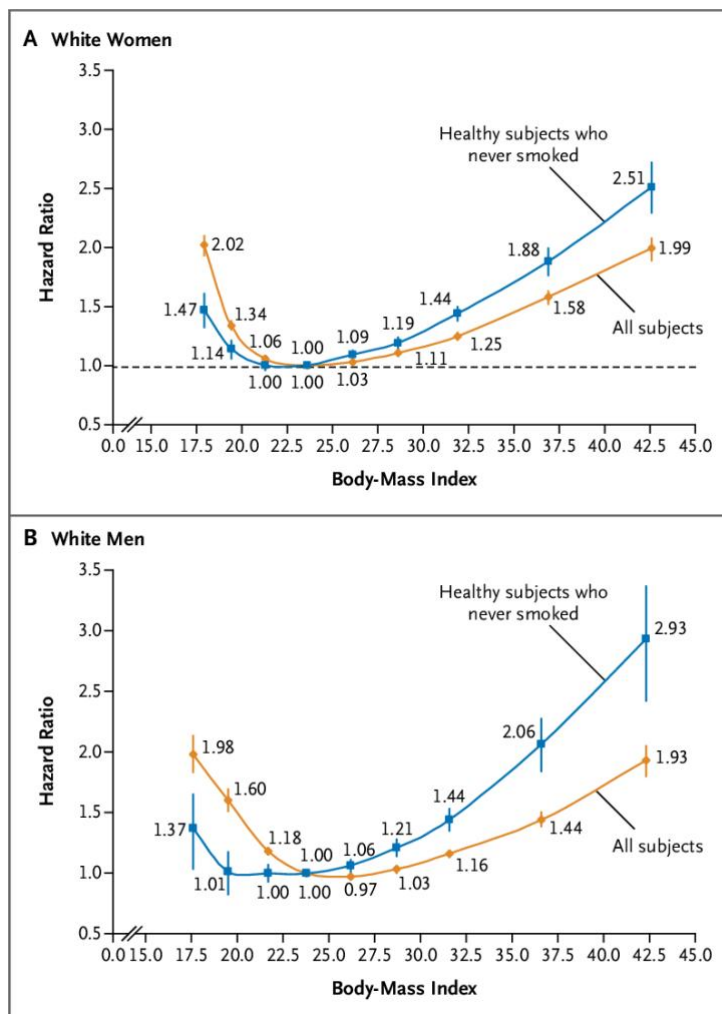


Figura 1 BMI e rischio di mortalità per tutte le cause (Berrington de Gonzalez et al., 2010).

Circonferenza del punto vita (waist circumference, WC)

Per misurare esattamente la circonferenza della vita l'esaminatore posiziona il metro flessibile e anelastico aderente al girovita del soggetto in posizione ortostatica, tra l'ultima costola e l'estremità superiore della cresta iliaca, punto individuato mediante palpazione ("Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health," 1998).

Il valore ottenuto è espressione della quantità di tessuto adiposo a livello addominale. In particolare, un valore di:

- WC >102 cm negli uomini;
- WC >88 cm nelle donne;

si traduce in un aumentato rischio relativo di sviluppare patologie croniche quali diabete mellito di tipo 2, dislipidemie, ipertensione e disordini cardiovascolari (Kuriyan, 2018). L'associazione della circonferenza della vita all'indice di massa corporea (tab.2) è un marcatore del rischio di salute più forte rispetto al solo BMI.

	BMI	Classe di obesità	Rischio Relativo (diabete di tipo 2, ipertensione, malattia coronarica)	
	Kg/m ²		Circonferenza Vita	
			Uomini ≤ 102 cm	> 102 cm
			Donne ≤ 88cm	> 88 cm
Sottopeso	< 18,5			
Normopeso	18,5 – 24,9			Aumentato
Sovrappeso	25 – 29,9		Aumentato	Alto
Obesità	30 – 34,9	I	Alto	Molto alto
	35 – 39,99	II	Molto alto	Molto alto
	≥ 40	III	Estremamente alto	Estremamente alto

Tabella 2 Classificazione del sovrappeso e dell'obesità nella popolazione caucasica in relazione al BMI, WC e i relativi rischi associati ("Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health," 1998).

Inoltre, si può notare che internamente a ciascun intervallo di BMI, elevati valori della circonferenza della vita portano ad un aumento del rischio relativo rispetto ai soggetti aventi una circonferenza della vita rientrante nel range della normalità (Janssen et al., 2002).

Waist to Hip Ratio

Il *Waist to Hip Ratio* è un parametro che deriva dal rapporto tra la circonferenza della vita (WC) e la circonferenza dei fianchi (*hip circumference*, HC), quest'ultima misurata in corrispondenza della circonferenza massima del gluteo (Bedogni et al., 2001). Grazie al valore di tale rapporto è possibile valutare la distribuzione corporea dell'adipe (fig.2) distinguendo così tre tipi diversi di obesità (tab.3):

- ginoide (periferica): caratterizzata da un accumulo di tessuto adiposo sottocutaneo prevalentemente in corrispondenza dell'area gluteo-femorale e nel basso ventre. Ad essa è associato un maggior rischio di stasi venosa e linfatica (Neri et al., 2013);
- androide (centripeta): si distingue per una predisposizione ad un accumulo di adipe in prevalenza nella zona viscerale e nelle aree superiori del tronco. L'accumulo di tessuto adiposo viscerale, metabolicamente più attivo rispetto al grasso sottocutaneo, è correlato ad un maggior rischio di sviluppare comorbidità quali insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2, ipertensione e patologie cardiovascolari (Koenen et al., 2021);
- mista: in cui si ha una distribuzione uniforme del grasso corporeo sia a livello del tronco che degli arti inferiori, senza mostrare un accumulo preponderante in una determinata zona (Neri et al., 2013).

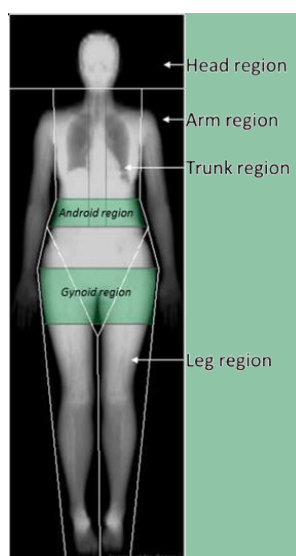


Figura 2 Distribuzione della massa grassa in androide e ginoide tramite DEXA (<https://dapa-toolkit.mrc.ac.uk/anthropometry/objective-methods/whole-body-dexa-scan>).

Uomini	Ginoidi	< 0,94
	Misto	0,95 - 0,99
	Androidi	> 1,0
Donne	Ginoidi	< 0,78
	Misto	0,79 - 0,84
	Androidi	> 0,85

Tabella 3 Valori di riferimento del rapporto vita/fianchi (WHR) in uomini e donne nell'obesità ginoide, mista o androide (Neri et al., 2013).

Plicometria

La plicometria (fig.3) è un metodo non invasivo che consiste nella misurazione dello spessore delle pliche, formate da un doppio strato cutaneo e dal tessuto adiposo frapposto. Lo spessore misurato viene utilizzato per stimare la percentuale di massa grassa attraverso diverse equazioni di regressione. Lo strumento utilizzato per la rilevazione è il plicometro, costituito da due pinze e una molla calibrata in modo tale che venga esercitata una pressione standard di 10 g/mm². Un discostamento da tale valore comporterebbe una variazione della compressione della plica con conseguente errore di valutazione (Bedogni et al., 2001).



Figura 3 Metodo di misurazione delle pliche cutanee con il plicometro (Bedogni et al., 2001).

La misurazione dello spessore delle pliche in diverse zone corporee fornisce un'indicazione sulla distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo di un individuo (Bedogni et al., 2001). Lo spessore delle pliche cutanee viene rilevato in specifici distretti corporei, i cosiddetti punti di repere, illustrati nella tabella sottostante.

Tronco	Sottoscapolare Medio-ascellare Pettorale Addominale Soprailiaca
Arti superiori	Bicipite Tricipite Avambraccio
Arti inferiori	Coscia Soprapatellare Polpaccio mediale

Tabella 4 Punti di repere di misurazione delle pliche cutanee (Bedogni et al., 2001).

Altri metodi diagnostici

Metodi più accurati per la diagnosi dell'obesità, si basano sulla valutazione corporea mediante indagini strumentali.

La Bioimpedenziometria (BIA)

La BIA una tecnica che si basa sull'utilizzo di un impedenziometro che misura la resistenza (impedenza) che il corpo oppone al passaggio di corrente alternata a bassa tensione iniettata per via transcutanea, attraverso due coppie di elettrodi posizionati in specifiche aree del corpo:

- la prima coppia viene posizionata sul dorso della mano. L'elettrodo iniettore viene posto a livello dell'articolazione metacarpo-falangea del terzo dito della mano, mentre quello sensore, sull'articolazione radio-ulnare;
- la seconda coppia di elettrodi viene invece posizionata sul dorso del piede omolaterale ponendo l'elettrodo iniettore sull'articolazione metatarso-falangea del terzo dito, mentre quello sensore a livello dell'articolazione tibio-tarsica.

Tale tecnica si basa sull'assunto elettrofisiologico secondo il quale la capacità di un corpo di condurre corrente dipende dalla presenza di elettroliti nei fluidi biologici. La BIA permette non solo di rilevare l'acqua corporea totale ma anche di ottenere una stima della composizione corporea, in quanto permette la rilevazione della massa magra dato il suo

elevato contenuto in acqua ed elettroliti, dalla quale poi è possibile calcolare la massa grassa (Neri et al., 2013).

L'Assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA)

La DEXA è una tecnica inizialmente utilizzata per la rilevazione diretta della densità minerale ossea e successivamente impiegata per l'analisi della massa grassa e della massa magra nei diversi distretti corporei. Tale tecnica sfrutta l'attenuazione subita da due raggi X a due diversi livelli energetici (40 kV e 70 kV) (Messina et al., 2020). In primo luogo, il principio dell'attenuazione dei raggi X si basa sul fatto che maggiore è l'energia del fotone, minore è l'attenuazione. Pertanto, i raggi X con energia inferiore saranno più attenuati dai tessuti, con un minor numero di fotoni che li attraversano. Inoltre, poiché l'attenuazione è funzione dello spessore, della densità e della composizione chimica del tessuto, i tessuti ad alta densità (ossa) attenuano i raggi X più dei tessuti a bassa densità (tessuti molli) (Messina et al., 2020).

La Tomografia Computerizzata (TC)

Questa tecnica utilizza i raggi X per ottenere un'immagine tridimensionale ad alta risoluzione dei vari distretti corporei e consente la quantificazione della massa lipidica, sia viscerale che sottocutanea (Kuriyan, 2018).

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

La risonanza magnetica sfrutta i cambiamenti energetici degli atomi di idrogeno dei tessuti dopo averli eccitati con un fascio di onde elettromagnetiche nel campo delle radiofrequenze. Cessata l'applicazione dell'impulso, i nuclei degli atomi di idrogeno ritornano allo stato energetico iniziale. La differenza di energia tra i due stati viene trasformata poi in immagine da un apposito software (Kuriyan, 2018).

Meccanismi molecolari e ormonali regolatori dell'omeostasi energetica

La regolazione del bilancio energetico deriva dall'integrazione a livello ipotalamico di segnali provenienti da vari organi e tessuti, in particolare:

- dall'intestino attraverso ormoni quali la grelina, il peptide YY₃₋₃₆, la colecistochinina (CCK), il *glucagon-like peptide 1* (GLP-1);
- dal pancreas tramite l'insulina;
- dal tessuto adiposo attraverso le adipochine quali la leptina e l'adiponectina.

Uno dei principali segnali che funge da monitor del bilancio energetico è la leptina, un polipeptide secreto dagli adipociti in quantità direttamente proporzionale all'accumulo di trigliceridi nel tessuto adiposo (Baldini & Phelan, 2019). Uno dei principali bersagli della leptina nell'ipotalamo è il nucleo arcuato, il quale è costituito da due gruppi di neuroni che svolgono funzioni opposte: un gruppo secerne due peptidi oressigeni, il neuropeptide Y (NPY) e il peptide correlato all'agouti (AgRP), mentre l'altro produce la pro-opiomelanocortina (POMC) e il trascritto legato alla cocaina e alle amfetamine (CART), con proprietà anoressigene (Baldini & Phelan, 2019). Dalla scissione proteolitica della POMC, ad opera degli enzimi pro-mormone convertasi 1 e 2 (PC1 e PC2), si originano diversi ormoni peptidici quali, l'ormone stimolante gli α -melanociti (α -MSH), la β -endorfina e l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) (Baldini & Phelan, 2019). Il legame di α -MSH con il recettore della melanocortina-4 (MCR4) provoca la soppressione dell'appetito, mentre quello con AgRP produce segnali oressigeni. La leptina, legandosi al suo recettore (LEPR), sopprime l'assunzione di cibo e aumenta il dispendio energetico, regolando positivamente il sottoinsieme di neuroni che esprimono POMC e CART e inibendo quelli che esprimono NPY e AgRP (Baldini & Phelan, 2019). Un'altra adipochina secreta dagli adipociti, è l'adiponectina (ApN), un peptide che legandosi ai recettori AdipoR1 e AdipoR2, regola il metabolismo glucidico e lipidico e la sensibilità all'insulina grazie ai suoi effetti antinfiammatori, antifibrotici e antiossidanti (Nguyen, 2020).

A differenza di altre adipochine, l'ApN ha una relazione inversa con l'obesità, infatti è stato dimostrato che la perdita di peso, inclusa una riduzione del grasso corporeo, è accompagnata da un aumento dei livelli di ApN circolante (Nguyen, 2020). Anche il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), appartenente alla famiglia delle neurotropine, è un mediatore dell'omeostasi energetica. In particolare, legandosi al recettore della tropomiosina chinasi B (TrkB) media un effetto anoressigeno mentre, il legame al recettore della neurotrofina p75 (p75NTR) sembra promuovere l'aumento di peso in individui alimentati con una dieta ricca di grassi e il consumo di cibo dopo un digiuno (Podyma et al., 2021). Oltre alla leptina e all'adiponectina, vi sono diversi ormoni coinvolti nella regolazione del metabolismo energetico. Due peptidi importanti per il controllo dell'assunzione di cibo a breve termine sono la grelina, secreta nello stomaco e il peptide YY₃₋₃₆, secreto nell'ileo e nel colon. La secrezione di grelina da parte dello stomaco dipende in gran parte dallo stato nutrizionale, infatti, si verifica un innalzamento preprandiale dei livelli sierici di grelina e una loro diminuzione postprandiale agendo come segnale della fame inducendo l'inizio del pasto attraverso il legame al recettore secretagogo dell'ormone della crescita (GHS-R) (Peris-Sampedro et al., 2021).

Il peptide YY₃₋₃₆ esercita un effetto anoressigeno agendo come agonista del recettore Y2 (Y2R) situato nei neuroni NYP/AgRP del nucleo arcuato, inibendo il rilascio di NYP e riducendo così la stimolazione dell'appetito (Jones et al., 2019).

Un effetto anoressigeno è mediato anche dalla colecistochinina (CCK), un ormone secreto dalle cellule enteroendocrine duodenali in seguito all'assunzione di un pasto. La soppressione dell'appetito è indotta dal legame della colecistochinina al recettore della colecistochinina di tipo 1 (CCK1R) che comporta l'attivazione dell'afferenza vagale fornendo così un feedback post-ingestivo al romboencefalo (Woods et al., 2006).

Il GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) è un peptide secreto dalle cellule L enteroendocrine dell'intestino, principalmente nell'ileo distale e nel colon prossimale, in risposta alla presenza di nutrienti nel lume intestinale e in

una sottopopolazione di neuroni del nucleo del tratto solitario (NTS) nel sistema nervoso centrale (Kabahizi et al., 2022). Esso esercita un'azione insulinotropica legandosi al GLP-1R delle cellule β -pancreatiche e ritarda lo svuotamento gastrico aumentando il senso di sazietà postprandiale (Kabahizi et al., 2022). Oltre a tali effetti endocrino-metabolici, il GLP-1 è in grado di inibire l'appetito e ridurre l'assunzione di cibo. Infatti, diversi studi hanno dimostrato che la somministrazione centrale di GLP-1 riduce l'appetito e il consumo di cibo sia nei roditori che nell'uomo anche antagonizzando l'effetto oressigeno di NPY (Flint et al., 1998; Turton et al., 1996).

L'insulina è un ormone peptidico secreto dalle cellule β delle isole di Langerhans nel pancreas, i cui recettori (IRS) sono ampiamente espressi nell'ippocampo, nella corteccia cerebrale e nell'ipotalamo in particolare nel nucleo arcuato (Loh et al., 2017). L'insulina prodotta attraversa la barriera ematoencefalica e si lega ai recettori localizzati a livello centrale. L'effetto anoressigeno (Loh et al., 2017) promosso dall'insulina è dovuto:

- all'inibizione di AgRP e NPY, entrambi oressigeni, con conseguente diminuzione dell'assunzione di cibo;
- alla stimolazione di POMC, con conseguente aumento dei livelli di ormone stimolante gli α -melanociti (α -MSH), che sopprime l'appetito e aumenta il dispendio energetico, attraverso il legame con i recettori della melanocortina-4 (MC4R).

La delezione cerebrale del recettore dell'insulina nei topi porta a obesità, iperfagia e insulino-resistenza sistemica accertando l'influenza della segnalazione cerebrale dell'insulina nella regolazione dell'omeostasi metabolica (Lee et al., 2016). Inoltre, la somministrazione intracerebroventricolare o intranasale di insulina o di mimetici dell'insulina ha comportato la diminuzione dell'appetito e del peso corporeo sia nei roditori che nell'uomo (Loh et al., 2017).

Eziologia

L'obesità è il risultato di un'interazione eterogena di fattori ambientali, endocrino-metabolici, comportamentali e genetici che mediano fisiologicamente l'introito calorico e il dispendio energetico.

Fattori comportamentali e sociali

Un primo determinante dell'obesità è sicuramente il bilancio energetico positivo protratto nel tempo associato ad uno stile di vita sedentario che comporta una diminuzione del dispendio energetico (Lin & Li, 2021).

L'evoluzione tecnologica nei paesi sviluppati ha sicuramente giocato un ruolo fondamentale nell'incremento della prevalenza dell'obesità. Infatti, l'automazione dei processi produttivi in ambito lavorativo, l'introduzione degli elettrodomestici nell'ambiente domestico, l'utilizzo di mezzi di trasporto motorizzati, hanno determinato una diminuzione del dispendio energetico (Robinson et al., 2017). Nei bambini e negli adolescenti è stato dimostrato che l'esposizione ai media (televisione, computer, videogiochi e *smartphone*) comporta un aumentato rischio di obesità dovuto ad un aumentato consumo alimentare durante la visualizzazione, all'influenza negli acquisti da parte del *marketing* alimentare riguardo cibi scarsi in nutrienti e ad alta densità calorica e ad una ridotta durata del sonno (Robinson et al., 2017). La disponibilità sul mercato di alimenti molto densi di energia e altamente gratificanti (es. *fast food*) ad un prezzo minore rispetto agli alimenti meno calorici (es. verdure), ne ha incentivato il consumo in accordo con la prima legge della domanda (Finkelstein et al., 2005). La gratificazione associata al consumo di alimenti ad elevato contenuto glucidico e lipidico è causata dall'aumentata attività dopaminergica nei centri di ricompensa cerebrali rappresentati nella figura sottostante (Singh, 2014).

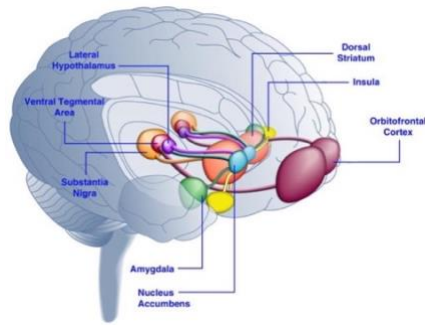


Figura 4 Centri di ricompensa cerebrali (Kenny, 2011).

Il soggetto sarà poi indotto a mangiare ripetutamente quell'alimento per riprovare quella stessa sensazione gratificante. In aggiunta, questi alimenti appetibili vengono dati in porzioni abbondanti, contribuendo all'aumento dell'introito calorico giornaliero (Wright & Aronne, 2012). La ripetuta attivazione del circuito dopaminergico come segnale di ricompensa in risposta all'assunzione di cibi altamente appetibili può portare ad un ridotto feedback inibitorio adibito alla segnalazione del senso di sazietà (Volkow et al., 2013). Inoltre, questo tipo di alimenti, attiva le stesse aree cerebrali coinvolte nella tossicodipendenza da droghe d'abuso come cocaina ed eroina (fig.5) (Lin & Li, 2021). Di conseguenza l'individuo può incorrere in un'assunzione compulsiva di grandi quantità dei suddetti alimenti non giustificati da un adeguato fabbisogno omeostatico, fenomeno che porta allo sviluppo della cosiddetta "dipendenza da cibo" (Volkow et al., 2013).

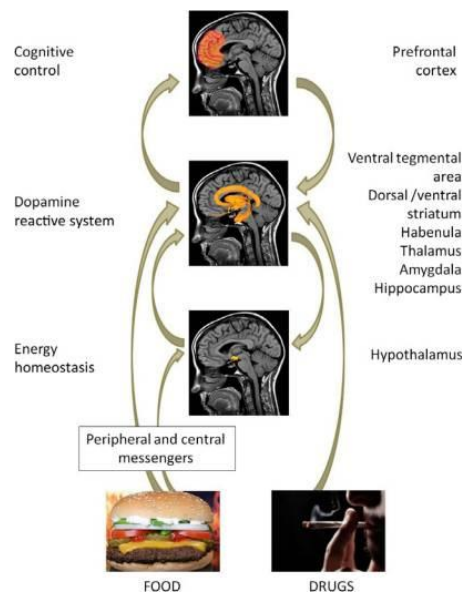


Figura 5 Rappresentazione dei meccanismi centrali e periferici che influiscono sull'assunzione di cibo e di droghe d'abuso (Volkow et al., 2013).

Microbiota intestinale

Nell'obesità, come in altri disordini metabolici, la composizione del microbiota intestinale risulta essere alterata, con specie batteriche diverse in confronto a quelle presentate nei soggetti normopeso (Tokarek et al., 2021). I batteri che normalmente costituiscono il microbiota intestinale appartengono a quattro *phyla* (o filotipi), tra cui:

- *Firmicutes*
- *Bacteroidetes*
- *Actinobacteria*
- *Proteobacteria*

inoltre, sono presenti diversi virus, funghi e protozoi.

La composizione microbica varia lungo tutto il tratto gastrointestinale (tab.5) (Tokarek et al., 2021).

Regione intestinale	Generi di prevalenza
Digiuno	<i>Streptococcus</i>
Ileo e cieco	<i>Bacillus</i> (phylum Firmicutes) Filotipi: - <i>Actinobacteria</i> - <i>Bacteroidetes</i> - <i>Lachnospiraceae</i>
Colon	<i>Clostridium</i> <i>Bacteroides</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enerococcus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>

Tabella 5 Composizione microbica del tratto intestinale (Tokarek et al., 2021).

Tra le funzioni svolte dal microbiota intestinale vi è quella di garantire un corretto equilibrio metabolico, fattore coinvolto nella patogenesi dell'obesità. I batteri intestinali garantiscono la fermentazione di polisaccaridi e oligosaccaridi non digeribili dall'uomo producendo, come prodotto finale del metabolismo, acidi grassi a catena corta (SCFA) tra cui acido butirrico, acetico, propionico, che fungono da substrati per la lipogenesi epatica *de novo* (fig.6) (Gomes et al., 2018).

Gli SCFA sono anche ligandi endogeni dei recettori accoppiati a proteine G, GPR41 e GPR43, espressi nel tessuto adiposo, nell'epitelio intestinale e sulla superficie di cellule immunocompetenti (Gomes et al., 2018).

Questi due recettori sono coinvolti nella regolazione del metabolismo energetico. Più precisamente, il legame al GPR41 stimola la secrezione di leptina negli adipociti, mentre l'attivazione del GPR43 promuove l'adipogenesi (Gomes et al., 2018). In aggiunta, un'espressione ridotta del fattore adiposo indotto dal digiuno (FIAF), che inibisce l'attività della lipoproteina lipasi (LPL) addetta all'idrolisi dei triacilgliceroli associati alle lipoproteine a bassissima densità (VLDL), comporta un maggior accumulo di trigliceridi negli adipociti (fig.6) (Tokarek et al., 2021).

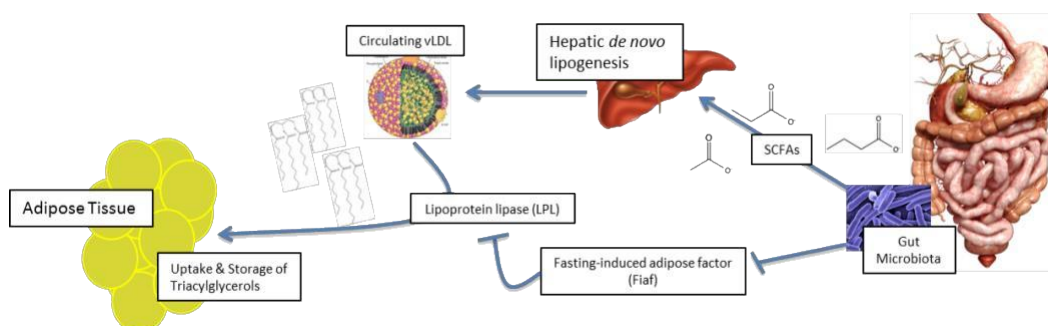


Figura 6 Meccanismi attraverso i quali il microbiota regola l'accumulo di lipidi (www.sites.tufts.edu/absorption/regulation-of-fat-storage/).

Uno studio ha dimostrato che alimentando i topi con una dieta ad alto tenore lipidico per 4 settimane, ha causato l'espressione del fenotipo obeso con un cambiamento della composizione del microbiota intestinale e un aumento di 2-3 volte dei livelli plasmatici di lipopolisaccaridi (LPS), con sviluppo di endotossiemia metabolica (Cani et al., 2007). Il legame dei lipopolisaccaridi al complesso recettoriale CD14-TLR4 attiva il fattore nucleare delle cellule B attivate (NFκB), il quale promuove la trascrizione di citochine proinfiammatorie aggravando l'infiammazione tissutale e l'insulino-resistenza (Ciesielska et al., 2021).

Genetica

Dal punto di vista genetico l'obesità è classificata in obesità monogenica, sindromica e poligenica, quest'ultima causata dal contributo cumulativo di un gran numero di geni (Thaker, 2017). L'obesità monogenica è una grave e rara forma di obesità, ereditata secondo un *pattern* mendeliano, determinata da mutazioni in geni coinvolti nella via ipotalamica leptina-melanocortina. Mutazioni omozigoti del gene della leptina (LEP) causano la carenza congenita di leptina che si manifesta con obesità severa a rapido esordio fin dai primi mesi di vita, iperfagia e alterazioni metaboliche, tra cui iperinsulinemia, insulino-resistenza, dislipidemia e ipogonadismo ipogonadotropo (Yupanqui-Lozno et al., 2019). Un'altra forma di obesità monogenica è causata da deficit del recettore della leptina (LEPR); è stato dimostrato che topi *knock-out* per il recettore della leptina (db/db) sono obesi, iperfagici e iperinsulinemici. Un deficit di proopiomelanocortina (POMC) comporta una diminuzione dei relativi prodotti di scissione ACTH, α -MSH e β -endorfina. Individui con mutazioni in entrambi gli alleli codificanti per la POMC presentano obesità severa associata a iperfagia, a causa del mancato legame dell' α -MSH al MC4R e colorazione rossa dei capelli per l'assenza di legame di α -MSH a MC1R, coinvolto nella produzione di eumelanina; inoltre, ci può essere insufficienza surrenalica per carenza di ACTH (Gregoric et al., 2021). Alcuni studi hanno anche rilevato la presenza di mutazioni POMC eterozigoti in individui con obesità, senza insufficienza surrenalica e altre manifestazioni classiche (Thaker, 2017) .

Le mutazioni nel gene che codifica per il recettore 4 della melanocortina (MC4R), sia in forma dominante che recessiva, rappresentano la causa più comune di obesità ereditaria a esordio precoce con una prevalenza tra lo 0,5-6% in diverse popolazioni. I bambini affetti da deficit di MC4R mostrano, iperfagia e obesità grave, aumento della densità minerale ossea e iperinsulinemia (Thaker, 2017). Mutazioni omozigoti nel gene della proproteina convertasi subtilisina kexina di tipo 1 (PCSK1) che portano ad un deficit di proormone convertasi 1 (PC1), si manifestano con sintomi che includono diarrea da malassorbimento, obesità a rapido esordio e disturbi

endocrini, tra cui iperproinsulinemia, ipoglicemia postprandiale, ipercortisolismo, ipogonadismo e deficit dell'ormone della crescita (Muhsin et al., 2020). L'aploinsufficienza del BDNF o le mutazioni missenso nel suo recettore (TrkB), sono associate a iperfagia, aumento di peso e obesità sia nei modelli umani che in quelli murini (Sandrini et al., 2018).

Le forme di obesità sindromica più frequenti sono la sindrome di Prader Willi e la sindrome di Bardet-Biedl. La sindrome di Prader Willi è causata dalla mancata espressione dei geni nel locus 15q11-q13, ereditati dal padre (Kim et al., 2021). Tale sindrome si manifesta in età neonatale con:

- ipotonia che poi scompare con la crescita;
- iperfagia dovuta a disfunzione ipotalamica, che perdura per tutta la vita dell'individuo e se non viene opportunamente controllata può portare allo sviluppo di obesità severa fin dall'infanzia;
- ipogonadismo che si manifesta come ipoplasia genitale;
- difficoltà nell'apprendimento;
- ritardo nell'accrescimento.

La sindrome di Bardet-Biedl è una rara ciliopatia autosomica recessiva determinata da mutazioni bialleliche in almeno 26 geni tra cui BBS1-BBS12, che codificano per proteine che svolgono un ruolo essenziale nell'assemblaggio del *BBSome*, complesso multiproteico coinvolto nel traffico cigliare (Floreza et al., 2021).

Nei soggetti affetti da tale sindrome si verifica:

- un esordio precoce dell'obesità androide (intorno ai 2-3 anni);
- distrofia bastoncellare che causa cecità notturna e perdita della vista periferica e dell'acuità visiva;
- polidattilia postassiale;
- ipogonadismo ipogonadotropo e anomalie renali.

Patologie associate all'obesità

Insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2

Durante la progressione dallo stato magro a quello obeso, il tessuto adiposo va incontro a iperplasia e/o ad ipertrofia, nel tentativo di far fronte alla maggior richiesta di accumulo di trigliceridi (Halberg et al., 2008). Tuttavia, gli adipociti non fungono solo da depositi di lipidi di riserva ma sono delle vere e proprie cellule endocrine. Gli adipociti viscerali secernono adipochine tra cui la resistina, la leptina, essenziale per la regolazione della massa corporea normale, il fattore di necrosi tumorale (TNF- α), l'interleuchina 6 (IL-6) che contribuiscono all'infiammazione cronica a basso grado, l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1) che comporta il mantenimento del livello di angiotensinogeno (Wondmkun, 2020). Il TNF- α esercita un forte effetto paracrino sul tessuto adiposo:

- stimola l'attività della lipasi ormono-sensibile, provocando un aumento dei livelli di acidi grassi liberi (FFA) circolanti;
- inibisce la lipoproteina lipasi (LPL), inducendo una diminuzione della clearance delle VLDL ricche in trigliceridi. L'aumento dei livelli di FFA che affluiscono al fegato causa un incremento di acil-CoA e acetil-CoA disponibili rispettivamente per la sintesi di triacilgliceroli e di acidi grassi;
- Diminuisce l'espressione e l'attività dell'enzima lecitina colesterolo aciltrasferasi (LCAT) e di apolipoproteina AI (apoA-I), costituente proteico delle HDL (Ruan et al., 2011) contribuendo alla diminuzione dei livelli di HDL riscontrati nell'obesità;
- determina la traslocazione di SREBP-1c (*sterol regulatory element binding protein 1-c*), un fattore di trascrizione coinvolto nella lipogenesi epatica, dal reticolo endoplasmatico al Golgi. A livello del Golgi subisce una scissione proteolitica che gli permette di diffondere nel nucleo dove si lega a SRE (*sterol regulatory element*) stimolando l'espressione di enzimi coinvolti nella biosintesi di triacilgliceroli e acidi grassi (fig.7).

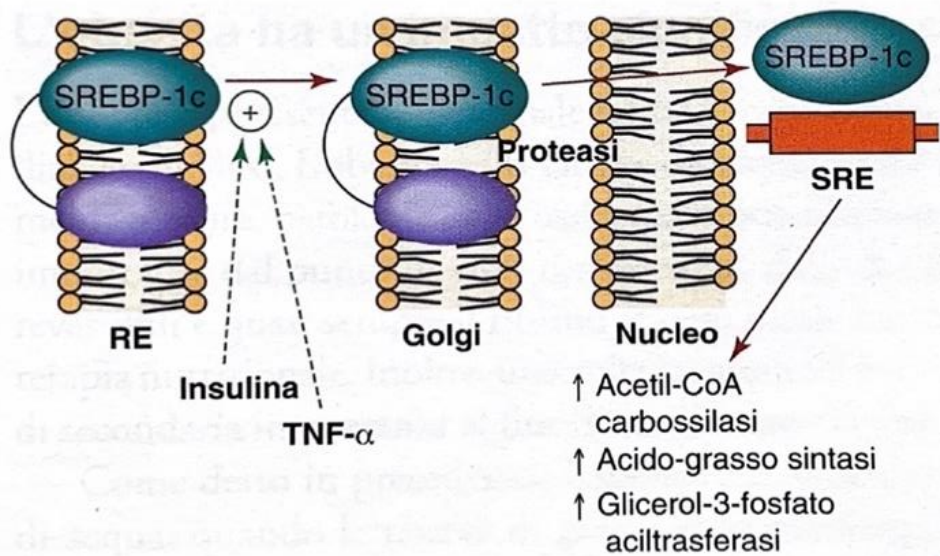


Figura 7 Effetto del TNF- α sull'espressione di enzimi coinvolti nella sintesi di trigliceridi e acidi grassi nel fegato (Devlin et al., 2013)

Ciò determina una maggior produzione di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) nel fegato che, in associazione alla ridotta clearance sopracitata, porta ad un aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi. Di conseguenza l'obesità è spesso associata a dislipidemia caratterizzata da ipertrigliceridemia e da una diminuzione dei livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) e innalzamento dei livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL) (Devlin et al., 2013). L'aumento dei livelli acidi grassi liberi, ormoni e citochine pro-infiammatorie rilasciati dal tessuto adiposo sembra essere responsabile dell'insulino-resistenza tessuto-specifica indotta dall'obesità. I FFA stimolano la fosforilazione, catalizzata da PKC- θ , dei residui di serina dei substrati 1 e 2 del recettore insulinico, inattivandoli. Ciò interferisce con la via di trasduzione del segnale PI3K-PKB che normalmente regola la traslocazione del trasportatore GLUT4 sulla membrana delle cellule muscolari, mentre nelle cellule epatiche causa una riduzione della gluconeogenesi e un innalzamento della glicolisi (fig.8) (Devlin et al., 2013). Inoltre, gli acidi grassi liberi sono inibitori competitivi della captazione del glucosio mediata sia dal trasportatore GLUT4 nel muscolo scheletrico sia del trasportatore GLUT2 nel fegato (fig.8) (Devlin et al., 2013).

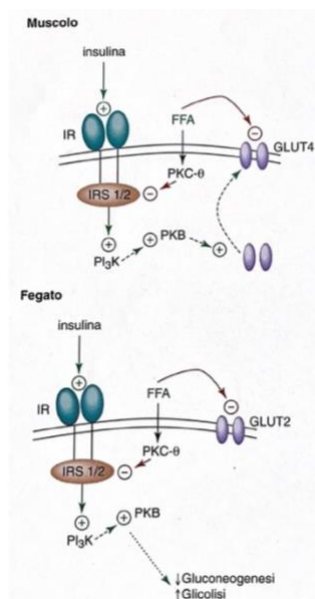


Figura 8 Meccanismo coinvolto nell'insulino-resistenza nel muscolo e nel fegato (Devlin et al., 2013).

L'inibizione della captazione del glucosio da parte del muscolo e del fegato e l'aumentata produzione di glucosio da parte del fegato causano iperglicemia cronica e ipertrigliceridemia. Per compensare la riduzione della sensibilità all'insulina, il pancreas aumenta la produzione di insulina, con lo scopo di mantenere una normale omeostasi del glucosio, portando ad uno stato di iperinsulinemia (Devlin et al., 2013). Tuttavia, gli aumentati livelli di FFA e di citochine pro-infiammatorie causano una progressiva perdita della capacità del pancreas di sovra produrre insulina. Questo scompenso porta ad iperglicemia, caratteristica peculiare del diabete mellito di tipo 2 (Devlin et al., 2013).

Patologie cardiovascolari

L'obesità è associata ad un ampio spettro di malattie cardiovascolari, tra cui coronaropatie, insufficienza cardiaca e ipertensione (Powell-Wiley et al., 2021). L'eccessivo accumulo di tessuto adiposo viscerale nei pazienti obesi provoca adattamenti sia nel miocardio che nel sistema vascolare, per permettere all'organismo di soddisfare la maggiore richiesta metabolica indotta dall'aumento di peso. Tra i cambiamenti emodinamici vi sono l'aumento della volemia che comporta un aumento del precarico e della gittata sistolica (Powell-Wiley et al., 2021). Sebbene un aumento della

gittata sistolica possa inizialmente essere considerato potenzialmente benefico in quanto aumenta la gittata cardiaca, quando tale aumento persiste nel tempo, il carico di lavoro cardiaco può comportare una dilatazione iniziale del ventricolo sinistro seguita da un rimodellamento concentrico compensatorio e un'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, portando infine ad un aumento rischio di insufficienza cardiaca (fig.9) (Powell-Wiley et al., 2021).

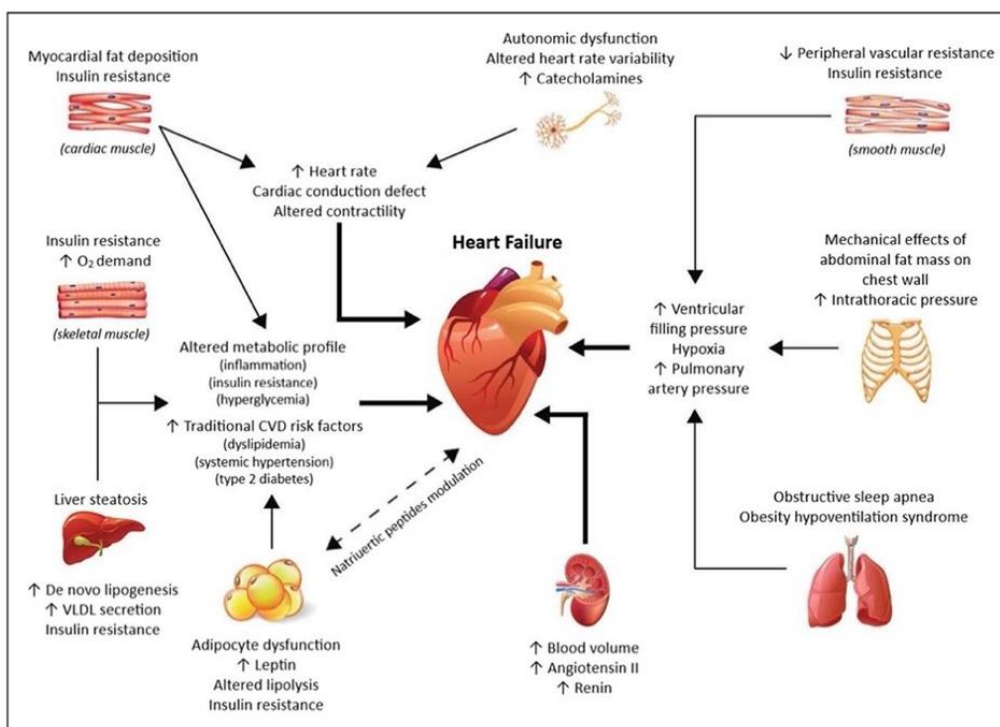


Figura 9 Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca nell'obesità (Powell-Wiley et al., 2021).

Anche l'accumulo di adipe in siti ectopici come pericardio, epicardio e fegato, contribuisce nel determinare i suddetti effetti (Powell-Wiley et al., 2021). Queste anomalie della struttura cardiaca e dell'emodinamica aumentano il rischio di una specifica forma di insufficienza cardiaca, denominata insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF) a causa dei sintomi tipici di insufficienza cardiaca ma in presenza di una normale frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) (Powell-Wiley et al., 2021).

L'aumento di massa grassa, in particolare quella viscerale, può indurre la sintesi di diverse adipochine e citochine pro-infiammatorie, tra cui l'interleuchina IL-1 β e IL-18 con proprietà cardio-depressive.

La loro somministrazione in modelli murini sani ha indotto una disfunzione cardiaca reversibile (Carbone et al., 2019). L'eccesso di adipe può portare all'ipertensione, in quanto determina:

- un'iperattivazione del sistema nervoso simpatico, che determina un aumento della frequenza e della gittata cardiaca, e del riassorbimento renale del sodio (Shariq & McKenzie, 2020);
- la stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) che porta ad un aumento di angiotensina II, che induce vasocostrizione sistemica e determina produzione di aldosterone dalla corteccia surrenale. Entrambi gli ormoni aumentano il riassorbimento renale di sodio e la ritenzione idrica con conseguente aumento del volume intravascolare e ipertensione (Shariq & McKenzie, 2020).

Anche la leptina svolge un ruolo centrale nell'overdrive simpatico indotto dall'obesità mediato principalmente dall'attivazione dei recettori PI3K e della melanocortina (Dragano et al., 2020). Sia lo stato proinfiammatorio sistemico cronico di basso grado nei pazienti obesi che la dislipidemia associata all'obesità, che comporta una diminuzione delle concentrazioni di lipoproteine ad alta densità (HDL) e aumento dei livelli di colesterolo, trigliceridi, lipoproteine a bassa densità (LDL) e lipoproteine a bassissima densità (VLDL), contribuiscono alla progressione dell'aterosclerosi. Infatti, l'aumento del rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte dei macrofagi infiltrati mantiene lo stato infiammatorio riscontrato all'interno della placca (Dragano et al., 2020).

Patologie epatiche

L'obesità è strettamente associata a un aumento della prevalenza di malattie epatiche che comprendono:

- la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), dovuta ad accumulo di trigliceridi negli epatociti;
- la steatoepatite non alcolica (NASH), che differisce dalla NAFLD per la presenza di infiammazione epatocitica;

- la cirrosi correlata alla NASH;
- il carcinoma epatocellulare (Dragano et al., 2020).

I risultati di una recente metanalisi hanno dimostrato che i pazienti obesi hanno un rischio 3,5 volte maggiore di sviluppare la NAFLD (Li et al., 2016). L'obesità, l'insulino-resistenza e lo stress ossidativo sono fattori chiave per lo sviluppo della NAFLD. Secondo l'ipotesi dei due colpi (*two-hit hypothesis*) la resistenza insulinica (*first hit*), portando ad un incremento dei livelli di acidi grassi liberi circolanti e stimolando la sintesi dei trigliceridi a livello epatico, comporta un maggiore *uptake* degli stessi da parte del fegato con conseguente accumulo negli epatociti (fig.10) (Xu et al., 2019). Il *second hit*, conseguente all'accumulo lipidico, comporta l'induzione del processo infiammatorio con conseguente danno epatico e fibrosi mediati da citochine pro-infiammatorie, adipochine prodotte dagli adipociti ipertrofici, radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e lipoperossidazione (fig.10) (Xu et al., 2019).

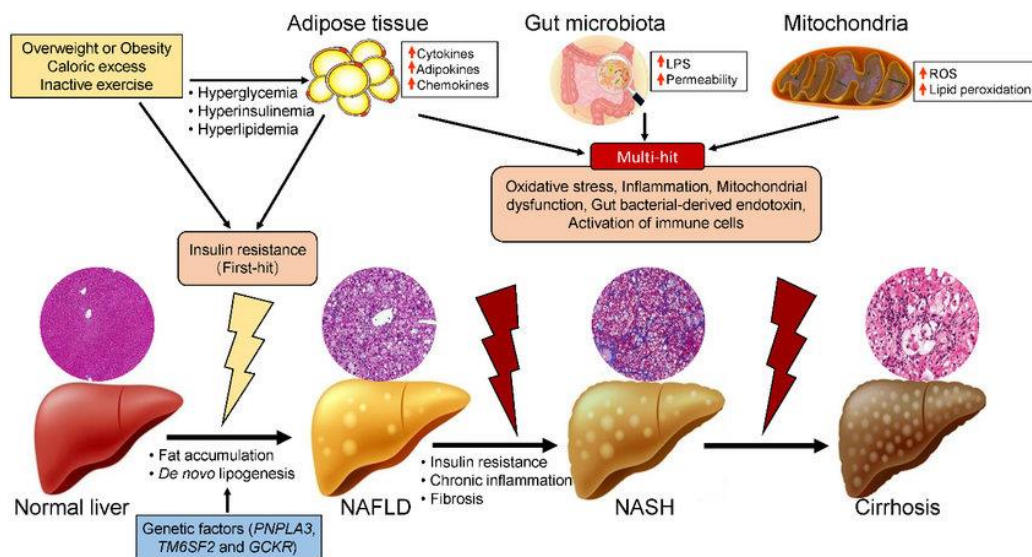


Figura 10 Ipotesi meccanismo di progressione della NAFLD in NASH (Xu et al., 2019).

Inoltre, anche la disregolazione delle adipochine svolge un ruolo cruciale nella progressione della NAFLD; infatti, è stato dimostrato che livelli di leptina circolante più elevati ne favoriscono la progressione inducendo infiammazione e fibrosi (Polyzos et al., 2016). Invece, si è visto che nei pazienti con NAFLD, i livelli di adiponectina e l'espressione del relativo recettore epatico, sono ridotti. L'adiponectina è un'adipochina con

funzione epatoprotettiva, dovuta ai suoi effetti insulino-sensibilizzante, antinfiammatorio e anti-fibrinogenico, che nel loro insieme attenuano l'infiammazione e la fibrosi epatica (Nguyen, 2020).

Vi sono poi anche determinanti genetici che favoriscono l'iniziazione e la progressione della NAFL:

- *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) gene* identificato anche come adipostrina (ADPN), in cui la sostituzione dell'isoleucina con la metionina in posizione 148 induce una perdita della funzionalità dell'enzima PNPLA3 con conseguente accumulo di trigliceridi negli epatociti;
- *transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2) gene*, le cui mutazioni inducono un maggiore accumulo di trigliceridi nel fegato e una diminuzione delle lipoproteine circolanti;
- *glucokinase regulatory protein (GCKR) gene*, le cui le mutazioni portano all'accumulo di grasso epatico attraverso un aumento dell'attività della glucochinasi (Dragano et al., 2020).

Patologie respiratorie

L'impatto complessivo dell'obesità sulla funzione polmonare è multifattoriale, correlato sia ad aspetti meccanici che infiammatori. Le proprietà meccaniche dei polmoni e della parete toracica sono alterate in modo significativo nell'obesità, in gran parte a causa dei depositi di grasso nel mediastino e nelle cavità addominali (Dixon & Peters, 2018). Queste alterazioni riducono la compliance dei polmoni, della parete toracica e dell'intero sistema respiratorio contribuendo al respiro sibilante, dispnea e ortopnea, sintomi che si verificano nell'obesità (Dixon & Peters, 2018). La riduzione della compliance del sistema respiratorio (aumento della rigidità) altera anche il pattern respiratorio. L'aria fluisce tipicamente nei polmoni lungo il gradiente di pressione negativo all'interno dello spazio pleurico. Tuttavia, le pressioni intra-addominali e pleuriche sono

leggermente aumentate nell'obesità, poiché il movimento verso il basso del diaframma e il movimento verso l'esterno della parete toracica sono limitati dall'accumulo di adipe all'interno delle cavità toraciche e addominali. Ciò altera la fisiologia respiratoria con conseguente sostanziale riduzione sia del volume di riserva espiratoria (VRE) che del volume a riposo del polmone, noto come capacità funzionale residua (FRC). La riduzione della FRC è strettamente correlata alla gravità dell'obesità: i soggetti in sovrappeso, leggermente obesi e gravemente obesi senza asma mostrano riduzioni della FRC fino al 10%, 22% e 33%, rispettivamente (Dixon & Peters, 2018). Anche il volume corrente (V_c) è leggermente inferiore nei soggetti obesi; tuttavia, un leggero aumento della frequenza respiratoria media compensa il modello di respirazione superficiale, in modo tale da aumentare significativamente la ventilazione al minuto. Gli effetti meccanici dell'obesità producono il restringimento e la chiusura delle vie aeree e l'aumento della resistenza del sistema respiratorio. Il restringimento delle vie aeree nell'obesità è correlato sia alla chiusura che all'iperreattività delle vie aeree (*airway hyperresponsiveness* - AHR). Il restringimento e la chiusura delle vie aeree aumentano rispettivamente la disomogeneità della ventilazione e l'intrappolamento dei gas, oltre al fatto che potrebbero causare esacerbazioni più gravi della malattia polmonare ostruttiva con concomitante aumento dell'ipossia e della desaturazione arteriosa dell'ossigeno e dispnea (Dixon & Peters, 2018). Un'ipotesi per l'aumento dell'AHR nell'obesità è che la respirazione a bassa FRC, con un ritmo respiratorio rapido e un volume corrente ridotto, potrebbe influenzare la contrattilità della muscolatura liscia delle vie aeree (*airway smooth muscle* - ASM) la quale è solitamente modulata dallo stiramento durante la regolare respirazione di marea e le inspirazioni profonde. La respirazione a volumi correnti ridotti nell'obesità può avere molteplici effetti sull'ASM. Il carico applicato all'ASM è ridotto, aumentando la velocità di accorciamento e consentendo l'adattamento della lunghezza (plasticità meccanica): l'ASM si adatta a una lunghezza più corta riorganizzando il suo apparato contrattile per mantenere la capacità di generazione della forza, generando più forza

a una lunghezza inferiore (Dixon & Peters, 2018). Un altro potenziale meccanismo è che la respirazione del volume corrente ridotto potrebbe non interrompere i ponti trasversali actina-miosina, consentendo all'ASM di irrigidirsi (Dixon & Peters, 2018). Le adipochine sono espresse in modo differenziato nel tessuto adiposo dei soggetti obesi con asma rispetto a quelli senza asma (Dixon & Peters, 2018). L'espressione dell'adiponectina, l'adipochina antinfiammatoria più abbondante nel tessuto adiposo, è marcatamente ridotta; l'espressione della leptina, una adipochina pro-infiammatoria, è aumentata nei pazienti obesi con asma (Dixon & Peters, 2018). Quest'ultima svolge un ruolo importante nella regolazione della ventilazione ed è coinvolta nella produzione di surfattante e nello sviluppo polmonare neonatale (Dixon & Peters, 2018). Diversi studi hanno indagato se l'aumento dei livelli di adipochine e citochine pro-infiammatorie osservato nella circolazione sistemica dei pazienti obesi sia collegato all'aumento dell'infiammazione delle vie aeree. È stata dimostrata una diminuzione degli eosinofili nell'espettorato all'aumentare del BMI, sebbene gli eosinofili della parete delle vie aeree siano aumentati (Dixon & Peters, 2018); un incremento dei neutrofilii nell'espettorato all'aumentare del BMI (Dixon & Peters, 2018); un aumento di macrofagi, neutrofilii, linfociti ed eosinofili nel liquido di lavaggio broncoalveolare di pazienti obesi asmatici e non asmatici (Dixon & Peters, 2018). Ci sono prove crescenti che il tessuto adiposo sia il sito e la fonte dell'infiammazione cronica associata alle malattie delle vie aeree e alla funzionalità polmonare anormale, ma non necessariamente infiammazione delle vie aeree. L'effetto di questi fattori derivati dal tessuto adiposo sulle cellule strutturali delle vie aeree però non è tuttora noto (Dixon & Peters, 2018).

Cancro

L'iperinsulemia rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza del cancro (Tsujimoto et al., 2017). Alti livelli circolanti di insulina o di fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) hanno dimostrato di innescare due vie di trasduzione che determinano l'inibizione dell'apoptosi cellulare, promuovendo la

proliferazione tumorale (Tsujiimoto et al., 2017):

- la cascata PI3K/Akt (o PKB);
- la via della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MAPK).

Un ruolo importante è svolto anche dalla leptina, la quale induce la proliferazione cellulare in numerose linee cellulari tumorali, tra cui quelle della prostata, della mammella, dell'endometrio e del colon. La leptina, infatti, stimola diverse vie coinvolte nell'iniziazione e nella progressione tumorale, tra cui JNK, MAPK, PI3K o JAK/STAT riportate nella figura sottostante (Nyasani et al., 2019).

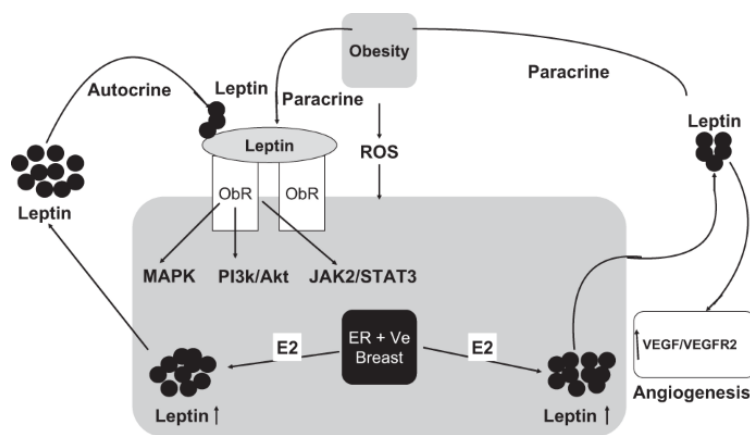


Figura 11 Illustrazione schematica delle vie di segnalazione della leptina legate all'obesità nel cancro al seno (Nyasani et al., 2019).

Nota come stimolatore della proliferazione cellulare, la leptina induce:

- la trascrizione della ciclina D1 coinvolta nella transizione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S;
- l'angiogenesi, ovvero la formazione di nuovi vasi sanguigni;

entrambi meccanismi importanti per favorire l'espansione del tumore.

Inoltre, è stato dimostrato che la leptina stimola l'espressione dell'aromatasi, aumentando la produzione di estradiolo e di conseguenza anche la segnalazione del recettore α -estrogenico (Re α) (Nyasani et al., 2019). Il legame dell'estradiolo ai recettori α -estrogenici promuove la proliferazione cellulare e l'inibizione dell'apoptosi nelle cellule del seno e dell'endometrio, aumentando il rischio di cancro di cinque volte rispetto agli individui sani (Nyasani et al., 2019).

Capitolo 2 - Terapia farmacologica

La gestione terapeutica del paziente obeso richiede un approccio multidimensionale. Il trattamento di prima linea è rappresentato dal cambiamento nello stile di vita dell'individuo attuato attraverso l'adozione di un corretto regime alimentare, l'incremento di attività fisica adattata allo stato di salute ed eventualmente la sottoposizione a terapia cognitivo-comportamentale. Le raccomandazioni per il trattamento dell'obesità risalgono ai tempi dell'antica Grecia e dei Romani. I medici dell'epoca di Ippocrate suggerivano che le persone in sovrappeso dovevano “*ridurre il cibo ed evitare di bere fino alla pienezza*” e fare regolarmente esercizio fisico, in particolare “*correre di notte*” e “*camminare la mattina presto*”. Molti medici consigliarono anche emetici e catartici, alcuni dei primi farmaci dimagranti. Gli emetici, tra cui le piante di elleboro e l'acqua di miele erano consigliati, due o tre volte al mese, per evacuare i nutrienti (Haslam, 2016). I catartici erano composti, ad esempio, da succo di *Convolvulus scammonia*, bacche di *Cnidia* ed *Euphorbia paralias*. Lievi lassativi includevano latte d'asina con miele, prezzemolo selvatico, cuscuta di timo (*Cuscuta epithimum*) e acqua di miele o vino dolce (Haslam, 2016). All'inizio del 1900, la pressione per raggiungere l'ideale sociale della magrezza ha portato allo sviluppo di rimedi per l'obesità, tra cui numerosi trattamenti ciarlatani basati su combinazioni inefficaci come il “*Fatoff*”, una miscela di acqua e sapone e lo “*Human-Ease*” composto per il 95% da strutto (Haslam, 2016). Nonostante i crescenti sforzi scientifici e medici, numerosi farmaci antiobesità (dinitrofenolo, fenfluramina e dexfenfluramina, rimonabant, sibutramina) sono stati ritirati dal commercio per i gravi effetti collaterali che provocavano (Dragano et al., 2020). Tutti questi fallimenti hanno portato le agenzie regolatorie, sia la *Food and Drug Administration* (FDA) che l'*European Medicines Agency* (EMA), a richiedere dimostrazioni più dettagliate dei requisiti di sicurezza ed efficacia del farmaco, al fine di evitare nuovi insuccessi. Attualmente la terapia farmacologica è raccomandata come intervento di seconda linea qualora, in seguito al

miglioramento dello stile di vita, nell'individuo adulto permane un BMI > 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² in presenza di comorbidità correlate all'obesità (Srivastava & Apovian, 2018). Secondo le attuali Linee Guida della Società Italiana dell'Obesità (SIO) se dopo un periodo variabile da 4 a 12 settimane di terapia non si è osservata una diminuzione di almeno il 5% del peso corporeo originario, il trattamento va interrotto; mentre, se il decremento di peso si aggira intorno al 5%, si raccomanda il protrarsi della terapia oltre i 3 mesi. Al fine di esercitare un impatto significativo sul peso corporeo, la terapia farmacologica deve ridurre l'apporto energetico (diminuendo l'appetito o aumentando la sazietà), ridurre l'assorbimento dei nutrienti o aumentare il dispendio energetico. Mentre la FDA ha approvato l'uso di tutti i farmaci descritti in seguito, l'EMA ha approvato solo Orlistat, Liraglutide e la combinazione di bupropione e naltrexone (Dragano et al., 2020). I farmaci antiobesità, a seconda della loro natura, del meccanismo d'azione, dell'efficacia e degli effetti collaterali associati, sono stati approvati per il trattamento a breve termine o a lungo termine (Dragano et al., 2020).

Farmaci approvati per il trattamento a breve termine dell'obesità

Anoressizzanti ad azione centrale

L'amfetamina fu sintetizzata per la prima volta nel 1887 e nel 1927 furono scoperte le sue proprietà psicofarmacologiche: come stimolante del sistema nervoso centrale l'amfetamina determinava un aumento dell'attenzione e uno stato di euforia poiché attraversa facilmente la barriera ematoencefalica (Coulter et al., 2018). È stato notato in diversi studi che valutavano l'effetto dell'amfetamina per il trattamento della depressione e della narcolessia nel 1937, che nei soggetti trattati si era verificata una diminuzione del peso corporeo. Un anno dopo, l'amfetamina è stata indicata come possibile trattamento per l'obesità. Poiché l'uso di amfetamine era associato a una serie di effetti collaterali dannosi, sono stati sintetizzati diversi analoghi dell'amfetamina, apportando modifiche strutturali alla stessa, nel tentativo di ridurre gli effetti stimolatori sul sistema nervoso centrale preservando

però la riduzione dell'assunzione di cibo (Coulter et al., 2018). Sviluppata per la prima volta per il trattamento di patologie come la narcolessia, la depressione lieve, la sindrome di Parkinson postencefalitica, l'alcolismo cronico, l'arteriosclerosi cerebrale e la febbre da fieno, la desossiefedrina ha dimostrato effetti impressionanti anche sulla perdita di peso corporeo (110 pazienti obesi trattati con 2 mg di desossiefedrina tre volte al giorno hanno perso fino a 24,5 kg) (RAY, 1947) ed è stata infine approvata dalla FDA per il trattamento dell'obesità. I suoi principali effetti di riduzione del peso corporeo risiedono nella stimolazione dei neuroni ipotalamici che producono la pro-opiomelanocortina (POMC), un pro-ormone anoressigeno, e nell'inibizione del neuropeptide Y (NPY) e del peptide agouti-correlato (AgRP), entrambi oressigeni, attraverso il rilascio di catecolamine (Dragano et al., 2020). Tuttavia, i problemi di sicurezza legati ai fenomeni di dipendenza dai composti amfetaminici hanno portato le aziende farmaceutiche a sviluppare analoghi in grado di determinare meno dipendenza (Dragano et al., 2020). Questi analoghi, strutturalmente e farmacologicamente simili all'amfetamina, noti come antoretici o anoressizzanti ad azione centrale, sono accumulati dal gruppo farmacoforo fenilpropilamminico (fig.12) (Lemke et al., 2017). Attualmente solo quattro di questi farmaci sono approvati per il trattamento dell'obesità. A causa del potenziale rischio di abuso, i farmaci simpaticomimetici sono classificati nelle tabelle I, III e IV della *Drug Enforcement Agency* (DEA):

- la fendimetrazina e la benzfetamina, classe III;
- la fentermina e il dietilpropione, classe IV.

L'amfetamina è in classe DEA II e non è approvata per il trattamento dell'obesità (Coulter et al., 2018). I farmaci della classe DEA III sono raramente prescritti a causa del loro maggiore potenziale di abuso rispetto a quelli della classe DEA IV (Coulter et al., 2018).

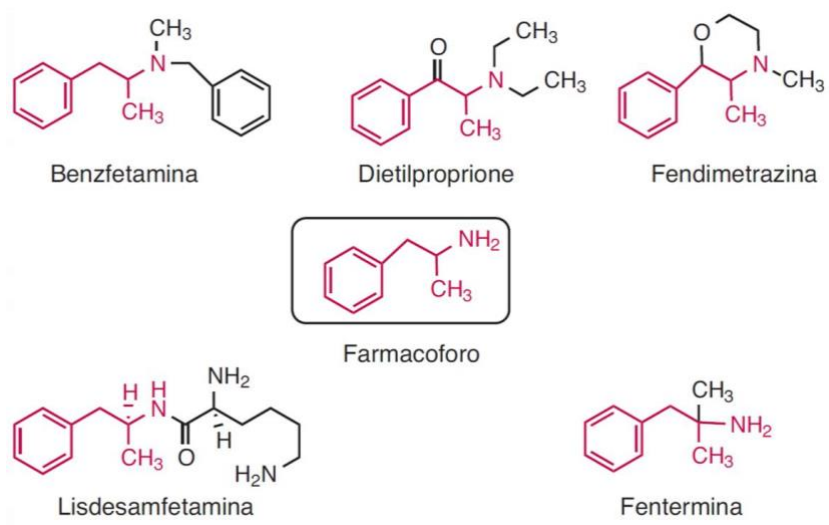


Figura 12 Struttura chimica degli anoressizzanti (Lemke et al., 2017)

Gli anoressizzanti agiscono come soppressori dell'appetito, promuovendo il rilascio di noradrenalina dalle vescicole presinaptiche dei neuroni adrenergici con conseguente stimolazione dei recettori β_2 adrenergici postsinaptici nell'ipotalamo perifornicale, determinando così l'inibizione dell'assunzione di cibo (Coulter et al., 2018). Inoltre, l'effetto anoressigeno si pensa sia dovuto anche all'inibizione della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina dallo spazio sinaptico. La neurotrasmissione dopaminergica potenziata è collegata ai circuiti di ricompensa e al potenziale abuso e dipendenza (Coulter et al., 2018). Poiché questi composti amfetamino-simili sono limitati a un uso a breve termine nel trattamento dell'obesità, possono essere prescritti solo come misura temporanea in attesa di una farmacoterapia adatta (Dragano et al., 2020). Queste limitazioni nell'uso sono state risolte soprattutto a causa della mancanza di dati di sicurezza a lungo termine e della ripresa di peso dopo l'interruzione del trattamento (Apovian et al., 2015).

Dietilpropione

Il dietilpropione è stato approvato dalla FDA nel 1959 nella terapia a breve termine dell'obesità (Dragano et al., 2020). Come recentemente riportato in una metanalisi comprendente 25 studi clinici, il dietilpropione ha indotto una

perdita di peso di 1,28 kg in meno di 180 giorni e di 6,5 kg con un trattamento prolungato di oltre 180 giorni (Lucchetta et al., 2017).

Tuttavia, a causa della limitata efficacia nel ridurre il peso corporeo, degli alti livelli di rischio di *bias* degli studi clinici di lunga durata e dell'assenza di importanti risultati pubblicati, il dietilpropione è stato limitato ad un uso a breve termine (Lucchetta et al., 2017). Il dietilpropione è disponibile in compresse da 25 mg a rilascio immediato e da 75 mg a rilascio prolungato da assumere rispettivamente tre volte o una volta al giorno (Coulter et al., 2018). La stimolazione del sistema nervoso centrale è stata ridotta attraverso la sostituzione chetonica sul carbonio β della spina dorsale della fenetilamina (Coulter et al., 2018). Il dietilpropione è il farmaco antiobesità correlato all'amfetamina più usato in Brasile, come la fentermina negli Stati Uniti. Tale farmaco deve essere usato con cautela al di sotto dei 12 anni di età e nelle persone con epilessia a causa del possibile effetto convulsivante (Coulter et al., 2018).

Fendimetrazina

Approvata dalla FDA nel 1959, la fendimetrazina è stata ottenuta aggiungendo un gruppo metilico alla fenmetrazina, consentendo una diminuzione dell'assuefazione e del potenziale rischio di abuso (Dragano et al., 2020). Attualmente la fendimetrazina è disponibile in commercio in compresse da 35 mg. In seguito a uno studio di follow-up di 32 settimane, la perdita di peso indotta dalla fendimetrazina è stata di 3,6 kg e 5,4 kg rispettivamente con 4 e 6 compresse da 35 mg (Dragano et al., 2020). Tuttavia, il suo uso era comunemente associato a diversi effetti avversi quali insonnia, secchezza delle fauci, costipazione e più raramente iperpiressia, midriasi, dolore toracico, aritmie, delirio e rabdomiolisi (Dragano et al., 2020).

Benzfetamina

La benzfetamina è stata approvata nel 1969 ed è disponibile in compresse da 25 mg. Come la fendimetrazina, la benzfetamina ha effetti collaterali

simili, ma meno frequenti di quelli associati all'amfetamina (Coulter et al., 2018). La letteratura riguardante questo composto anoressizzante e il suo effetto sul peso corporeo è tuttora carente (Dragano et al., 2020). Tuttavia, uno studio clinico pubblicato nel 1963 ha dimostrato che un trattamento di 12 settimane con benzfetamina ha portato a una riduzione della massa corporea di 2,5 kg rispetto al placebo (PATEL et al., 1963). Gli effetti avversi più frequentemente verificatisi in seguito all'uso di benzfetamina sono insonnia, secchezza delle fauci ed elevazione del tono dell'umore, mentre nausea, vomito e palpitazione sono stati meno segnalati (PATEL et al., 1963).

Fentermina

La fentermina attualmente ha raggiunto livelli di sicurezza sufficienti per il trattamento a breve termine dell'obesità (≤ 12 settimane) ed è stata approvata nel 1959 dalla FDA (Dragano et al., 2020). In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 12 settimane, la somministrazione di una formulazione a rilascio controllato di fentermina 30 mg in pazienti obesi con comorbidità associate quali diabete, ipertensione o dislipidemia ha indotto una significativa riduzione del peso corporeo di 8,1 kg rispetto al placebo (1,7 kg) (Kang et al., 2010). Anche la circonferenza della vita, il colesterolo totale e i livelli di lipoproteine a bassa densità si erano significativamente ridotti (Kang et al., 2010). Gli effetti avversi della fentermina più frequentemente riportati sono secchezza delle fauci, insonnia, vertigini, palpitazioni, costipazione, irritabilità e cambiamenti d'umore (Apovian et al., 2015). Il suo uso è controindicato nei pazienti che soffrono di ansia, malattie cardiovascolari, ipertiroidismo o glaucoma.

Farmaci approvati per il trattamento a lungo termine dell'obesità

Lorcaserina

Approvata dalla FDA nel 2012, lorcaserina (fig.13) è un agonista dei recettori della serotonina con un'elevata specificità per il recettore 5-HT_{2C}, 15 volte e 100 volte superiore alla sua affinità per 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B} (Thomsen et al., 2008).

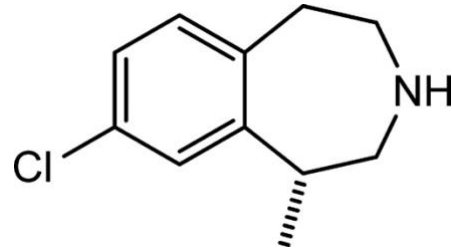


Figura 13 Struttura chimica della lorcaserina (Smilovic et al., 2018).

La mancata stimolazione dei suddetti recettori limita i possibili effetti collaterali, tra cui allucinazioni e cardiopatia valvolare indotti dal legame con 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B}, rispettivamente (Dragano et al., 2020). Il legame della lorcaserina con il recettore 5-HT_{2C} del nucleo arcuato induce la secrezione di ormone α -MSH che agisce sui recettori della melanocortina-4 del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo per sopprimere l'appetito (Dragano et al., 2020). In uno studio di fase II, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo della durata di 12 settimane, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia della lorcaserina nella riduzione del peso corporeo in 469 soggetti obesi con BMI 30-45 kg/m² (Smith et al., 2009). La somministrazione di lorcaserina ai dosaggi di 10 mg/die, 15 mg/die e di 10 mg due volte al giorno (*bid*) ha portato ad una perdita di peso nei partecipanti rispettivamente paria a 1,8 kg, 2,6 kg e 3,6 kg rispetto alla perdita di peso di 0,3 kg del placebo (Smith et al., 2009). Gli effetti avversi maggiormente verificatisi sono stati cefalea, nausea e vertigini (Smith et al., 2009). La valutazione dell'effetto cardiaco attraverso l'ecocardiogramma non ha mostrato effetti apparenti correlati al farmaco sulle valvole cardiache o sulla pressione arteriosa polmonare (Smith et al., 2009). Sulla base di questo studio, la dose *bid* da 10 mg è stata portata negli studi di fase III. Nello studio di fase III denominato BLOOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management*) sono stati arruolati 3182 soggetti obesi o in sovrappeso (BMI 27-30 kg/m² con una o più comorbidità correlate all'obesità e 30-45 kg/m²) a cui in maniera *random* è

stata somministrata la lorcaserina 10 mg *bid* o il placebo (Smith et al., 2010). Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad una dieta ipocalorica e ad esercizio fisico regolare. Alla fine del primo anno, è stata osservata una perdita di peso di 5,81 kg (7%) nel gruppo trattato con lorcaserina e di 2,16 kg (3%) nel gruppo placebo (Smith et al., 2010). Durante il primo anno, il 47,5% del gruppo trattato aveva perso almeno il 5% del proprio peso corporeo contro il 20,3% del gruppo placebo (Smith et al., 2010). Alla cinquantaduesima settimana, un terzo dei soggetti trattati precedentemente con lorcaserina sono passati al placebo per il successivo anno di studio. Tra i pazienti che avevano ricevuto lorcaserina durante il primo anno e che avevano perso il 5% o più del loro peso iniziale al termine dello stesso anno, la perdita di peso è stata mantenuta in più pazienti che hanno continuato a ricevere lorcaserina durante il secondo anno di studio (67,9%) rispetto ai pazienti successivamente trattati con placebo (50,3%) (Smith et al., 2010). Il farmaco è risultato essere ben tollerato con cefalea, vertigini e nausea come eventi avversi più frequenti. A distanza di due anni dall'inizio del trattamento con lorcaserina non si è verificata alcuna insorgenza di ipertensione polmonare o di valvulopatia cardiaca (Smith et al., 2010).

Fentermina topiramato

La combinazione (Qysmia®) di fentermina cloridrato a rilascio immediato e topiramato a rilascio prolungato è stata la prima associazione approvata dalla FDA nel 2012 per la gestione a lungo termine dell'obesità (Dragano et al., 2020). Tuttavia, l'EMA non ha approvato questa associazione a causa della mancanza di dati sugli effetti cardiovascolari a lungo termine della fentermina e sul suo potenziale rischio di induzione di dipendenza, oltre ai potenziali effetti avversi cognitivi (attenzione, linguaggio e compromissione della memoria) causati dal topiramato (Patel & Stanford, 2018). La dose giornaliera raccomandata di Qsymia® contiene 7,5 mg di fentermina e 46 mg di topiramato a rilascio prolungato, sebbene sia disponibile anche a un dosaggio più elevato (15 mg di fentermina e 92 mg di topiramato a rilascio

prolungato) (Narayanaswami & Dvoskin, 2017). La combinazione delle proprietà anfetaminiche soppressive dell'appetito della fentermina (rilascio ipotalamico di catecolamine) con il topiramato, un farmaco anticonvulsivante precedentemente approvato per il trattamento dell'epilessia, ha dato ottimi risultati nel trattamento dell'obesità (Tak & Lee, 2021). La soppressione dell'appetito indotta dal topiramato si ritiene sia dovuta:

- all'antagonismo esercitato sui canali del sodio voltaggio-dipendenti e sui canali del calcio,
- all'aumento dell'attività dei recettori GABA_A,
- all'inibizione dei recettori AMPA/kainato del glutammato,
- al blocco di isoenzimi dell'anidraasi carbonica (Narayanaswami & Dvoskin, 2017).

Studi preliminari effettuati su modelli murini obesi hanno confermato il potenziale della combinazione fentermina/topiramato, poiché i roditori hanno mostrato una significativa perdita di peso associata a un aumento del dispendio energetico (Richard et al., 2000). In una revisione di 3 studi di fase III (EQUIP, CONQUER e SEQUEL), 56 settimane di trattamento con fentermina/topiramato, rispetto al placebo, hanno portato a una perdita di peso statisticamente significativa del 10,6%, 8,4%, e il 5,1% rispettivamente con le dosi 15/92, 7,5/46 e 3,75/23 mg (Smith et al., 2013). Inoltre, lo studio di estensione di 52 settimane (SEQUEL) ha dimostrato che la perdita di peso è stata mantenuta per 2 anni con una perdita di peso del 9,3% e del 10,5% rispetto al placebo per le dosi di 7,5/46 e 15/92 mg di fentermina/topiramato, rispettivamente (Smith et al., 2013). Il farmaco è stato generalmente ben tollerato e gli effetti collaterali più comuni hanno incluso parestesie, vertigini, disgeusia, insonnia, costipazione e secchezza delle fauci (Smith et al., 2013). La perdita di peso indotta da fentermina/topiramato è stata associata a un miglioramento della circonferenza della vita, della pressione sanguigna, dei trigliceridi e del rapporto HDL/LDL (Smith et al., 2013).

Orlistat

L'orlistat (fig.14) è un derivato semisintetico della lipstatina, isolato dal ceppo batterico *Streptomyces toxytricini*. Approvato sia dall'EMA che dalla FDA (rispettivamente nel 1998 e nel 1999) orlistat è un inibitore delle lipasi gastriche e pancreatiche: catalizza l'acilazione dei residui di serina dei siti attivi delle lipasi inibendole, impedendo quindi l'idrolisi dei trigliceridi e

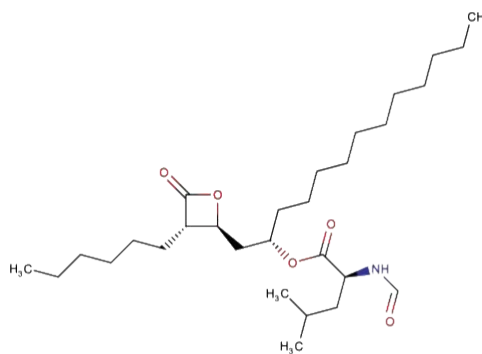


Figura 14 Struttura chimica di orlistat (<https://go.drugbank.com/drugs/DB01083>).

l'assorbimento degli acidi grassi liberi e monoacilgliceroli con conseguente riduzione dell'apporto calorico (Bansal & Khalili, 2022). Somministrato alla dose standard di 120 mg tre volte al giorno prima dei pasti, orlistat impedisce l'assorbimento di circa il 30% dei grassi alimentari, riducendo così l'apporto calorico (Montan et al., 2019). L'efficacia farmacologica dell'orlistat è stata ampiamente studiata nel corso degli anni, descrivendo una perdita di peso media di circa 1,8 kg dopo un trattamento di 12 mesi in aggiunta alle modifiche dello stile di vita e ad una dieta ipocalorica bilanciata a basso contenuto di grassi (Montan et al., 2019). Oltre alla riduzione del peso corporeo, orlistat sembra essere significativamente più efficace del placebo nell'influenzare favorevolmente diversi fattori di rischio cardiovascolare, tra cui colesterolo totale, colesterolo LDL, rapporto LDL/HDL, lipoproteine, pressione arteriosa diastolica e adiposità centrale (Montan et al., 2019). Inoltre, orlistat migliora la glicemia a digiuno e il controllo glicemico e riduce l'incidenza del T2DM (Montan et al., 2019). Poiché orlistat inibisce l'assorbimento delle vitamine liposolubili, è necessario assumere integratori di vitamina A, D, E e K durante la terapia (Montan et al., 2019). Tra gli effetti collaterali verificatisi vi sono alterazioni a livello gastrointestinale dovuti al mancato assorbimento dei grassi a livello intestinale e includono steatorrea, spotting fecale, diarrea, dolore addominale e ragadi anali (Bansal & Khalili, 2022). Inoltre, sono stati

osservati anche disturbi renali in quanto orlistat può aumentare il rischio di danno renale acuto perché il grasso non assorbito si lega al calcio nel lume intestinale con conseguente eccesso di ossalato, che viene assorbito e depositato nel rene portando a nefropatia da ossalato e aumento del rischio di calcoli renali (Bansal & Khalili, 2022).

Naltrexone/bupropione

L'associazione naltrexone/bupropione, in formulazione orale a rilascio prolungato (Contrave®), è stata approvata dalla FDA e dall'EMA, rispettivamente nel 2014 e nel 2015, per il trattamento dell'obesità (Dragano et al., 2020). Il bupropione, inibitore della ricaptazione presinaptica di dopamina e noradrenalina, produce un effetto anoressigeno attraverso la stimolazione dell'attività dei neuroni POMC nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, promuovendo il rilascio di α -MSH (Montan et al., 2019). In condizioni fisiologiche, quando viene rilasciato α -MSH, i neuroni POMC rilasciano contemporaneamente β -endorfina, un agonista del recettore μ -oppioide, che inibisce l'ulteriore rilascio di α -MSH, attivando così un meccanismo a feedback negativo (Narayanaswami & Dvoskin, 2017). Il naltrexone è un antagonista degli oppioidi con un'elevata affinità per il recettore μ -oppioide e agisce come soppressore dell'appetito interrompendo l'autoinibizione mediata dalla β -endorfina dei neuroni POMC (Montan et al., 2019). Pertanto, associando un antagonista dei recettori oppioidi che blocca il feedback autoinibitorio (naltrexone) con un agente che potenzia l'attività delle cellule POMC (bupropione), si ottiene un effetto sinergico (fig.15) (Montan et al., 2019).

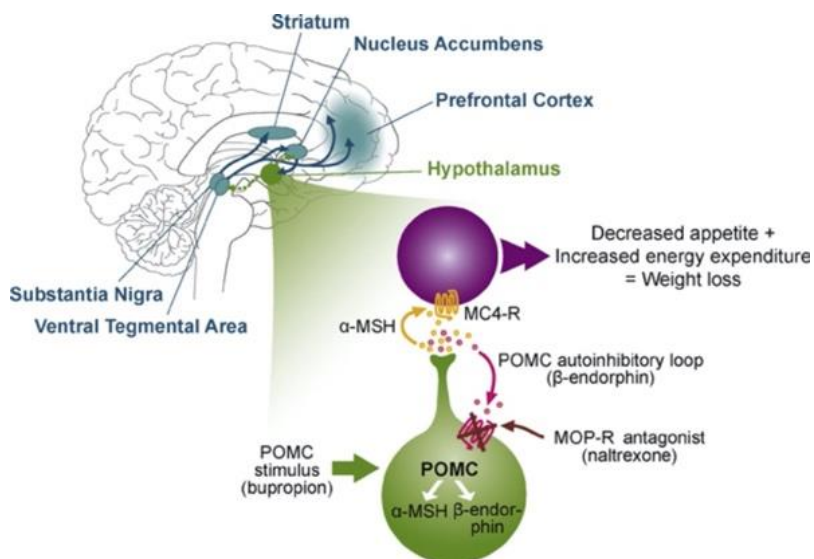


Figura 15 Meccanismo d'azione della terapia combinata naltrexone/bupropione (Billes et al., 2014).

Il trattamento con Contrave® deve essere iniziato con una compressa una volta al giorno di 8 mg di naltrexone e 90 mg di bupropione per la prima settimana, e successivamente aumentato ad una dose di mantenimento di 2 compresse due volte al giorno per una dose giornaliera totale di 32 mg di naltrexone e 360 mg di bupropione (Narayanaswami & Dwoskin, 2017). In uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, i partecipanti obesi o in sovrappeso con dislipidemia e/o ipertensione che hanno assunto Contrave® (naltrexone 32 mg/die; bupropione 360 mg/die) per 56 settimane hanno mostrato una maggiore perdita di peso (6,4%) rispetto al placebo (1,2%) (Apovian et al., 2013). La combinazione di naltrexone/bupropione è generalmente ben tollerata con un profilo di effetti collaterali accettabile. Gli effetti collaterali più comuni di naltrexone/bupropione sono nausea, costipazione, mal di testa, vertigini, insonnia, secchezza delle fauci e diarrea (Montan et al., 2019). Contrariamente ad altri farmaci ad azione centrale, come fentermina/topiramato e lorcaserina, naltrexone/bupropione non ha potenziale di abuso (Montan et al., 2019).

Liraglutide

Liraglutide 3,0 mg (Saxenda®) è stato approvato sia dall'EMA che dalla FDA, rispettivamente nel 2009 e nel 2010, per il trattamento dell'obesità (Dragano et al., 2020). È un analogo del GLP-1 endogeno, ma si differenzia da esso (fig.16) per:

- la sostituzione della lisina in posizione 34 con un'arginina;
- l'aggiunta di un acido grasso a 16 atomi di carbonio legato alla lisina in posizione 26 mediante un residuo di glutammato.



Figura 16 Modifiche strutturali degli agonisti del recettore del GLP-1 (Brown et al., 2018).

La catena laterale dell'acido grasso permette il legame della liraglutide alle proteine plasmatiche, tra cui l'albumina, determinando così un'emivita più lunga (13 ore) rispetto al GLP-1 endogeno (pochi minuti), consentendo un'unica somministrazione giornaliera (Tak & Lee, 2021). L'efficacia e la sicurezza di liraglutide come farmaco antiobesità sono state studiate in quattro studi di fase III che rientrano nel programma *Satiety and Clinical Adipity – Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals* (SCALE) (Dragano et al., 2020). Questi quattro studi multicentrici randomizzati su larga scala hanno incluso più di 5000 partecipanti:

- SCALE – *Obesity and Prediabetes* in cui sono stati inclusi 3.731 individui non affetti da diabete aventi un BMI > 30 kg/m² o un BMI > 27 kg/m² con dislipidemia o ipertensione associate. I pazienti randomizzati a liraglutide hanno avuto una riduzione significativamente maggiore del peso corporeo medio dell'8,0% contro il 2,6% del placebo (Pi-Sunyer et al., 2015).
- SCALE – *Diabetes* in cui sono stati arruolati 846 adulti affetti da diabete di tipo 2; i pazienti trattati con liraglutide 3,0 mg, liraglutide 1,8 mg e placebo hanno avuto una perdita di peso media rispettivamente del 6,0% (6,4 kg), 4,7% (5,0 kg) e 2,0% (2,2 kg) alla fine delle 56 settimane (Davies et al., 2015). La perdita di peso con

entrambe le dosi di liraglutide è stata significativamente maggiore rispetto al placebo.

- SCALE – *Maintenance* ha incluso 422 pazienti che hanno ottenuto una perdita di almeno il 5% del peso iniziale in seguito ad una dieta a basso contenuto calorico durata 4-12 settimane. Il gruppo trattato con liraglutide 3,0 mg ha avuto una diminuzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto al placebo (6,2% contro lo 0,2%) (Wadden et al., 2013).
- SCALE – *Obesity and Prediabetes trial* (n = 2.254 pazienti). In questo studio si è andati a verificare se la somministrazione sottocutanea di 3,0 mg di liraglutide al giorno per 3 anni, riducesse la progressione del diabete di tipo 2 in individui in sovrappeso o obesi con prediabete, coadiuvata da una dieta ipocalorica e una maggiore attività fisica (Roux et al., 2017). Nei soggetti trattati è stata osservata una riduzione del peso corporeo di 4,6 kg rispetto al placebo (il 50% dei pazienti ha perso peso >5%) (le Roux et al., 2017). Inoltre, nel 66% degli individui trattati con liraglutide è stata osservata una regressione dal prediabete alla normoglicemia rispetto al 36% nel gruppo placebo, ritardando l'insorgenza del T2D (le Roux et al., 2017).

In tutti i sopracitati studi, il trattamento con liraglutide è stato associato a miglioramenti significativi del BMI medio, della circonferenza vita, della glicemia a digiuno e postprandiale, un incremento della funzione delle cellule β -pancreatiche e della sensibilità insulinica (Dragano et al., 2020).

Le reazioni avverse riportate in $\geq 5\%$ dei pazienti includevano nausea, ipoglicemia, diarrea, costipazione, vomito, cefalea, diminuzione dell'appetito, dispepsia, affaticamento, vertigini, dolore addominale e aumento dell'attività della lipasi (Pi-Sunyer et al., 2015). Gli eventi avversi gravi includevano pancreatite acuta, dolore toracico e bronchite (Pi-Sunyer et al., 2015).

Strategie terapeutiche innovative

Beloranib

Il Beloranib (fig.17), un analogo sintetico della fumagillina, è stato un candidato farmaco sperimentale per il trattamento dell'obesità.

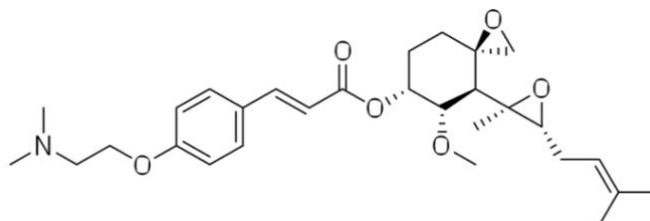


Figura 17 Struttura chimica del beloranib (Farrell et al., 2019).

La fumagillina è un composto antimicrobico isolato per la prima volta nel 1949 dal fungo *Aspergillus fumigatus*; quattro decenni dopo si scoprì inaspettatamente che inibiva l'angiogenesi mediante legame covalente tra il gruppo epossidico della fumagillina e l'istidina 231 nel sito attivo dell'enzima metionina aminopeptidasi 2 (MetAP2) (Howland, 2015). MetAP2 è un membro della famiglia delle dimetalloproteasi che catalizza la rimozione idrolitica dei residui di metionina N-terminale dalle proteine nascenti convertendole in proteine attive. È un enzima codificato dal gene METAP2 nell'uomo e l'aumentata espressione di questo gene è associata a vari tipi di cancro (Narayanaswami & Dwoskin, 2017). L'interesse per lo sviluppo di farmaci inibitori dell'angiogenesi come possibili antitumorali ha portato alla sintesi di analoghi della fumagillina. Studi preclinici su vari farmaci analoghi hanno confermato che inibivano l'angiogenesi, ma erano anche associati alla perdita di peso come effetto avverso (Howland, 2015). Poiché similmente alle cellule tumorali, il tessuto adiposo bruno (BAT) è ampiamente vascolarizzato e il tessuto adiposo bianco (WAT) può subire espansione e regressione, entrambi richiedono un rimodellamento continuo delle reti capillari (angiogenesi dinamica) (Joharapurkar et al., 2014). Infatti, sia gli adipociti che le cellule staminali di origine adiposa producono numerosi fattori di crescita come il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), il fattore di crescita degli epatociti (HGF), il fattore di crescita dei fibroblasti-2 (FGF-2), il fattore di crescita

placentare (PIGF), le metalloproteinasi della matrice (MMP), l'angiopoietina, la resistina, la leptina e la visfatina, che stimolano l'angiogenesi (Joharapurkar et al., 2014). Il tessuto adiposo, specialmente negli stati patologici, va incontro ad ipossia, che induce l'espressione di HIF-1 α (*hypoxia inducible factor*), che agisce come fattore di trascrizione per la sintesi di VEGF (*vascular endothelial growth factor*) che rafforza il processo angiogenetico (Joharapurkar et al., 2014). Pertanto, la somministrazione di agenti anti-angiogenici rappresenta una potenziale strategia terapeutica innovativa. Infatti la somministrazione di analoghi della fumagillina in modelli animali obesi, ha dimostrato una riduzione del peso corporeo dose-dipendente e la perdita di tessuto adiposo (Howland, 2015). Il preciso meccanismo d'azione con il quale gli inibitori di MetAP2 portino ad una riduzione del peso corporeo non è ancora totalmente chiaro; tuttavia, si suppone che la soppressione dei segnali extracellulari regolati dalle chinasi 1 e 2 (ERK1/ERK2) rappresentino uno dei meccanismi chiave per l'effetto antiobesità osservato (Joharapurkar et al., 2014). Tale inibizione determina una ridotta biosintesi di lipidi e del colesterolo attraverso la soppressione dell'attività della proteina SREBP (*sterol regulatory element binding protein*) (Joharapurkar et al., 2014). L'esposizione prolungata alla fumagillina ha provocato cambiamenti dell'espressione genica nel tessuto epatico e adiposo, suggerendo che l'inibizione di MetAP2 altera anche vari fattori infiammatori, coerentemente con la diminuzione dell'attività chinastica (Joharapurkar et al., 2014). Il beloranib, originariamente progettato come anti-angiogenico per il trattamento del cancro, è stato un farmaco in via di sperimentazione per la terapia dell'obesità, dato i potenziali effetti antiobesità derivanti dall'inibizione irreversibile dell'enzima MetAP2 (Howland, 2015). L'inibizione di MetAP2 ha dimostrato ridurre la biosintesi dei lipidi e stimolare l'ossidazione e la lipolisi dei grassi, suggerendo un potenziale ruolo antiobesità (Narayanaswami & Dwoskin, 2017). Recenti studi con beloranib hanno dimostrato un aumento dei livelli plasmatici di adiponectina e del fattore di crescita dei fibroblasti 21 (FGF-21), entrambi ormoni catabolici, ma anche la comparsa di corpi chetonici suggerendo che

l'inibizione di MetAP2 stimoli il dispendio energetico, attraverso l'utilizzazione dei grassi e la loro successiva escrezione (Joharapurkar et al., 2014). La somministrazione sottocutanea di beloranib per 7 giorni ha ridotto sia l'assunzione cumulativa di cibo che il peso corporeo in modelli murini obesi inclusi ratti OLETF (1 mg/kg al giorno) e topi con lesioni nel nucleo arcuato (1 mg/kg al giorno) (Kim et al., 2007). Le dimensioni degli adipociti, dell'epididimo e del cuscinetto adiposo mesenterico erano ridotte nei ratti trattati con beloranib. Ciò suggerisce quindi che beloranib agisca nel tessuto adiposo per inibire la formazione di nuovi vasi sanguigni e stimolare l'apoptosi delle cellule endoteliali, inibendone così l'espansione (Kim et al., 2007). Nello stesso studio è stata valutata anche l'avversione al gusto nei ratti OLETF trattati con beloranib, come un potenziale meccanismo alla base della diminuzione dell'assunzione di cibo (Kim et al., 2007). Rispetto ai controlli, la somministrazione di beloranib (1 o 10 mg/kg) ha prodotto un'avversione condizionata al gusto (diminuzione dell'assunzione di soluzione di saccarina) nei ratti OLETF (Kim et al., 2007). L'effetto anoressigeno di beloranib può essere quindi dovuto in parte anche all'induzione dell'avversione al gusto (Kim et al., 2007). L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del beloranib come farmaco antiobesità sono state valutate in uno studio di fase II, in doppio cieco, randomizzato della durata di 12 settimane (Kim et al., 2015). In particolare, sono stati osservati gli effetti della somministrazione sottocutanea di beloranib (0,6 1,2 e 2,4 mg) per 12 settimane rispetto al placebo, in 147 partecipanti (principalmente donne bianche) obesi (Kim et al., 2015). Alla dodicesima settimana, il beloranib ha determinato una perdita di peso progressiva dose-dipendente di $-5,5 \pm 0,5$ $-6,9 \pm 0,6$ e $-10,9 \pm 1,1$ kg rispettivamente per le dosi di 0,6 - 1,2 - 2,4 mg di beloranib, rispetto a $-0,4 \pm 0,4$ kg con placebo (Kim et al., 2015). La perdita di peso indotta da beloranib è stata associata a corrispondenti riduzioni della circonferenza della vita e della massa grassa corporea, nonché a miglioramenti del profilo lipidico, della proteina C-reattiva ad alta sensibilità e della pressione sanguigna (Kim et al., 2015). I disturbi del sonno e gli eventi avversi gastrointestinali erano più comuni con

beloranib che con placebo; questi erano generalmente da lievi a moderati, transitori e dose-correlati (Kim et al., 2015). Nonostante la significativa perdita di peso e la riduzione dell'iperfagia indotta dal beloranib, uno studio di fase III che includeva soggetti affetti dalla sindrome di Prader-Willi è stato interrotto precocemente in seguito alla morte di due pazienti a causa di embolia polmonare (McCandless et al., 2017). Inoltre, nello stesso studio si sono verificati due eventi di trombosi venosa profonda tra i soggetti trattati con beloranib. Attualmente gli studi sul beloranib sono stati interrotti, dati i decessi verificatisi e il farmaco non è più in fase di sviluppo (McCandless et al., 2017).

Capitolo 3 – Chirurgia bariatrica

La chirurgia bariatrica è attualmente il trattamento a lungo termine più efficace per la perdita di peso e per il miglioramento delle comorbidità correlate all'obesità. Sebbene la chirurgia bariatrica sia diventata sempre più sicura con i progressi nelle tecnologie laparoscopiche ed endoscopiche, rimane una procedura invasiva con molte possibili complicanze a breve e a lungo termine. Infatti, rappresenta uno strumento terapeutico che deve essere preso in considerazione quando gli altri metodi, modifica comportamentale e trattamento farmacologico, siano risultati fallimentari. Le indicazioni per sottoporsi a chirurgia bariatrica si basano sull'indice di massa corporea (BMI) e sulla presenza di comorbidità. Nel 1991 il National Institutes of Health (NIH) ha pubblicato le prime linee guida sui criteri di appropriatezza per la sottoposizione a chirurgia bariatrica, le quali sono state successivamente adottate dalla Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (S.I.C.OB.). Tali linee guida considerano la chirurgia bariatrica come un'opzione di trattamento per pazienti obesi di età compresa fra i 18 e i 60 anni con:

- BMI ≥ 40 kg/m² senza comorbidità;
- BMI 35 – 39.99 kg/m² con almeno una comorbidità associata, tra cui diabete di tipo 2, ipertensione, dislipidemia, NASH/NAFLD e apnea notturna severa.

I pazienti candidabili a chirurgia bariatrica devono presentare nella loro storia clinica, un insuccesso di una terapia medica appropriata ovvero una terapia che non abbia indotto una significativa perdita di peso o che abbia determinato uno scarso o mancato mantenimento della perdita di peso nel lungo termine. Tali pazienti vengono sottoposti a diversi colloqui volti alla valutazione dello stato motivazionale del paziente e la sua disponibilità a aderire al *follow-up* sia psicologico che nutrizionale nel lungo termine, per informarli sui potenziali rischi e benefici dell'intervento chirurgico e dei cambiamenti alimentari che dovranno affrontare post-intervento. Tutto ciò permette di ottenere un reale consenso informato da parte del paziente (Foschi et al., 2016).

Per pazienti in età evolutiva (< 18 anni), che devono sottoporsi a chirurgia bariatrica, sono stati introdotti criteri più limitativi rispetto all'adulto:

- BMI > 35 kg/m² con almeno una comorbidità;
- sottoposizione a trattamento medico da un periodo di almeno sei mesi presso una struttura specializzata;
- maturità scheletrica e sviluppo completato;
- adesione ai programmi multidisciplinari sia pre che postoperatori;
- possibilità di accedere a supporto pediatrico specializzato.

Per quanto riguarda i pazienti obesi ultrasessantenni, bisogna tenere in considerazione le possibili maggiori complicanze postoperatorie e la minor perdita di peso successiva all'intervento rispetto ai pazienti più giovani (Foschi et al., 2016). Le comuni procedure chirurgiche bariatriche (bypass gastrico Roux-en-Y, gastrectomia a manica verticale e bendaggio gastrico regolabile) inducono una sostanziale perdita di peso dopo 1 anno (20%-32%), che si mantiene dopo 10 anni di *follow-up* (14-16%) (Dragano et al., 2020).

Gestione nutrizionale pre e post-operatoria

Gli aspetti più importanti nella gestione medica del paziente bariatrico si riferiscono alla gestione nutrizionale. Una dietoterapia preoperatoria anche se non obbligatoria, risulta utile nel ridurre le complicanze intra e perioperatorie del paziente obeso, il quale è sicuramente esposto a rischi maggiori. Infatti, nonostante la chirurgia bariatrica abbia un basso tasso di mortalità, le complicanze chirurgiche (sanguinamenti, infezioni, deiscenza delle anastomosi) rimangono comuni (5-20%) e in parte dipendono da età, sesso e comorbidità del paziente (Bettini et al., 2020). La chirurgia laparoscopica nei pazienti con obesità grave è impegnativa a causa dello spessore della parete addominale, dell'obesità intra-addominale, del possibile ispessimento mesenterico e dell'epatomegalia (Bettini et al., 2020). Per tale motivo le linee guida AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) suggeriscono un calo del peso preoperatorio al fine di agevolare i tecnicismi dell'intervento chirurgico. La perdita di peso

preoperatoria può essere ottenuta con diversi regimi, come le diete ipocaloriche (LCD) (1000-1200 kcal/die), le diete a bassissimo contenuto calorico (VLCD) (≤ 800 kcal/die) e la dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) (Bettini et al., 2020). Dopo l'intervento invece è importante la consulenza nutrizionale per facilitare l'adattamento delle abitudini alimentari alla nuova fisiologia gastro-intestinale. La maggior parte degli interventi bariatrici prevede la riduzione del volume dello stomaco e/o la creazione di una piccola sacca gastrica. A causa del piccolo volume e dell'edema gastrico postoperatorio, l'ingestione di cibi solidi nei primi giorni dopo l'intervento è molto difficoltosa o addirittura impossibile. Pertanto, al fine di evitare o minimizzare il rigurgito e il vomito, la maggior parte dei protocolli nutrizionali post-operatori suggeriscono una dieta liquida nei primi tre giorni dopo l'intervento e un aumento molto graduale della consistenza del cibo nelle prime settimane post-operatorie. Di solito, entro 24 ore dall'intervento viene iniziata una dieta liquida a basso contenuto di zuccheri e ai pazienti viene quindi chiesto di modificare gradualmente e progressivamente la consistenza del cibo, passando da liquidi a cibi morbidi o cremosi nei successivi quindici giorni post-intervento e poi si procede ad integrare gradualmente cibi solidi masticabili dalla terza settimana (Bettini et al., 2020). Al termine della dieta post-operatoria e successivamente, i pazienti dovrebbero ricevere una consulenza periodica da parte di un dietologo, al fine di massimizzare i risultati della procedura bariatrica e ridurre il rischio di ripresa tardiva del peso ma non solo. Infatti, a seconda del tipo di intervento possono insorgere deficit nutrizionali che vanno prevenuti ed eventualmente curati ma possono verificarsi problemi nutrizionali specifici, come la sindrome da dumping e l'ipoglicemia reattiva, che dovrebbero essere gestiti in gran parte mediante manipolazioni nutrizionali (Bettini et al., 2020).

Tecniche bariatriche

Le procedure bariatriche sono classicamente distinte in tre macrocategorie, in base al loro meccanismo d'azione.

Interventi restrittivi meccanici

Interventi il cui scopo è la restrizione del volume gastrico e il conseguente rallentamento dei processi digestivi.

Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico

Prevede il posizionamento, per via laparoscopica, di una protesi circolare in silicone appena sotto la giunzione gastroesofagea al fine di creare una piccola sacca (*pouch*), del volume approssimativo di 30ml, nello stomaco prossimale (fig.18) (Beitner & Kurian, 2012).

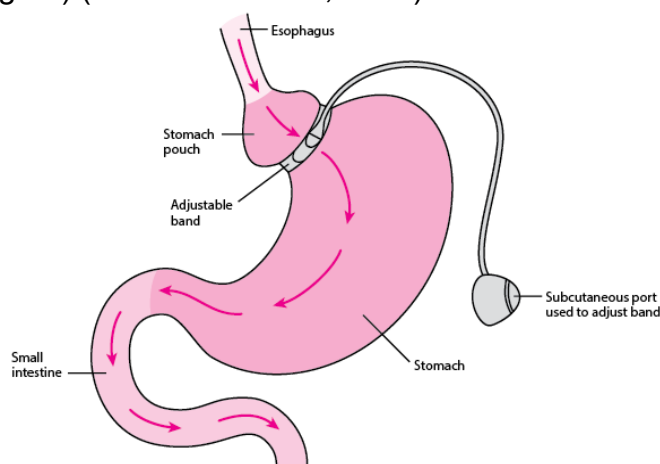


Figura 18 Bendaggio gastrico regolabile (<https://www.msmanuals.com>).

Attraverso un piccolo tubo, il bendaggio viene collegato ad un serbatoio (port) sottocutaneo addominale che permette di ridurre o aumentare il diametro della protesi, mediante iniezione di soluzione fisiologica sterile regolando così l'ampiezza del lume gastrico e di conseguenza il passaggio tra i due scomparti gastrici (Beitner & Kurian, 2012). Il bendaggio gastrico determina una riduzione del volume dello stomaco. Questo fa sì che il cibo ingerito riempia velocemente la sacca ma la costrizione generata dalla protesi rallenta il passaggio del cibo verso la zona distale dello stomaco con conseguente aumento del senso di sazietà anche a seguito dell'ingestione

piccole quantità di cibo. Pertanto, la quantità di cibo introdotta sarà nettamente minore rispetto a quella abitualmente assunta antecedentemente al bendaggio, con conseguente diminuzione del peso corporeo (Beitner & Kurian, 2012).

Gastrectomia verticale (*gastric sleeve*)

L'intervento, sempre eseguito per via laparoscopica, consiste nell'asportazione di circa l'80% dello stomaco lungo la grande curvatura (fig.19), mediante l'utilizzo di suturatrici per la sezionatura dello stomaco (Seeras et al., 2022).

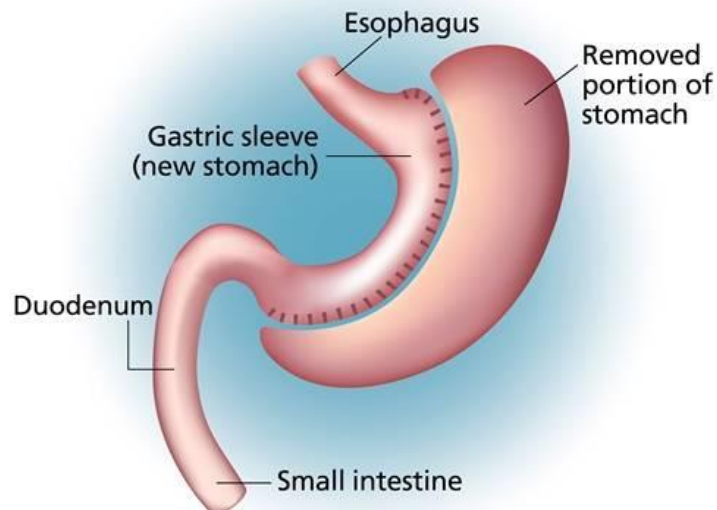


Figura 19 Gastrectomia verticale (Seeras et al., 2022).

In tal modo lo stomaco, in diretta continuità con l'esofago e il duodeno, assume una conformazione tubolare (*sleeve*) del volume tra i 60-120 ml. La rimozione del fondo dello stomaco causa una riduzione dei livelli plasmatici di grelina, ormone oressigeno, determinando così una diminuzione dell'appetito che, in associazione al ridotto volume gastrico, induce un significativo calo ponderale del peso soprattutto nel breve termine (Seeras et al., 2022).

Interventi malassorbitivi

La riduzione del peso è determinata dalla drastica riduzione dell'assorbimento dei nutrienti, mediata da modifiche dell'anatomia intestinale.

Diversione biliopancreatica (BPD) secondo Scopinaro

Tecnicamente consiste nell'effettuare tre manovre chirurgiche (Ceriani et al., 2022):

- una resezione gastrica distale, asportando circa i due terzi dello stomaco, incluso il piloro;
- la colecististectomia, ossia la rimozione della cistifellea per la profilassi dei calcoli biliari;
- la diversione biliopancreatica attraverso la quale si va a creare un doppio canale intestinale che permette di ritardare il contatto tra i succhi gastrici e gli alimenti ingeriti.

Per ottenere ciò, il tubo intestinale viene suddiviso in due canali, uno denominato tratto alimentare, nel quale transiterà il cibo, l'altro, il canale biliopancreatico, in cui scorrono i succhi pancreatici e la bile. I due canali si ricongiungono, formando il canale comune, a 50 cm dalla valvola ileocecale, all'interno del quale i nutrienti ingeriti entrano in contatto con le secrezioni biliopancreatiche (fig.20) (Ceriani et al., 2022).

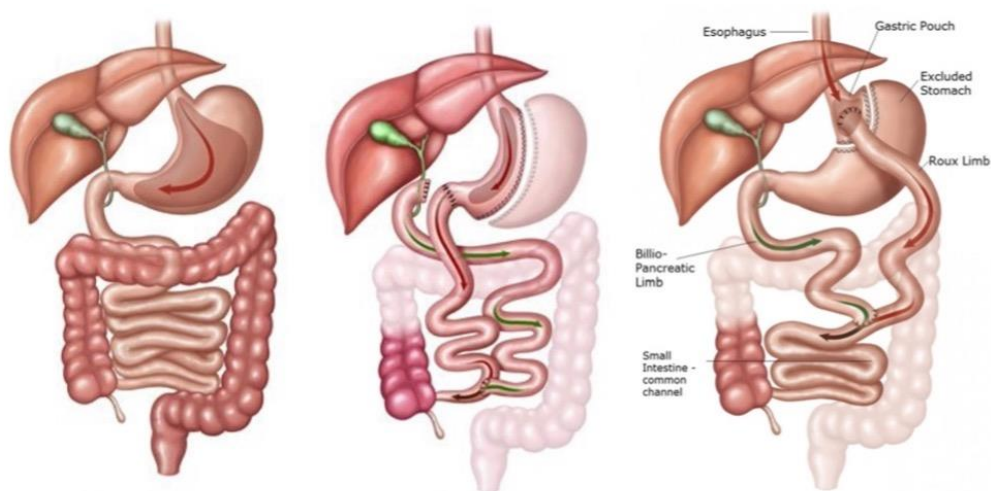


Figura 20 Diversione biliopancreatica (al centro) e Duodenal switch (a destra) (<https://weightlossandwellnesscenter.com/surgical-weightloss-solutions/biliopancreatic-diversion/>).

Deviando le secrezioni biliopancreatiche dal contatto con il cibo lungo la maggior parte dell'intestino tenue, si instaura una condizione di malassorbimento selettivo per grassi e carboidrati complessi (Ceriani et al., 2022). Una variante della diversione è rappresentata dal *Duodenal switch* (fig.20) che si differenzia dalla prima per la gastrosezione verticale anziché orizzontale e per la mancata asportazione del piloro. L'unica restrizione alimentare post-intervento riguarda gli zuccheri semplici, il cui assorbimento non viene modificato dalla diversione biliopancreatica (Conner & Nottingham, 2022). Le complicanze tardive più comuni comprendono la carenza di vitamine liposolubili (A, D, E, K) dato che i grassi vengono malassorbiti, anemia causata dal malassorbimento di ferro e vitamina B12, osteoporosi da ipocalcemia e carenza di folati (Conner & Nottingham, 2022).

Interventi misti

Combinano la componente restrittiva (formazione di una tasca gastrica di volume ridotto) a quella di ridotto assorbimento dei nutrienti, bypassando il duodeno e la parte prossimale del digiuno.

Bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB)

Si tratta di un intervento eseguito in laparoscopia, attraverso il quale si va a creare una piccola tasca gastrica prossimale (*pouch*) di volume compreso tra i 15 e i 20 ml, separata dal resto dello stomaco. Tale tasca viene anastomizzata con l'ansa distale del digiuno (ansa alimentare) reciso a 50-100 cm a valle del legamento Treitz, con formazione dell'arto di Roux noto anche come arto alimentare per la sua funzione di trasporto dei nutrienti. L'ansa biliopancreatica, che drena le secrezioni pancreatiche e gli acidi biliari, viene collegata all'arto di Roux attraverso un'anastomosi digiuno-digiunale per formare un canale comune (Kersebaum et al., 2020). Dopo RYGB, il cibo ingerito si svuota rapidamente dalla piccola sacca gastrica nell'arto alimentare e si mescola con la secrezione esocrina biliare e pancreatico nell'arto comune (fig.21) (Laferrère & Pattou, 2018).

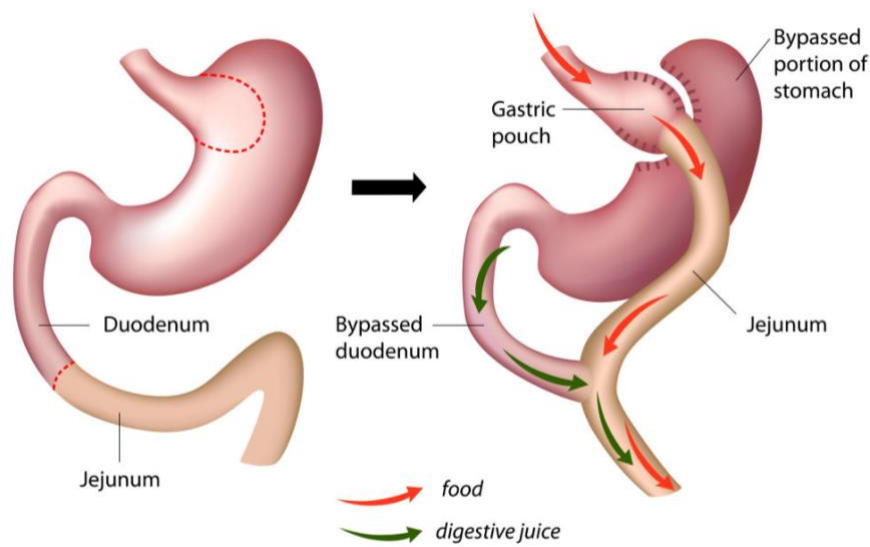


Figura 21 Bypass gastrico Roux-en-Y (<https://hospital.uillinois.edu>).

La perdita di peso è dovuta sia alla componente restrittiva, regolata dal volume della *pouch* gastrica, sia a quella malassorbitiva, causata dall'esclusione del passaggio degli alimenti attraverso il duodeno e il digiuno prossimale. Inoltre, il riassetto anatomico dell'intestino tenue post RYGB altera l'asse neuro-ormonale intestino-SNC, coinvolta nella regolazione del bilancio energetico (Lampropoulos et al., 2021). I cambiamenti nella secrezione di diversi ormoni intestinali svolgono un ruolo essenziale sia nella riduzione dell'assunzione di cibo che nella perdita di peso osservata in seguito a tale procedura chirurgica. È stato dimostrato che tale intervento determina un marcato aumento dei livelli postprandiali di GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e del peptide YY₃₋₃₆, entrambi secreti dalle cellule L enteroendocrine dell'ileo (Lampropoulos et al., 2021). Tale aumento è dovuto principalmente al rapido apporto di nutrienti all'intestino tenue distale e alla conseguente stimolazione delle cellule L enteroendocrine (Lampropoulos et al., 2021). Sono entrambi ormoni peptidici anoressigeni che agiscono sul SNC inducendo sazietà e diminuendo l'assunzione di cibo. L'incremento di GLP-1, ormone incretinico secreto in risposta al glucosio luminale che stimola le cellule β -pancreatiche a rilasciare insulina, è stato osservato già una settimana dopo l'intervento e

si ritiene sia essenziale nella risoluzione del diabete mellito (Laferrère & Pattou, 2018). Il bypass gastrico laparoscopico Roux-en-Y (LRYGB) è la procedura bariatrica più frequentemente eseguita in tutto il mondo in quanto permette di ottenere una significativa perdita di peso protratta nel tempo, un'eccezionale risoluzione a lungo termine delle comorbidità correlate all'obesità e di conseguenza, un netto miglioramento della qualità della vita. In seguito a tale intervento, è stata dimostrata una perdita dell'eccesso di peso mediamente tra il 60-70% (Lampropoulos et al., 2021).

Conclusioni

Negli ultimi trent'anni l'obesità ha raggiunto proporzioni epidemiche ed è considerata un importante problema sanitario della società contemporanea, con gravi oneri economici e sociali. Le ultime proiezioni dell'OMS sono decisamente allarmanti. Entro il 2030, quasi il 60% della popolazione mondiale potrebbe essere obesa o in sovrappeso evidenziando l'importanza nello sviluppo di farmaci innovativi e di politiche di sanità pubblica incentrate sulla prevenzione e il trattamento dell'obesità. Il *"Piano d'azione globale per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili 2013-2020"* dell'OMS definisce le strategie per prevenire un ulteriore aumento della prevalenza dell'obesità, ma finora i progressi sono stati lenti. Attualmente la chirurgia bariatrica è la strategia più efficiente nel ridurre la massa corporea. Sebbene siano stati apportati notevoli miglioramenti in termini di recupero e di assistenza al paziente, la chirurgia bariatrica rimane un'opzione di trattamento riservata a forme severe di obesità. La farmacoterapia continua, pertanto, ad essere la colonna portante nella cura della malattia e delle sue complicanze. Nell'ultimo decennio l'ampliamento delle conoscenze dei meccanismi fisiologici che stanno alla base dell'equilibrio tra apporto e dispendio energetico e il potenziamento della ricerca nel trattamento dell'obesità hanno apportato l'introduzione di nuove strategie farmacologiche alcune delle quali si basano sul sinergismo tra principi attivi, altre invece si concentrano interamente su nuovi targets terapeutici. Tra quest'ultimi vi è il beloranib che ha dimostrato essere efficace nella riduzione del peso corporeo. L'inibizione di MetAP2, e quindi dell'angiogenesi, rappresenta un meccanismo innovativo per il trattamento dell'obesità impedendo l'ulteriore espansione del tessuto adiposo. Tuttavia, anche la terapia farmacologica rimane piuttosto limitata nella sua efficacia per contrastare effettivamente l'ambiente obesogenico ma potrebbe comunque diventare, in un futuro, la terapia elettiva nel trattamento dell'obesità così come lo è per altre patologie croniche come per esempio il diabete.

Bibliografia

- Apovian, C. M., Aronne, L., Rubino, D., Still, C., Wyatt, H., Burns, C., Group, C.-I. S. (2013). A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*, 21(5), 935-943. <https://doi.org/10.1002/oby.20309>
- Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., Society, E. (2015). Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(2), 342-362. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>
- Baldini, G., & Phelan, K. D. (2019). The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*, 241(1), R1-R33. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0596>
- Bansal, A. B., & Khalili, Y. A. (2022). Orlistat. In: StatPearls Publishing[internet], Treasure Island (FL).
- Bedogni, G., Borghi, A., & Battistini, N. C. (2001). *Manuale di valutazione antropometrica dello stato nutrizionale*. EDRA srl.
- Beitner, M., & Kurian, M. S. (2012). Laparoscopic adjustable gastric banding. *Abdom Imaging*, 37(5), 687-689. <https://doi.org/10.1007/s00261-012-9864-8>
- Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., Flint, A. J., Hannan, L., MacInnis, R. J., Thun, M. J. (2010). Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*, 363(23), 2211-2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000367>
- Bettini, S., Belligoli, A., Fabris, R., & Busetto, L. (2020). Diet approach before and after bariatric surgery. *Rev Endocr Metab Disord*, 21(3), 297-306. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09571-8>
- Billes, S. K., Sinnayah, P., & Cowley, M. A. (2014). Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*, 84, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.04.004>
- Boutari, C., & Mantzoros, C. S. (2022). A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*, 133, 155217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155217>
- Brown, E., Cuthbertson, D. J., & Wilding, J. P. (2018). Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. *Peptides*, 100, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.009>
- Cacciari, E., Milani, S., Balsamo, A., Spada, E., Bona, G., Cavallo, L., . . . Cicognani, A. (2006). Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest*, 29(7), 581-593. <https://doi.org/10.1007/BF03344156>
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., . . . Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and

- insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Carbone, S., Canada, J. M., Billingsley, H. E., Siddiqui, M. S., Elagizi, A., & Lavie, C. J. (2019). Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag*, 15, 89-100. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S168946>
- Ceriani, V., Pinna, F., Galantino, A., Zakaria, A. S., Manfrini, R., Pontiroli, A. E., & Folli, F. (2022). Biliopancreatic Diversion (BPD), Long Common Limb Revisional Biliopancreatic Diversion (BPD + LCL-R), Roux-en-Y Gastric Bypass [RYGB] and Sleeve Gastrectomy (SG) mediate differential quantitative changes in body weight and qualitative modifications in body composition: a 5-year study. *Acta Diabetol*, 59(1), 39-48. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01777-9>
- Ciesielska, A., Matyjek, M., & Kwiatkowska, K. (2021). TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*, 78(4), 1233-1261. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03656-y>
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. (1998). *Obes Res*, 6 Suppl 2, 51S-209S.
- Conner, J., & Nottingham, J. M. (2022). *Biliopancreatic Diversion With Duodenal Switch*. StatPearls Publishing [Internet], Treasure Island (FL).
- Consultation, W. E. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363(9403), 157-163. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15268-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15268-3)
- Coulter, A. A., Rebello, C. J., & Greenway, F. L. (2018). Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. *Drugs*, 78(11), 1113-1132. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0946-y>
- Davies, M. J., Bergenstal, R., Bode, B., Kushner, R. F., Lewin, A., Skjøth, T. V., . . . Group, N.-S. (2015). Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314(7), 687-699. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676>
- Devlin, T. M., Simmaco, M., & Abruzzese Saccardi, A. (2013). *Biochimica con aspetti clinico-farmaceutici / Thomas M. Devlin ; [aggiornato sulla 5. ed italiana a cura di Alberto Abruzzese Saccardi ... et al.]*. EDISES.
- Dixon, A. E., & Peters, U. (2018). The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*, 12(9), 755-767. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1506331>
- Dragano, N. R. V., Fernø, J., Diéguez, C., López, M., & Milbank, E. (2020). Recent Updates on Obesity Treatments: Available Drugs and Future Directions. *Neuroscience*, 437, 215-239. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.034>
- Farrell, P. J., Zopf, C. J., Huang, H. J., Balakrishna, D., Holub, C., Bilakovics, J., Larson, C. J. (2019). Using Target Engagement

- Biomarkers to Predict Clinical Efficacy of MetAP2 Inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*, 371(2), 299-308. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.259028>
- Finkelstein, E. A., Ruhm, C. J., & Kosa, K. M. (2005). Economic causes and consequences of obesity. *Annu Rev Public Health*, 26, 239-257. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144628>
- Flint, A., Raben, A., Astrup, A., & Holst, J. J. (1998). Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*, 101(3), 515-520. <https://doi.org/10.1172/JCI990>
- Florea, L., Caba, L., & Gorduza, E. V. (2021). Bardet-Biedl Syndrome-Multiple Kaleidoscope Images: Insight into Mechanisms of Genotype-Phenotype Correlations. *Genes (Basel)*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/genes12091353>
- Foschi, D., Luca, M. D., Sarro, G., Bernante, P., Zappa, M. A., Moroni, R., . . . Lorenzo, N. D. (2016). S.I.C.OB.: Linee guida di chirurgia dell'obesità. In *Linee di buona pratica clinica nella selezione, nella preparazione, nel trattamento perioperatorio e a lungo termine del paziente obeso sottoposto a chirurgia bariatrica*.
- Gomes, A. C., Hoffmann, C., & Mota, J. F. (2018). The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*, 9(4), 308-325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
- Gregoric, N., Groselj, U., Bratina, N., Debeljak, M., Zerjav Tansek, M., Suput Omladic, J., Avbelj Stefanija, M. (2021). Two Cases With an Early Presented Proopiomelanocortin Deficiency-A Long-Term Follow-Up and Systematic Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 689387. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.689387>
- Halberg, N., Wernstedt-Asterholm, I., & Scherer, P. E. (2008). The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37(3), 753-768, x-xi. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.07.002>
- Haslam, D. (2016). Weight management in obesity - past and present. *Int J Clin Pract*, 70(3), 206-217. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12771>
- Howland, R. H. (2015). Aspergillus, angiogenesis, and obesity: the story behind beloranib. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 53(3), 13-16. <https://doi.org/10.3928/02793695-20150219-01>
- Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., & Ross, R. (2002). Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med*, 162(18), 2074-2079. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.18.2074>
- Joharapurkar, A. A., Dhanesha, N. A., & Jain, M. R. (2014). Inhibition of the methionine aminopeptidase 2 enzyme for the treatment of obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 7, 73-84. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S56924>
- Jones, E. S., Nunn, N., Chambers, A. P., Østergaard, S., Wulff, B. S., & Luckman, S. M. (2019). Modified Peptide YY Molecule Attenuates the Activity of NPY/AgRP Neurons and Reduces Food Intake in Male Mice. *Endocrinology*, 160(11), 2737-2747. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00100>

- Jonnalagadda, S. S., Skinner, R., & Moore, L. (2004). Overweight athlete: fact or fiction? *Curr Sports Med Rep*, 3(4), 198-205. <https://doi.org/10.1249/00149619-200408000-00005>
- Kabahizi, A., Wallace, B., Lieu, L., Chau, D., Dong, Y., Hwang, E. S., & Williams, K. W. (2022). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics. *Br J Pharmacol*, 179(4), 600-624. <https://doi.org/10.1111/bph.15682>
- Kang, J. G., Park, C. Y., Kang, J. H., Park, Y. W., & Park, S. W. (2010). Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity. *Diabetes Obes Metab*, 12(10), 876-882. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01242.x>
- Kenny, P. J. (2011). Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*, 69(4), 664-679. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.016>
- Kersebaum, J. N., Möller, T., von Schönfels, W., Taivankhuu, T., Becker, T., Egberts, J. H., & Beckmann, J. H. (2020). Robotic Roux-en-Y Gastric Bypass Procedure Guide. *JLS*, 24(4). <https://doi.org/10.4293/JLS.2020.00062>
- Kim, D., MacConell, L., Zhuang, D., Kothare, P. A., Trautmann, M., Fineman, M., & Taylor, K. (2007). Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(6), 1487-1493. <https://doi.org/10.2337/dc06-2375>
- Kim, D. D., Krishnarajah, J., Lillioja, S., de Looze, F., Marjason, J., Proietto, J., Hughes, T. E. (2015). Efficacy and safety of beloranib for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 17(6), 566-572. <https://doi.org/10.1111/dom.12457>
- Kim, S. J., Cho, S. Y., & Jin, D. K. (2021). Prader-Willi syndrome: an update on obesity and endocrine problems. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 26(4), 227-236. <https://doi.org/10.6065/apem.2142164.082>
- Kuriyan, R. (2018). Body composition techniques. *Indian J Med Res*, 148(5), 648-658. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1777_18
- Laferrère, B., & Pattou, F. (2018). Weight-Independent Mechanisms of Glucose Control After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, 530. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00530>
- Lampropoulos, C., Alexandrides, T., Tsochatzis, S., Kehagias, D., & Kehagias, I. (2021). Are the Changes in Gastrointestinal Hormone Secretion Necessary for the Success of Bariatric Surgery? A Critical Review of the Literature. *Obes Surg*, 31(10), 4575-4584. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05568-7>
- le Roux, C. W., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Lau, D. C. W., Van Gaal, L., Group, S. O. P. N.-S. (2017). 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 389(10077), 1399-1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)

- Lee, S. H., Zabolotny, J. M., Huang, H., Lee, H., & Kim, Y. B. (2016). Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab*, 5(8), 589-601. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.011>
- Lemke, T. L., Zagotto, G., Chilin, A., & Amoroso, R. (2017). *Foye's principi di chimica farmaceutica : l'essenziale / Thomas L. Lemke ... [et al.] ; edizione italiana a cura di A. Chilin e G. Zagotto ; con la collaborazione di R. Amoroso ... [et al.]*. Piccin.
- Li, L., Liu, D. W., Yan, H. Y., Wang, Z. Y., Zhao, S. H., & Wang, B. (2016). Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*, 17(6), 510-519. <https://doi.org/10.1111/obr.12407>
- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Loh, K., Zhang, L., Brandon, A., Wang, Q., Begg, D., Qi, Y., Herzog, H. (2017). Insulin controls food intake and energy balance via NPY neurons. *Mol Metab*, 6(6), 574-584. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.03.013>
- Lucchetta, R. C., Riveros, B. S., Pontarolo, R., Radominski, R. B., Otuki, M. F., Fernandez-Llimos, F., & Correr, C. J. (2017). Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of amfepramone and mazindol as a monotherapy for the treatment of obese or overweight patients. *Clinics (Sao Paulo)*, 72(5), 317-324. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(05\)10](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(05)10)
- McCandless, S. E., Yanovski, J. A., Miller, J., Fu, C., Bird, L. M., Salehi, P., . . . Butler, M. G. (2017). Effects of MetAP2 inhibition on hyperphagia and body weight in Prader-Willi syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 19(12), 1751-1761. <https://doi.org/10.1111/dom.13021>
- Messina, C., Albano, D., Gitto, S., Tofanelli, L., Bazzocchi, A., Ulivieri, F. M., . . . Sconfienza, L. M. (2020). Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: from basics to new tools. *Quant Imaging Med Surg*, 10(8), 1687-1698. <https://doi.org/10.21037/qims.2020.03.02>
- Montan, P. D., Surlas, A., Olivero, J., Silverio, D., Guzman, E., & Kosmas, C. E. (2019). Pharmacologic therapy of obesity: mechanisms of action and cardiometabolic effects. *Ann Transl Med*, 7(16), 393. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.27>
- Muhsin, N. I. A., Bentley, L., Bai, Y., Goldsworthy, M., & Cox, R. D. (2020). A novel mutation in the mouse Pcsk1 gene showing obesity and diabetes. *Mamm Genome*, 31(1-2), 17-29. <https://doi.org/10.1007/s00335-020-09826-4>
- Narayanaswami, V., & Dwoskin, L. P. (2017). Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther*, 170, 116-147. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.015>
- Neri, M., Bargossi, A. M., & Paoli, A. (2013). *Alimentazione fitness e salute* (Elika, Ed.).

- Nguyen, T. M. D. (2020). Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med*, 11, 136. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20
- Nyasani, E., Munir, I., Perez, M., Payne, K., & Khan, S. (2019). Linking obesity-induced leptin-signaling pathways to common endocrine-related cancers in women. *Endocrine*, 63(1), 3-17. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1748-4>
- Owens, S., Gutin, B., Ferguson, M., Allison, J., Karp, W., & Le, N. A. (1998). Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr*, 133(1), 41-45. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70175-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70175-1)
- Patel, D. K., & Stanford, F. C. (2018). Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med*, 130(2), 173-182. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1435129>
- PATEL, N., MOCK, D. C., & HAGANS, J. A. (1963). Comparison of benzphetamine, phenmetrazine, d-amphetamine, and placebo. *Clin Pharmacol Ther*, 4, 330-333. <https://doi.org/10.1002/cpt196343330>
- Peris-Sampedro, F., Stoltenberg, I., Le May, M. V., Zigman, J. M., Adan, R. A. H., & Dickson, S. L. (2021). Genetic deletion of the ghrelin receptor (GHSR) impairs growth and blunts endocrine response to fasting in Ghsh-IRES-Cre mice. *Mol Metab*, 51, 101223. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101223>
- Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., Group, S. O. a. P. N.-S. (2015). A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*, 373(1), 11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
- Podyma, B., Parekh, K., Güler, A. D., & Deppmann, C. D. (2021). Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors. *Trends Endocrinol Metab*, 32(7), 488-499. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.005>
- Polyzos, S. A., Aronis, K. N., Kountouras, J., Raptis, D. D., Vasiloglou, M. F., & Mantzoros, C. S. (2016). Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 59(1), 30-43. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3769-3>
- Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J. P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., Council, a. S. (2021). Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(21), e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
- RAY, H. M. (1947). The obese patient; a statistical study and analysis of symptoms, diagnosis and metabolic abnormalities; sex differences; treatment. *Am J Dig Dis*, 14(5), 153-162. <https://doi.org/10.1007/BF03001304>
- Richard, D., Ferland, J., Lalonde, J., Samson, P., & Deshaies, Y. (2000). Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*, 16(10), 961-966. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00452-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00452-4)
- Robinson, T. N., Banda, J. A., Hale, L., Lu, A. S., Fleming-Milici, F., Calvert, S. L., & Wartella, E. (2017). Screen Media Exposure and Obesity in

- Children and Adolescents. *Pediatrics*, 140(Suppl 2), S97-S101. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1758K>
- Ruan, X., Li, Z., Zhang, Y., Yang, L., Pan, Y., Wang, Z., . . . Chen, Y. (2011). Apolipoprotein A-I possesses an anti-obesity effect associated with increase of energy expenditure and up-regulation of UCP1 in brown fat. *J Cell Mol Med*, 15(4), 763-772. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01045.x>
- Sandrini, L., Di Minno, A., Amadio, P., Ieraci, A., Tremoli, E., & Barbieri, S. S. (2018). Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*, 19(8). <https://doi.org/10.3390/ijms19082281>
- Seeras, K., Sankararaman, S., & P.Lopez, P. (2022). *Sleeve Gastrectomy*. StatPearls Publishing [internet], Treasure Island (FL).
- Shariq, O. A., & McKenzie, T. J. (2020). Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg*, 9(1), 80-93. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03>
- Singh, M. (2014). Mood, food, and obesity. *Front Psychol*, 5, 925. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00925>
- Smilovic, I. G., Cluzeau, J., Richter, F., Nerdinger, S., Schreiner, E., Laus, G., & Schottenberger, H. (2018). Synthesis of enantiopure antiobesity drug lorcaserin. *Bioorg Med Chem*, 26(9), 2686-2690. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.038>
- Smith, S. M., Meyer, M., & Trinkley, K. E. (2013). Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother*, 47(3), 340-349. <https://doi.org/10.1345/aph.1R501>
- Smith, S. R., Prosser, W. A., Donahue, D. J., Morgan, M. E., Anderson, C. M., Shanahan, W. R., & Group, A.-S. (2009). Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)*, 17(3), 494-503. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.537>
- Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., Group, B. M. a. L. f. O. a. O. M. B. S. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*, 363(3), 245-256. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909809>
- Srivastava, G., & Apovian, C. M. (2018). Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 14(1), 12-24. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.122>
- Tak, Y. J., & Lee, S. Y. (2021). Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*, 10(1), 14-30. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00422-w>
- Thaker, V. V. (2017). GENETIC AND EPIGENETIC CAUSES OF OBESITY. *Adolesc Med State Art Rev*, 28(2), 379-405.
- Thomsen, W. J., Grottick, A. J., Menzaghi, F., Reyes-Saldana, H., Espitia, S., Yuskin, D., Behan, D. (2008). Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine2C agonist: in vitro and in vivo pharmacological

- characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 325(2), 577-587. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.133348>
- Tokarek, J., Gadzinowska, J., Młynarska, E., Franczyk, B., & Rysz, J. (2021). What Is the Role of Gut Microbiota in Obesity Prevalence? A Few Words about Gut Microbiota and Its Association with Obesity and Related Diseases. *Microorganisms*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010052>
- Tsujimoto, T., Kajio, H., & Sugiyama, T. (2017). Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study. *Int J Cancer*, 141(1), 102-111. <https://doi.org/10.1002/ijc.30729>
- Turton, M. D., O'Shea, D., Gunn, I., Beak, S. A., Edwards, C. M., Meeran, K., Bloom, S. R. (1996). A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*, 379(6560), 69-72. <https://doi.org/10.1038/379069a0>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Tomasi, D., & Baler, R. D. (2013). Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev*, 14(1), 2-18. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01031.x>
- Wadden, T. A., Hollander, P., Klein, S., Niswender, K., Woo, V., Hale, P. M., Investigators, N.-. (2013). Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*, 37(11), 1443-1451. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120>
- WHO. (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. In: World Health Organization: Geneva.
- WHO European Regional Obesity Report 2022. (2022). C. W. R. O. f. Europe.
- Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 13, 3611-3616. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>
- Woods, S. C., Lutz, T. A., Geary, N., & Langhans, W. (2006). Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361(1471), 1219-1235. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1858>
- Wright, S. M., & Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdom Imaging*, 37(5), 730-732. <https://doi.org/10.1007/s00261-012-9862-x>
- Xu, L., Nagata, N., & Ota, T. (2019). Impact of Glucoraphanin-Mediated Activation of Nrf2 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with a Focus on Mitochondrial Dysfunction. *Int J Mol Sci*, 20(23). <https://doi.org/10.3390/ijms20235920>
- Yupanqui-Lozno, H., Bastarrachea, R. A., Yupanqui-Velazco, M. E., Alvarez-Jaramillo, M., Medina-Méndez, E., Giraldo-Peña, A. P., Celis-Regalado, L. G. (2019). Congenital Leptin Deficiency and Leptin Gene Missense Mutation Found in Two Colombian Sisters with Severe Obesity. *Genes (Basel)*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/genes10050342>

Sitografia

Bendaggio gastrico regolabile: <https://www.msdmanuals.com/en-pt/professional/multimedia/figure/adjustable-gastric-banding>

Bypass gastrico Roux-en-Y: <https://hospital.uillinois.edu/primary-and-specialty-care/surgical-services/bariatric-surgery-program/our-services/roux-en-y-gastric-bypass-rygb>

DEXA scan: <https://dapa-toolkit.mrc.ac.uk/anthropometry/objective-methods/whole-body-dexa-scan>

Diversione biliopancreatica e *Duodenal Switch*:
<https://weightlossandwellnesscenter.com/surgical-weightloss-solutions/biliopancreatic-diversion/>

Microbiota: <https://sites.tufts.edu/absorption/regulation-of-fat-storage/>

Orlistat: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01083>