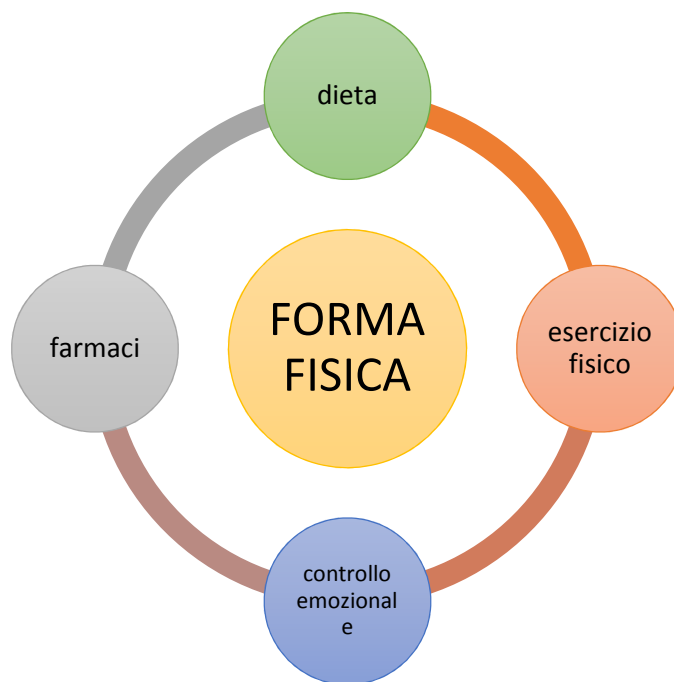


TERAPIA DELLA OBESITA'

L'eccesso di grasso corporeo in una persona ha una origine complessa, è causato da vari fattori ed è importante l'approccio terapeutico giusto per ottenere dei risultati significativi. Non è necessario fare diventare un obeso magro, ma ridurre anche di poco l'eccesso di grasso corporeo determina importanti miglioramenti sulla salute. Per l'incidenza e i costi sociali dell'obesità si rimanda al libro: **Longevity: il segreto degli ormoni. Di Vittorio Bianchi.**

Prima di tutto bisogna escludere quelle malattie ormonali che causano l'obesità e sono indipendenti dalla volontà del paziente. Queste malattie comprendono disfunzioni della tiroide (ipotiroidismo), il morbo di Cushing. Un attento esame ormonale consentirà di fare la diagnosi corretta.

Il trattamento dell'obesità si compone in tre fasi: la dieta, l'esercizio fisico, il controllo dello stato emozionale.



La dieta.

Il primo fattore responsabile dell'ingrassamento è il disordine alimentare che causa un eccesso di cibo in vari momenti della giornata. Una dieta corretta ed equilibrata è la prima strategia vincente per ottenere il risultato. Purtroppo il settore dieta è oggi più influenzata dalla moda che dalla cultura scientifica della nutrizione. Diete troppo povere di carboidrati, troppo restrittive nella quantità del cibo (come semi-digiuni, diete paleolitiche, ecc.) possono dare risultati a breve termine, ma a lungo termine determinano un ingrassamento maggiore.

Il trattamento terapeutico più efficace, consiste in un programma terapeutico-riabilitativo attuato presso i centri di Dietetica e Nutrizione clinica di strutture mediche accreditate, con un lavoro di equipe integrato da diverse figure professionali come medici specializzati (internisti, nutrizionisti clinici, endocrinologi, dietiste, fisioterapisti, istruttori fitness” (Donini et al., 2010).

La dieta rappresenta il cardine principale per la cura del sovrappeso e dell'obesità. Ma la prescrizione della dieta rappresenta due aspetti importanti e complessi: la personalizzazione della dieta e mettere il soggetto nella condizione di seguirla bene. La dieta deve essere di calorie almeno sufficiente a coprire la spesa energetica del metabolismo di base. Il metabolismo di base si calcola con formule teoriche o si misura con la calorimetria indiretta (vedi argomento trattato a parte). La perdita di peso deve essere fisiologica (1-3 kg al mese) perché dimagrimenti più intensi agiscono negativamente sul metabolismo basale (che diminuisce) e favoriscono la perdita di massa muscolare e ossea. La dieta deve essere equilibrata tra proteine (vegetali e animali), carboidrati e grassi. I rapporti tra i nutrienti (proteine, carboidrati, grassi) e la massa corporea è rappresentata dal figura 2. Per proteine si intendono quelle animali e quelle vegetali. Per i grassi si comprendono quelli saturi e quelli polinsaturi che dovrebbero essere in percentuale maggiore. I grassi polinsaturi sono rappresentati da grassi vegetali (olio di oliva, di semi di lino, gli omega 3). I carboidrati comprendono gli zuccheri complessi, quelli derivati dai cereali, come il pane, la pasta, le fette biscottate, ecc.

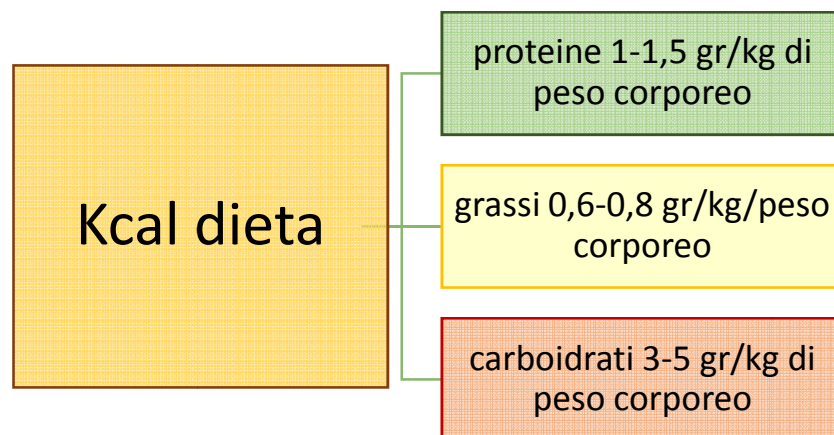


Figura 2. Rapporto tra i macronutrienti e la massa corporea. I grammi del nutriente per kg di peso corporeo consente una personalizzazione più efficace della dieta.

L'intervento dietetico nel paziente obeso, in assenza di altre indicazioni, dovrebbe mirare ad una perdita di peso del 10% in caso sovrappeso o obesità di I e II grado in un periodo di tempo non superiore ai 6 mesi. Nei grandi obesi (BMI > 40) l'obiettivo di peso perso deve essere superiore al 10% (SIO/ADI, 2012/2013).

Le indicazioni nutrizionali per una dieta corretta nel paziente adulto prevedono (SIO/ADI, 2012/2013):

1) **Carboidrati:** apporto raccomandato pari al 55% delle calorie totali giornaliere e preferenza per

alimenti ricchi in fibre. Limitare il consumo di zuccheri semplici come il saccarosio e glucosio. Diete con un apporto di carboidrati molto basso, inferiore a 120-130 g/die ei pazienti obesi non ha alcuna utilità e presenta qualche rischio per la salute.

2) **Proteine:** apporto raccomandato pari a 0,8-1,0 g/kg peso desiderabile (BMI: 22,5 kg/m²), ma durante il dimagrimento anche 1,5 gr/kg di peso corporeo è utile.

3) **Grassi:** apporto raccomandato non superiore al 30% dell'energia totale giornaliera (ripartito in maniera uguale fra acidi grassi saturi, acidi grassi monoinsaturi e acidi grassi polinsaturi), meglio espresso da 0,8 gr/kg di peso corporeo.

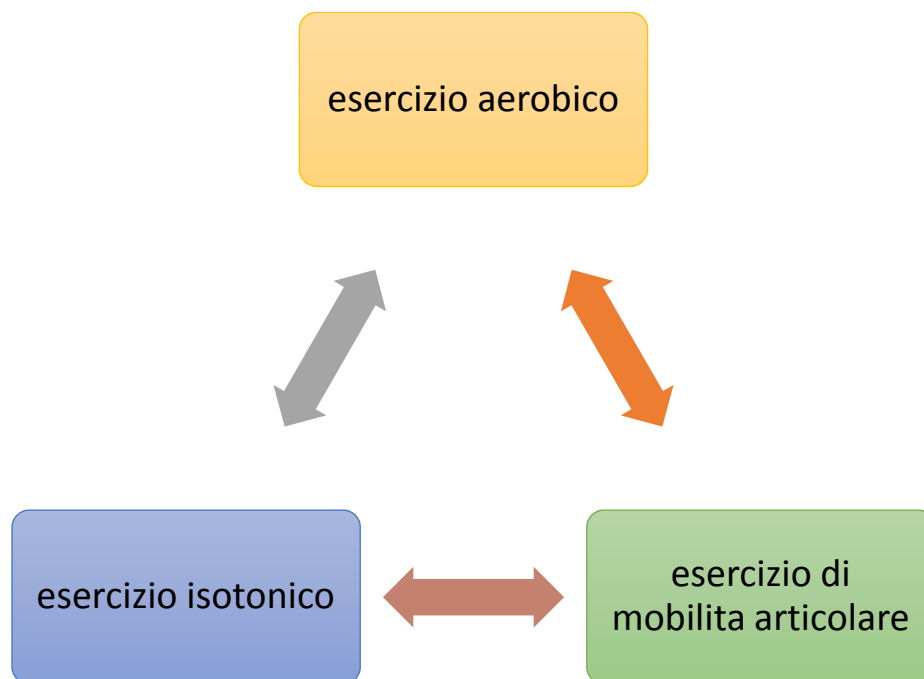
4) **Fibre:** apporto raccomandato pari a 30 g/die negli adulti e 0,5 g/die/kg in età pediatrica (18 anni).

5) **Alcool:** da eliminare nelle diete ipocaloriche perchè è una fonte di energia vuota, non ha effetto nutrizionale utilizzabile dai tessuti. Vino rosso, un bicchiere al giorno negli adulti può essere aggiunto in alcuni casi.

Nei pazienti in sovrappeso o obesi la dieta ipocalorica dovrebbe comportare una riduzione dell'apporto calorico pari al 15-30%. Le diete fortemente ipocaloriche, che forniscono meno di 1200 kcalorie (VLCD, Very Low calorie Diet), poichè possono indurre carenze nutrizionali, devono essere adottate per periodi di tempo brevi e sono dedicate a pazienti selezionati (controindicate in gravidanza, durante l'allattamento, nei bambini, ragazzi e negli anziani) (SIO/ADI, 2012/2013).

Esercizio fisico

L'esercizio fisico indicato nelle persone in sovrappeso e obese è un esercizio leggero (a bassa intensità) ma di lunga durata. L'esercizio fisico per l'obesità si compone di tre fasi: esercizio aerobico (bici, nuoto, step, cammino), esercizio isotonico (esercizio con i pesi), esercizio di mobilità articolare (allungamenti e stretching). La durata della sessione dovrebbe iniziare con 20-30 minuti ed arrivare a 90-100 minuti.



L'esercizio fisico è indispensabile per l'attivazione dei mitocondri e del metabolismo, per migliorare la massa muscolare, l'efficienza e mobilità articolare. L'effetto benefico però principale dell'esercizio si attua a livello cerebrale con il miglioramento delle funzioni mentali e psichiche, rappresentando una parte integrante della terapia. Nei pazienti in sovrappeso od obesi, l'esercizio fisico è raccomandato

indipendentemente dagli effetti sul peso corporeo (Haskell et al., 2007; Lyznicki et al., 2001; Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight in Adults, 1998). E' stato osservato che nei pazienti obesi (età $\geq$ 60 anni) con una buona e regolare attività fisica, il rischio di mortalità per tutte le cause si riduce nettamente rispetto a quello delle persone di peso normale, ma che non facevano attività fisica (Sui et al., 2007). L'esercizio fisico inoltre, favorisce significativamente la riduzione del peso corporeo. L'attività fisica regolare determina una riduzione della ipertensione, del diabete, dell'ictus, del cancro del colon e della mammella (Physical Activity Guidelines Committee, 2008; Nocon et al., 2008; Sofi et al., 2008; Warburton et al., 2007; Bauman et al., 2005).

Le linee guida raccomandano almeno 150-250 minuti di esercizio fisico aerobico di intensità moderata alla settimana per prevenire un aumento di peso significativo ($> 3\%$ del peso corporeo) (SIO/ADI, 2012/2013).

In conclusione, i pazienti in sovrappeso e obesi dovrebbero svolgere almeno 150-250 minuti di attività fisica alla settimana. Una attività aerobica di 250-400 minuti alla settimana può favorire il calo di 5-7,5 kg in 6-12 mesi.

Controllo emozionale e Comportamento alimentare.

La causa dell'obesità risiede in disturbi emozionali (ansia, depressione, emotività) che compensano con un eccesso alimentare. L'obesità è riconosciuta come un disordine del comportamento alimentare e quindi il paziente va aiutato anche con un intervento psicologico che lo aiuti a trovare il controllo sul cibo. Oltre a prescrivere la dieta ed il suggerimento sulla scelta dei cibi, bisogna anche insegnare l'organizzazione dei pasti. Il cambiamento delle abitudini alimentari è un processo lungo e necessita della collaborazione costante del paziente, anche quando non vede i risultati sperati.

Una volta impostata la dieta, l'efficacia della cura deve essere verificata con controlli clinici periodici costanti dal medico che deve valutare le variazioni del peso, le misure corporee e lo stato psicologico e la determinazione del paziente nel raggiungere il risultato (Ministero della Salute, 2004).

Farmaci per l'obesità.

La cura dell'obesità è complessa perché nel mantenimento della massa grassa intervengono molteplici fattori: oltre all'eccesso di cibo ingerito si associano disturbi emozionali, alterazione del metabolismo e ormonali. Qualora il paziente seguisse la dieta con metodo, riuscirebbe a raggiungere il peso forma senza alcun problema. Spesso però i pazienti obesi hanno difficoltà a seguire adeguatamente una dieta, e pertanto l'associazione di una terapia farmacologica è utile per il raggiungimento del risultato. Le diverse terapie sono utili, non solo per il raggiungimento del peso forma, ma, soprattutto per mantenerlo. Infatti, il mantenimento del peso raggiunto dopo il dimagrimento è la fase più complessa e la maggioranza dei pazienti recuperano velocemente il peso iniziale e tendono a superarlo abbondantemente.

Farmaci anoressizzanti. I farmaci più usati agiscono riducendo il senso di fame (farmaci anoressizzanti) o riducendo l'assorbimento di nutrienti (orlistat).

L'orlistat è l'unico farmaco approvato negli USA e in Europa per il trattamento a lungo termine dell'obesità. Agisce impedendo l'assorbimento dei grassi alimentari tramite inibizione della lipasi pancreatica e quindi la sua assunzione determina la perdita dei grassi ingeriti con le feci che assumono una consistenza oleosa. L'effetto è dose-dipendente. L'orlistat non viene assorbito dall'organismo (assorbimento sistemico $< 3\%$ della dose somministrata). Alla dose massima raccomandata (360 mg/die), la quota di grassi assorbita diminuisce di circa il 30%.

I farmaci anoressanti. Sono usati per terapie di breve durata approvati dall'agenzia regolatoria americana Food and Drug Administration (FDA), ma non dall'analoga agenzia europea (European Medicines Agency o EMA), comprendono la fentermina, la fendimetrazina, il dietilpropione e il mazindolo. Si tratta di farmaci con proprietà anoressizzanti che, come tali, provocano una diminuzione dell'appetito stimolando il centro della sazietà che si trova nel cervello (ipotalamo) e attivano la lipolisi, il processo tramite cui i trigliceridi vengono scissi in acidi grassi e glicerolo.

Naturalmente in Italia i farmaci disponibili per l'obesità non sono gli stessi registrati negli USA. Per esempio il dietilpropione (Tenuate Dospan 75 mg) approvato dal FDA americana non è più disponibile in Italia da anni. E' un farmaco di derivazione amfetaminica, efficace nel sopprimere la fame e con modesti effetti collaterali.

La Fentermina, lanciata negli USA nel 1980 col nome di ADIPEX sono compresse da 3,75 mg e sono reperibili anche in Italia. Sopprime efficacemente l'appetito, ma possiede anche un alto potenziale di interazione con altri farmaci. Pertanto va assunto da solo e per un periodo non superiore alle 12 settimane.

La Lorcaserina (Belviq), prodotto dalla società farmaceutica svizzera Arena, è il primo farmaco dietetico vendibile dietro prescrizione a ricevere l'approvazione federale degli Stati Uniti da oltre 10 anni. Agisce attivando il recettore per la serotonina 5HT_{2C} (2C) espresso soprattutto a livello celebrale. Ha un effetto anoressizzante e induce la sazietà del paziente. Però il farmaco ha ottenuto solo modesti risultati sulla perdita di peso corporeo negli studi clinici, che è stato valutato in media circa il 5%. Belviq è stato respinto nel 2010 a causa delle preoccupazioni per i tumori che si sono sviluppati negli animali su cui è stato testato il farmaco

1. O'Neal PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity* 2012).

La Liraglutide, nome commerciale SAXENDA si inietta sottocute alla dose di 1,8 mg al dì. E' fornito in una siringa preconfezionata da 3 ml con un contenuto totale di 18 mg (SC 5PEN 3ML 6MG/ML) e costa 365,15 Euro. Questa molecola è un analogo del **GLP-1** umano, un ormone endogeno che innalza la quantità di insulina secreta da parte delle cellule pancreatiche, usato finora nel diabete come normoglicemizzante. A differenza del GLP-1 la liraglutide ha una durata d'azione (emivita) molto lunga (24 ore) e, oltre a stimolare la produzione d'insulina, rallenta lo svuotamento gastrico e riduce l'appetito. E' proposto nella terapia dell'obesità nella dose da 1,8 a 3 mg al dì. In associazione a dieta ed attività fisica è in grado in un solo anno di indurre una perdita media di peso corporeo pari all'8%. Sono stati descritti casi di cancro della tiroide e neoplasie endocrine multiple endocrine.

1. le Roux C, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals with BMI above and below 35 kg/m²: A Post-hoc Analysis. *Obes Facts*. 2017 Nov 17;10(6):531-544).

Il **Topiramato** è un farmaco inizialmente approvato come anticonvulsivante e per la prevenzione negli adulti di emicrania. Ancora non è un farmaco approvato per la cura dell'obesità, ma studi clinici hanno dimostrato la sua efficacia nel ridurre la fame e aumentare la perdita di peso. La perdita di peso è condizionata dalla durata della terapia e dal dosaggio somministrato. La perdita maggiore di peso è stata riscontrata con la assunzione di dosi comprese tra i 96 a 200 milligrammi al giorno per più di 28 settimane. La perdita di peso è stata valutata del 10% del peso corporeo rispetto ai soggetti di controllo. Gli effetti indesiderati più comuni sono una sensazione di bruciore (parestesie), prevalentemente intorno alla bocca, gusto alterato, e disturbi psicomotori, tra cui il pensiero più lento e ridotto i movimenti fisici. Difficoltà di concentrazione e disturbi della memoria inoltre sono stati aumentati

1. Chandradasa M, et al. Topiramate's effectiveness on weight reduction in overweight/obese persons with schizophrenia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Sep 20;18(1):435)

2. Paravattil B, Wilby KJ, Turgeon R. *Topiramate monotherapy for weight reduction in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2016 Apr;114:9-14.*

La Fluoxetina anche in commercio con il nome Prozac o Fluoxeren, è un farmaco antidepressivo che possiede una spiccata attività anoressizzante. L'effetto della fluoxetina è la inibizione selettiva della serotonina. Presenta affinità trascurabile per i recettori alfa e beta adrenergici, serotoninergici, dopaminergici, istaminici H1 e H2, muscarinici e GABAergici. La fluoxetina è risultata efficace nel trattamento della depressione maggiore, soprattutto quando è presente marcata astenia, ritiro sociale, ipersonnia e scarso coinvolgimento emozionale; nel trattamento del disturbo ossessivo compulsivo, nella bulimia nervosa per il suo effetto di riduzione della fame e indirettamente del peso corporeo, e nel disturbo disforico pre-mestruale. Avendo una lunga emivita, non è consigliata nei pazienti anziani e quando la depressione si accompagna ad una componente ansiosa elevata o ad aggressività perché la fluoxetina tende ad accentuare questi aspetti. La dose efficace varia tra 60 e 100 mg al dì

1. Halford JC, et al. *Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. Curr Drug Targets. 2005 Mar;6(2):201-13.*
2. Guisado-Macías JA, et al. *Fluoxetine, topiramate, and combination of both to stabilize eating behavior before bariatric surgery. Actas Esp Psiquiatr. 2016 May;44(3):93-6.*

La metformina è un farmaco ad azione antidiabetica, migliorando il metabolismo dei carboidrati. La metformina associata alla dieta induce un maggior calo di peso ed una riduzione dei livelli di glucosio circolante. Riduce inoltre la massa grassa, il colesterolo ed i trigliceridi. Non ha un effetto di regolazione della fame. Studi clinici hanno dimostrato che l'associazione di metformina con la fluoxetina potenziona l'effetto dimagrante.

1. Riera-Borrull M, et al. *Metformin Potentiates the Benefits of Dietary Restraint: A Metabolomic Study. Int J Mol Sci. 2017 Oct 28;18(11)*
2. Dastjerdi MS, et al. *An open-label pilot study of the combination therapy of metformin and fluoxetine for weight reduction. Int J Obes (Lond). 2007 Apr;31(4):713-7.*

Il Bupropione, è un farmaco antidepressivo appartenente alla classe degli stimolanti il rilascio di serotonina. La molecola è oggi commercializzata in America e in molti Paesi Europei per favorire la disassuefazione dal fumo di sigaretta. Molti studi hanno dimostrato gli effetti del bupropione sulla riduzione del peso corporeo. Il bupropione è una molecola simile ai farmaci psicostimolanti come le amfetamine essendo un inibitore presinaptico della noradrenalina. Il bupropione causa una maggiore perdita di massa grassa rispetto a quella muscolare e la mancata diminuzione del calcio osseo, a differenza di quanto si verifica in molte altre cure dimagranti (in particolare le diete fortemente ipocaloriche). Il bupropione è un farmaco ben tollerato e sembra avvicinarsi al profilo di un farmaco dimagrante ideale, poiché appare efficace (anche a lungo termine), maneggevole per la scarsità di effetti collaterali. Non è ancora chiaro il meccanismo attraverso il quale il bupropione induce la perdita di peso. L'associazione del bupropione con altri farmaci è vantaggiosa dal punto di vista della perdita di peso e priva di effetti collaterali. Il Bupropione va assunto alla dose di 100/200 mg due volte al dì. Particolarmente usata è l'associazione Naltrexone/bupropione che aumenta la perdita di peso e stimola la sospensione dell'assunzione di alcool. La dose consigliata è di 32 mg/360 mg rispettivamente, due o tre volte al dì.

1. Patel K, et al. *Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. Ther Adv Psychopharmacol. 2016 Apr;6(2):99-144.*

2. Halseth A, et al. Method-of-use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity. *Obesity* (Silver Spring). 2017 Feb;25(2):338-345.
3. Saunders KH, Igel LI, Aronne LJ. An Update on Naltrexone/**Bupropion** Extended-Release in the Treatment of Obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Oct 4.

L'associazione **Fentermina e Topiramato (Qsymia)** ha un rilascio prolungato, ed è efficace nel controllare la fame e aumenta la sazietà. E' stato approvato negli USA dalla FDA, ma ancora non è disponibile in Europa.

Vantaggi e svantaggi legati ai farmaci dimagranti

farmaco	vantaggi	svantaggi
Fentermina	Non costoso	modesti
	Moderata perdita di peso	Non dati a lungo termine
Topiramato/fentermina	Grande perdita di peso	Costoso, teratogeno
Lorcaserin	Modesti effetti collaterali	costoso
Orlistat,	non sistemico	Modesta perdita di peso
Naltrexone/bupropione	Grande perdita di acqua	Effetti collaterali modesti
Liraglutide	Modesti effetti collaterali	costoso

Chirurgia bariatrica dell'obesità.

per chirurgia bariatrica si intende quel tipo di chirurgia mirata alla riduzione dell'apparato digerente, al fine di ridurre l'assorbimento degli alimenti. E' indicata nei pazienti con grave obesità (BMI > 35-40) e gravi malattie metaboliche e cardiache associate. Rappresentano controindicazioni all'intervento chirurgico: l'obesità derivante da squilibrio ormonale che può essere trattato in modo specifico, la presenza di malattie gravi incluse le malattie psichiatriche, la bulimia nervosa, l'abuso di droghe o alcol e un rischio operatorio troppo alto.

La chirurgia bariatrica comprende (Busetto L. *Bariatric surgery*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jun;2(6):448. 2014):

- 1) restrizione gastrica

- 2) restrizione gastrica con by-pass gastrico
- 3) restrizione gastrica con malassorbimento

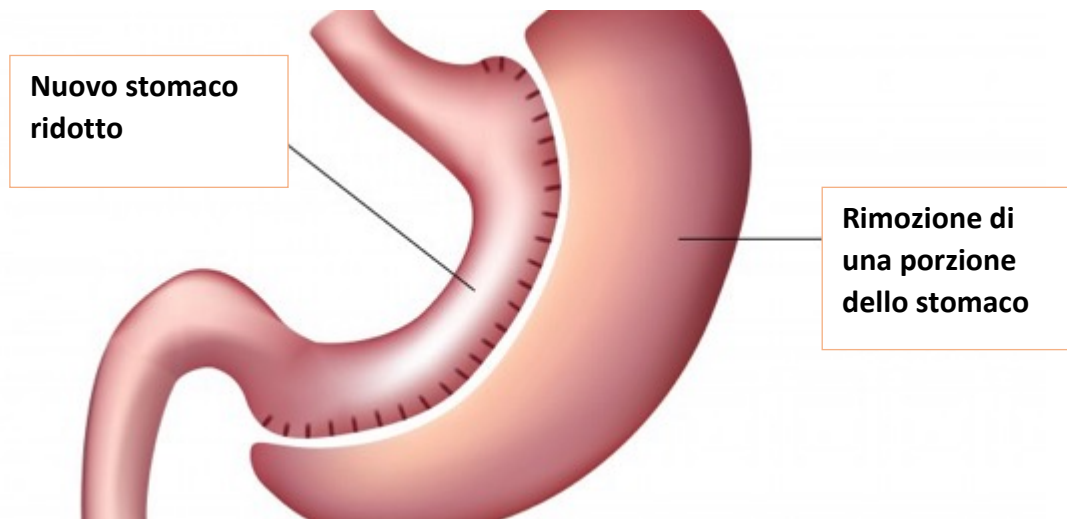


Figura 1. Restrizione gastrica. Avviene mediante riduzione chirurgica dello stomaco.

La restrizione gastrica consiste nella riduzione del volume dello stomaco. In tal modo aumenta il senso di sazietà anche con piccole quantità di cibo. I processi di digestione e assorbimento delle sostanze non sono modificati.

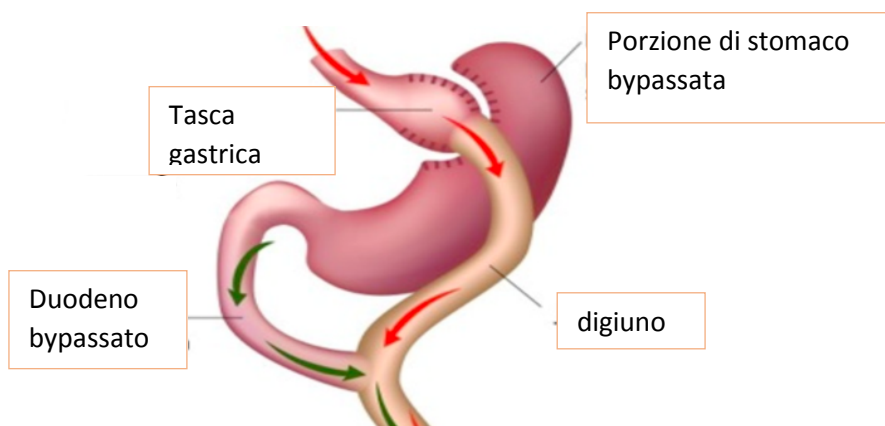


Figura 2. Restrizione gastrica con by-pass, definito anche Roux-en-Y gastric bypass (RYGB).

La restrizione gastrica con by-pass gastrico consiste nell'associare alla riduzione del volume gastrico un by-pass per impedire che il cibo transiti nel primo tratto dell'intestino tenue. Si ottiene, rispetto alla sola restrizione gastrica, una riduzione ulteriore del senso di fame, soprattutto nei primi 12 mesi successivi all'intervento. Questo tipo di approccio però modifica l'assorbimento di alcune sostanze che pertanto vanno aggiunte al regime alimentare (integrazione di ferro e calcio).

La restrizione gastrica determina in genere un malassorbimento delle sostanze nutritive, di minerali e vitamine. La maggior parte delle sostanze introdotte con la dieta vengono di fatto “perse”, non

assorbite, ed eliminate con le feci. I nutrienti persi vanno integrati sotto forma di supplementi per tutta la durata della vita.

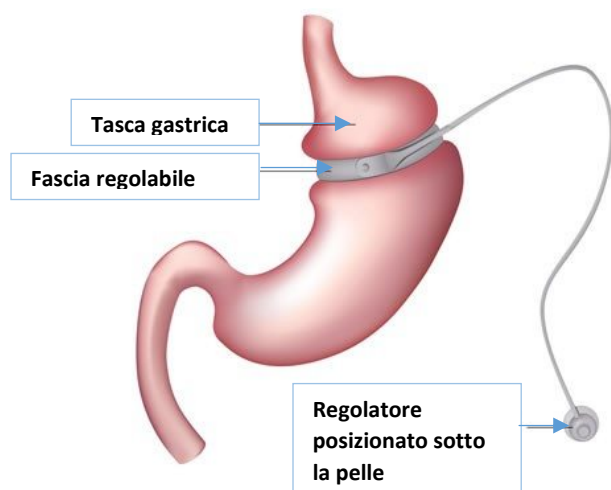


Figura 3. Bendaggio gastrico regolabile. Tale intervento, più semplice dal punto di vista chirurgico ed in genere ben tollerato, consente la regolazione della fascia dall'esterno, mediante pompa.

La chirurgia bariatrica consente una notevole perdita di peso e gli effetti collaterali nei primi mesi sono modesti (1,2). Trova una prevalente indicazione nei pazienti con disturbi metabolici associati come il diabete e malattie cardiovascolari. Nei tre anni successivi all'intervento si è osservata una migliorata qualità della vita e modesti effetti collaterali (3)

1. Borg, CM, et al. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg* 2005; 92(S1): 38
2. Sinclair P, Docherty N, le Roux CW. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Clin Chem*. 2017 Nov 21
3. Busetto L, et al. Three years durability of the improvements in health-related quality of life observed after gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2015 Jan-Feb;11(1):110-7.

Parole chiave:

Obesità, grasso corporeo, terapia dell'obesità, esercizio fisico per l'obesità, dieta per dimagrire, dieta per l'obesità, dieta per il sovrappeso, comportamento alimentare, farmaci per dimagrire, farmaci e obesità, fluoxetina, metformina, bupropione, topiramato, naltrexone, lorcaserina, liraglutide, fentermina, chirurgia per l'obesità, chirurgia bariatrica, riduzione gastrica nell'obesità, forma fisica.