



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



La terapia medica dell'obesità: quando e come

Le opzioni terapeutiche.

Questions and answers

Salvatore Monti (RM)

Alfonsina Chiefari (RM)

Maria Grazia Deiana (RM)





Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Deiana: IBSA-Sanofi

Monti-Chiefari: Nessuno



Obesità come malattia cronica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Patologia cronica
- Eziologia multifattoriale
- Gestione terapeutica complessa



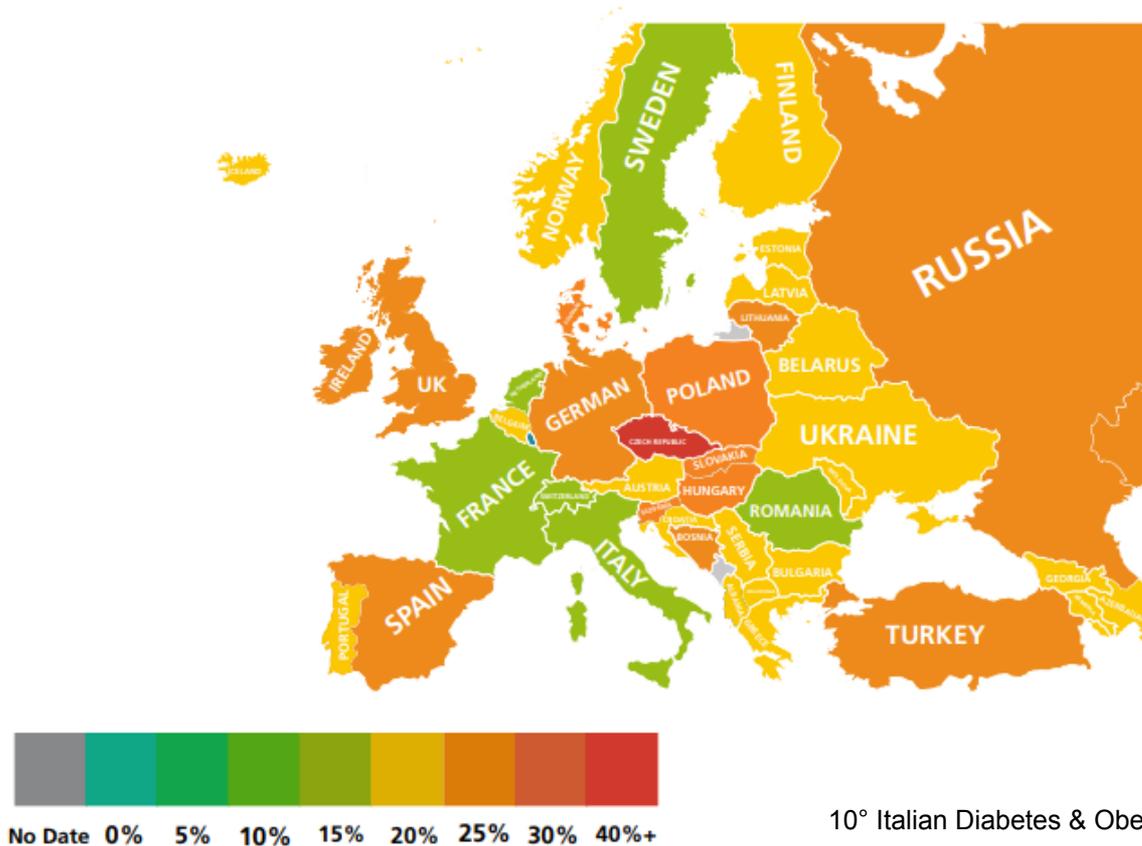


Roma, 8-11 novembre 2018

L'obesità in Europa



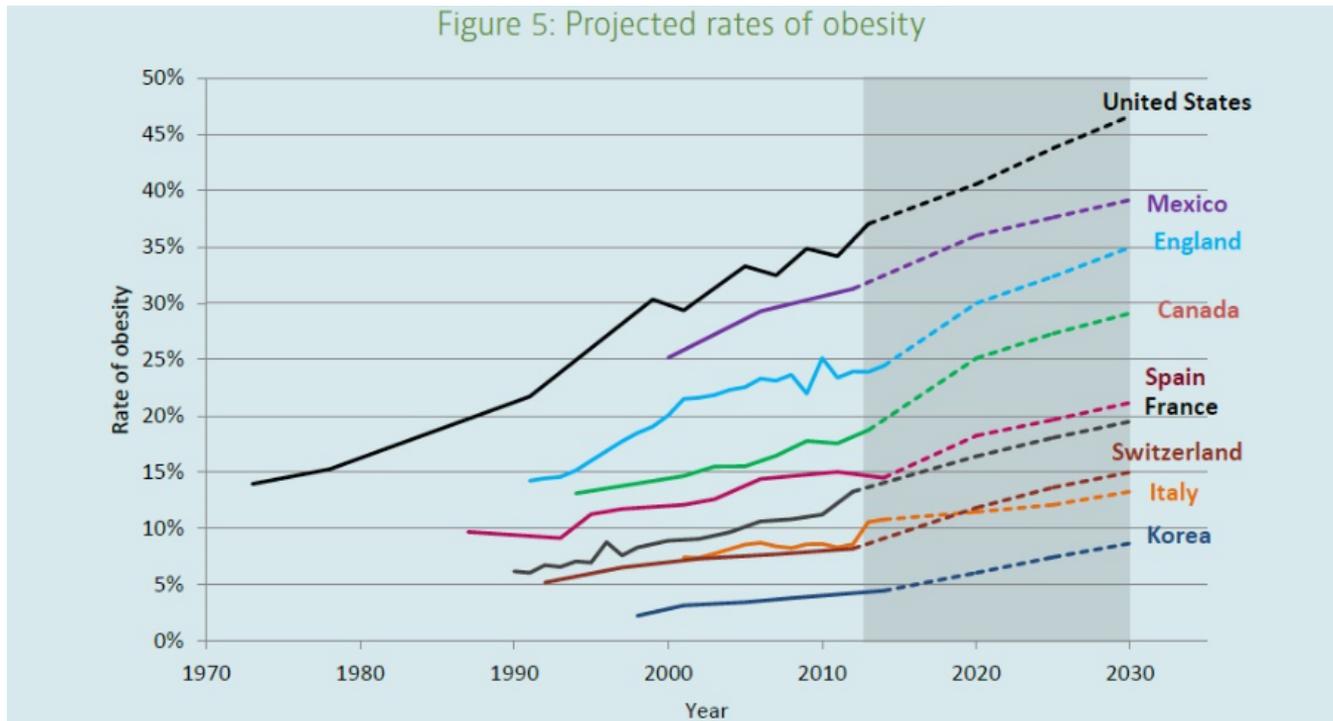
ITALIAN CHAPTER



10° Italian Diabetes & Obesity Barometer Report 2017



Figure 5: Projected rates of obesity



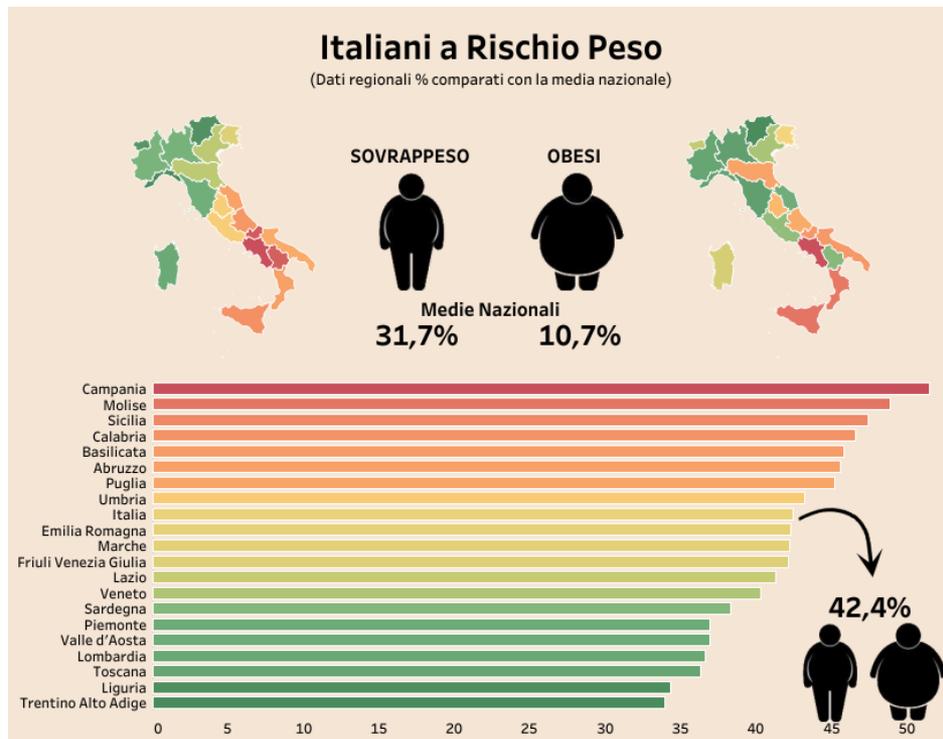


Roma, 8-11 novembre 2018

Obesità in Italia



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

Anna Maria e Bruno



ITALIAN CHAPTER

Anna Maria, 66 anni. Insegnante in pensione.
È la presidente di una associazione culturale.
Hobby: giardinaggio.
Vive con il compagno. Non ha figli.
Esame obiettivo: h 170, kg 122, BMI 42.2 kg/m²



Bruno 37 anni. Manager di importante società di consulenza. Viaggia molto per lavoro.
È sposato. Ha un figlio.
Ha poco tempo libero, che dedica alla famiglia.
Esame obiettivo: h160 cm, kg 89.2, BMI 34.8 kg/m²





Roma, 8-11 novembre 2018

Questions and Answers



ITALIAN CHAPTER



- Sembrano felici e apparentemente non «preoccupati» del peso!
- Perché dovrebbero dimagrire?





Roma, 8-11 novembre 2018

Perché trattare l'obesità?



ITALIAN CHAPTER



- ✓ Costi
- ✓ Patologie croniche associate
- ✓ Mortalità



Roma, 8-11 novembre 2018

Costi



ITALIAN CHAPTER

L'obesità: 4-10% della spesa sanitaria

Italia: incide per l'**8.9% del PIL** → circa 165 miliardi

Il 4-10% corrisponde a 6.5 e 16 miliardi

L'obesità in **Italia costa per il SSN 4.5 miliardi di Euro**

Costerà nel 2025 circa 760 miliardi di dollari





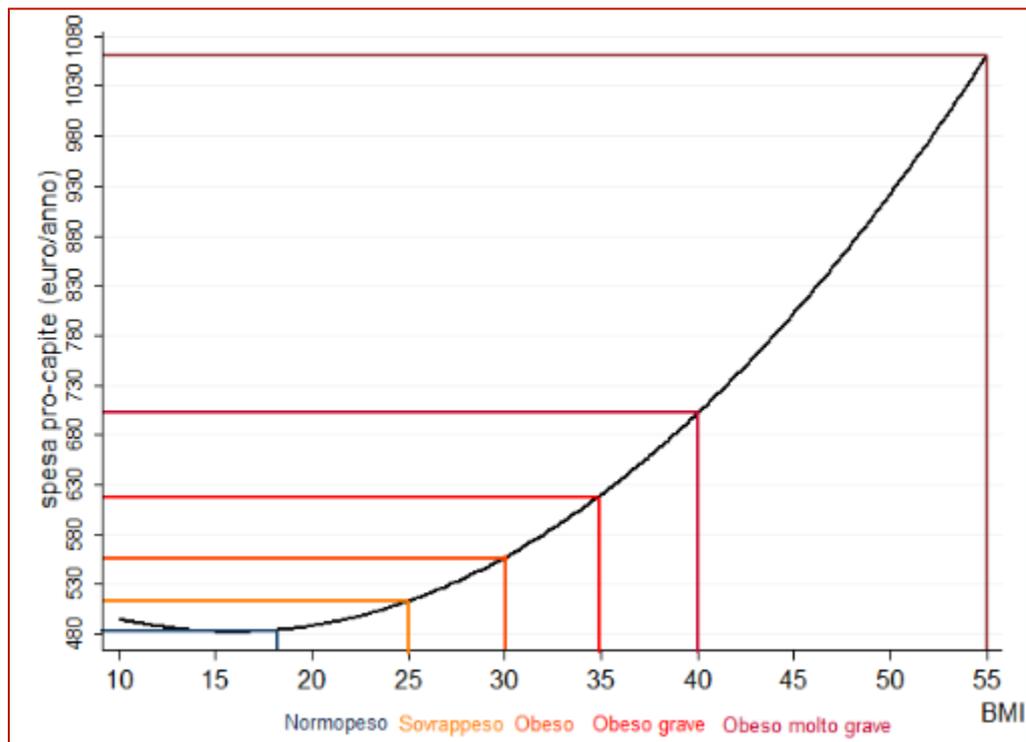
Spesa Sanitaria-BMI



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

I COSTI DELL'OBESITÀ IN ITALIA



FONDAZIONE
ECONOMIA
TOR VERGATA



Economia Istituzioni
Sviluppo Tecnologico

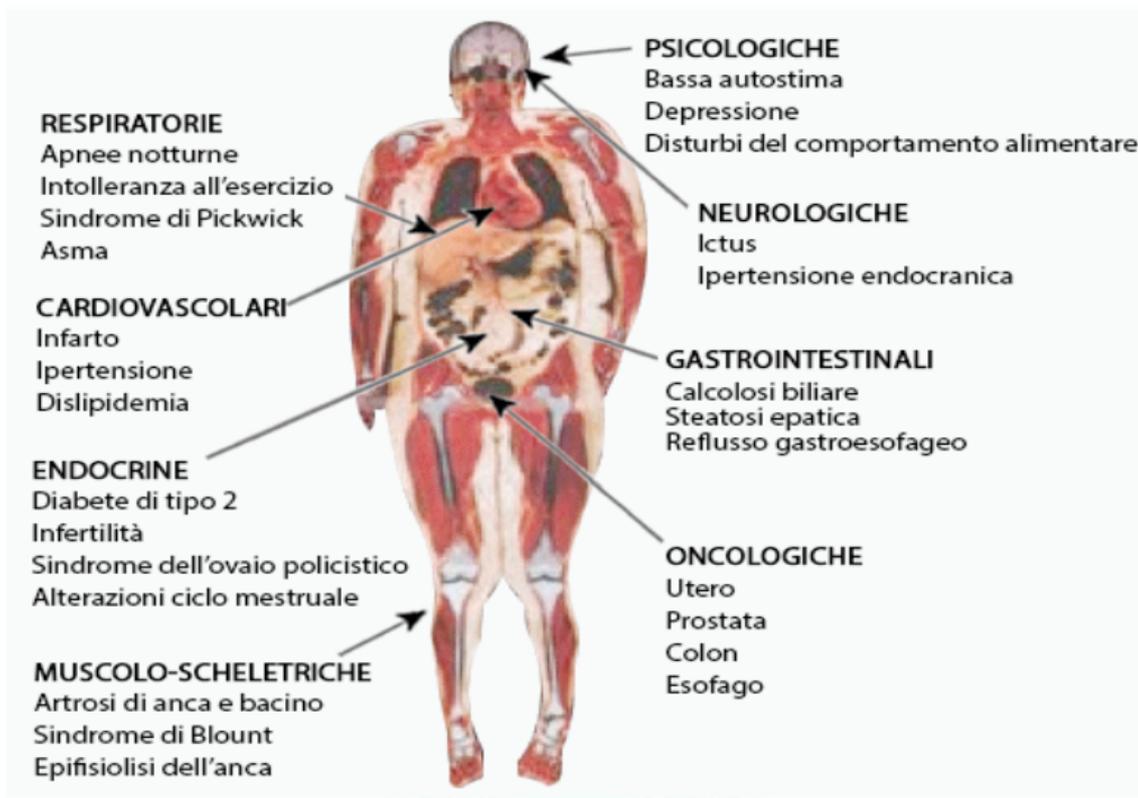


Roma, 8-11 novembre 2018

Complicanze



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

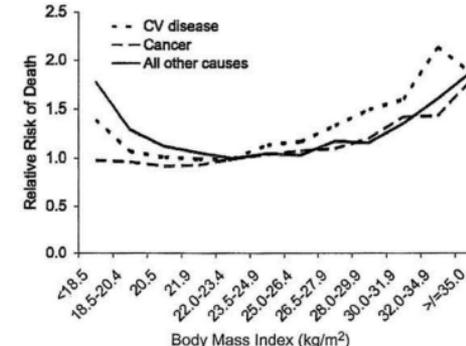
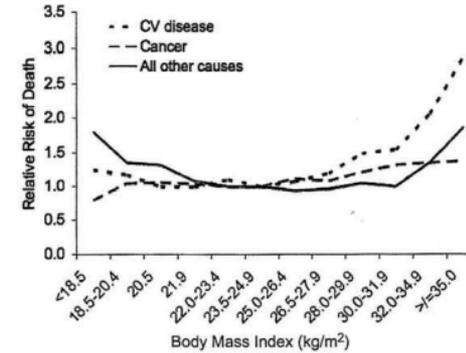
Mortalità



ITALIAN CHAPTER



- OMS **3.4 milioni di adulti** muoiono ogni anno per cause correlate all'eccesso ponderale (sovrappeso e obesità).
- L'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE) ha stimato che una persona gravemente obesa **perde in media 8-10 anni di vita**, quanto un fumatore.
- Ogni 15 kg di peso in eccesso, il rischio di **morte prematura aumenta del 30%**.
- In Italia l'eccesso ponderale è il **quarto fattore** più importante per la morte prematura e gli anni vissuti in disabilità.





Roma, 8-11 novembre 2018

Anna Maria 66 anni



ITALIAN CHAPTER



Anna Maria, 66 anni. Insegnante in pensione. È la presidente di una associazione culturale.

Hobby: giardinaggio. Vive con il compagno. Non ha figli.

Esame obiettivo: h 170 cm, kg 122, BMI 42.2 kg/m², PA 140/80, FC 72 bpm, CV 127, ca 133 cf 142



✓ Anamnesi familiare: obesità, ipertensione e ictus (madre)

✓ Anamnesi patologica:

- ipertesa in terapia con Olmesartan/Amlodipina 20/5 mg 1 cp/die
- IGT con iperinsulinemia in terapia con Metformina 500 + 850 + 850 mg
- tiroidite di Hashimoto con ipotiroidismo subclinico, in terapia con L-T4 75 mcg/die
- steatosi epatica
- gonartrosi trattata con protesi (dx) e prevista a sx (previo dimagrimento!)



Bruno 37 anni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Bruno 37 anni. Manager di importante società di consulenza. Viaggia molto per lavoro.
È sposato. Ha un figlio. Ha poco tempo libero, che dedica alla famiglia.
Esame obiettivo: h 160 cm, kg 89.2, BMI 34.8 kg/m², PA 120/80, FC 60 bpm

Fuma circa 10-15 sig/die e ha difficoltà a smettere per lo stress lavorativo e personale.
Difficoltà a riposare bene (OSAS?).

- ✓ Anamnesi familiare: ipertensione e obesità (madre).
- ✓ Anamnesi patologica:
 - IGT con iperinsulinemia in terapia con Metformina 850 mg 1 cp a pranzo e cena
 - malattia da reflusso GE, in terapia con IPP
 - calcolosi della colecisti





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Terapia per l'obesità
Quale?



Curare l'obesità: missione impossibile?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Requisiti professionali

Team Multidisciplinare

1) MEDICO ESPERTO NELLA GESTIONE DELL'OBESITÀ

L'Obesità è una condizione eterogenea sia in termini eziologici che di espressione fenotipica ed è necessaria un'esperienza specifica per il corretto inquadramento e la gestione delle diverse problematiche. L'acquisizione di tale bagaglio di esperienza è in genere favorita da situazioni contingenti che più spesso vedono coinvolto il medico specialista in endocrinologia-diabetologia, scienza dell'alimentazione o medicina interna, seppure altre figure specialistiche possano raggiungere le medesime competenze attraverso percorsi di formazione differenti. È comunque necessaria la figura di un "medico esperto nella gestione dell'Obesità", che abbia acquisito e sedimentato le nozioni di





Roma, 8-11 novembre 2018

Modifiche dello stile di vita



ITALIAN CHAPTER



DIETA

Restrizione energetica compresa tra 500-1.000 calorie rispetto al dispendio energetico giornaliero
No diete ipocaloriche con apporto giornaliero inferiore a 1.300 calorie/die



ATTIVITA' FISICA

- Attività fisica aerobica di intensità moderata:
- < 150 min/sett riduzione ponderale minima
 - 150-250 min/sett riduzione 2-3 kg in 6-12 mesi
 - 250-400 min/sett riduzione 5-7.5 kg in 6-12 mesi

Nota 11: trattamento medico nutrizionale, esercizio fisico

Include:

- terapia dietetica personalizzata finalizzata al calo ponderale (0,5-1 Kg/settimana);
- somministrazione questionario Global Physical Activity (GPAQ) e prescrizione attività fisica moderatamente aerobica (150 minuti a settimana)¹³⁻¹⁴;
- educazione terapeutica e terapia cognitivo comportamentale;
- trattamento delle comorbidità metaboliche e cardiovascolari (dislipidemia, ipertensione diabete 2, ecc.)¹⁵⁻¹⁶;
- trattamento dei disturbi respiratori (OSAS);
- trattamento delle problematiche osteoarticolari legate all'obesità;
- trattamento dei disturbi psicologici: disturbo dell'immagine corporea, bassa autostima, disturbi del comportamento alimentare (supporto psicologico);
- trattamento farmacologico dell'obesità¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰.



Roma, 8-11 novembre 2018

Modifiche dello stile di vita



ITALIAN CHAPTER



Dieta
Attività fisica



Modifiche
comportamentali

- Efficaci nei paziente fortemente motivati
- Efficacia minima/modesta



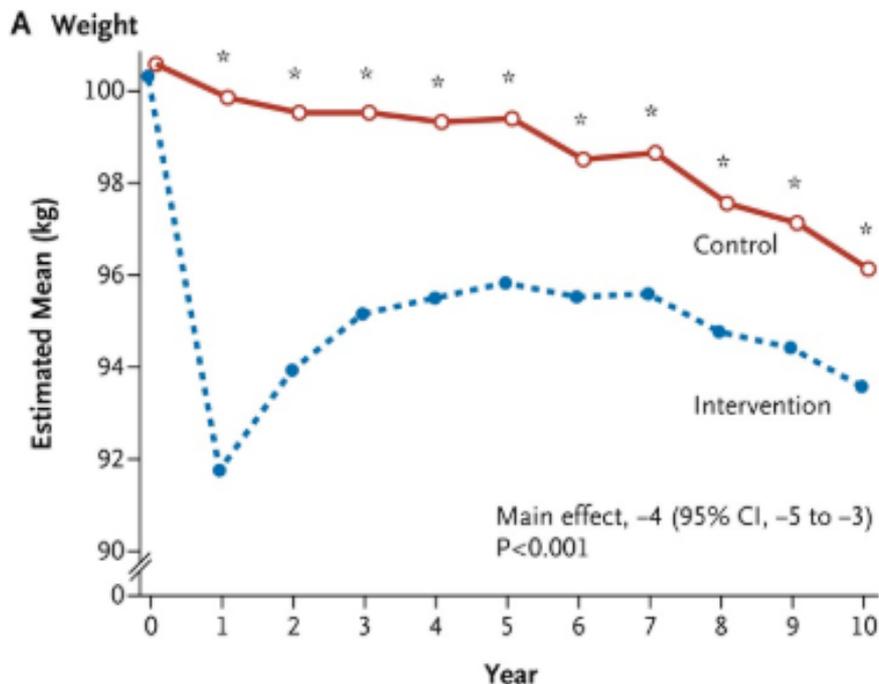


Curare l'obesità: missione impossibile?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



CV EFFECTS OF INTENSIVE LIFESTYLE INTERVENTION IN T2D

Pz con DM2 sovrappeso o obesi suddivisi in 2 gruppi:

- **Intervention** → approccio intensivo sullo stile di vita
- **Control** → terapia educativa e di supporto per DM



Regolazione dell'assunzione di cibo



ITALIAN CHAPTER

Brain



Central signals

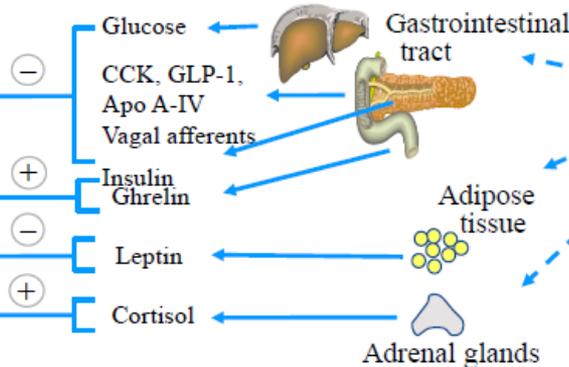
Stimulate	Inhibit
NPY	α -MSH
AGRP	CRH/UCN
galanin	GLP-I
Orexin-A	CART
dynorphin	NE
	5-HT

External factors

Emotions
Food characteristics
Lifestyle behaviors
Environmental cues

Peripheral signals

Peripheral organs



Food intake



Mantenimento del peso



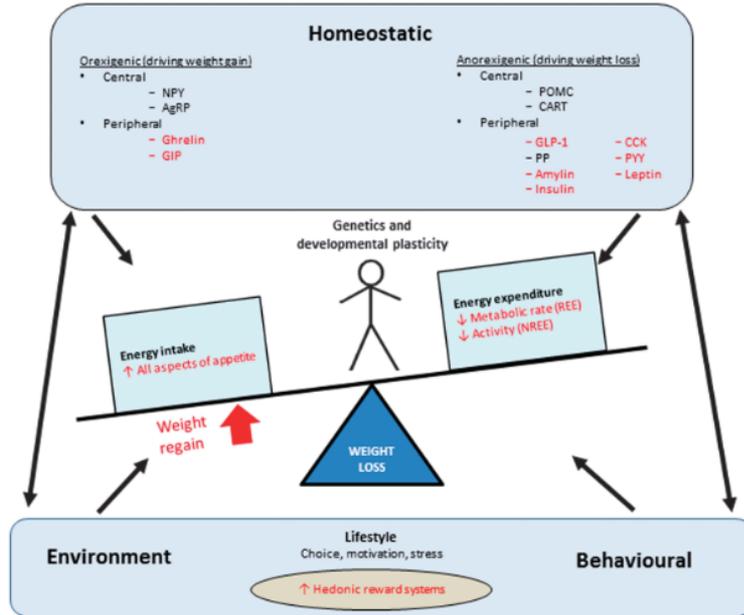
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

REVIEW

Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain

FL Greenway



Dopo la perdita di peso

Riduzione:

- dispendio energetico
- ossidazione dei grassi
- ormoni anoressizzanti (es. leptina)

Aumento:

- appetito
- ormoni oressizzanti (es. ghrelina)



PROMUOVONO IL RECUPERO DEL PESO



Anna Maria 66 anni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Anna Maria, 66 anni. Insegnante in pensione. È la presidente di una associazione culturale.

Hobby: giardinaggio. Vive con il compagno. Non ha figli.

✓ Anamnesi familiare: obesità, ipertensione e ictus (madre).

✓ Anamnesi patologica:

- ipertesa in terapia con Olmesartan/Amlodipina 20/5 mg 1 cp/die
- IGT con Iperinsulinemia in terapia con Metformina 500 + 850 + 850 mg
- tiroidite di Hashimoto con ipotiroidismo subclinico in terapia con L-T4 75 mcg/die
- NAFLD
- gonartrosi trattata con protesi (dx) e prevista a sx (previo dimagrimento!)

✓ Esame obiettivo: h 170 cm, kg 122, BMI 42.2 kg/m², PA 140/80, FC 72 bpm, CV 127 ca 133 cf 142



Da sempre problemi di controllo del peso: massimo peso raggiunto nel 2012: 142 kg
Successivamente veniva impostato regime dietetico, metformina e L-T4 con beneficio:
riduzione del peso fino a 116 kg e da un anno recupero del peso.

Scarso controllo alimentare attuale, ma **grande motivazione** a riprendere il dimagrimento.



Bruno 37 anni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Bruno 37 anni. Manager di importante società di consulenza. Viaggia molto per lavoro. È sposato. Ha un figlio. Ha poco tempo libero che dedica alla famiglia. Fuma circa 10-15 sig/die e ha difficoltà a smettere per lo stress lavorativo e personale. Difficoltà a riposare bene (OSAS?).

- ✓ Anamnesi familiare: ipertensione e obesità (madre).
- ✓ Anamnesi patologica:
 - IGT con iperinsulinemia in terapia con Metformina 850 mg 1 cp a pranzo e cena
 - malattia da reflusso GE in terapia con IPP
 - calcolosi della colecisti
- ✓ Esame obiettivo: h 160 cm, kg 89.2, BMI 34.8 kg/m², PA 120/80, FC 60 bpm



Sovrappeso sin dall'infanzia.

Da qualche anno modifica dello stile di vita, seguendo scrupolosamente un nutrizionista e praticando attività fisica ha perso circa 18 kg.

Negli ultimi mesi difficoltà ad ulteriore perdita di peso, poiché riferisce notevole incremento del senso di fame.



Roma, 8-11 novembre 2018

Questions and Answers



ITALIAN CHAPTER



- Quindi il cambiamento dello stile di vita serve a poco?





Roma, 8-11 novembre 2018

Obiettivi



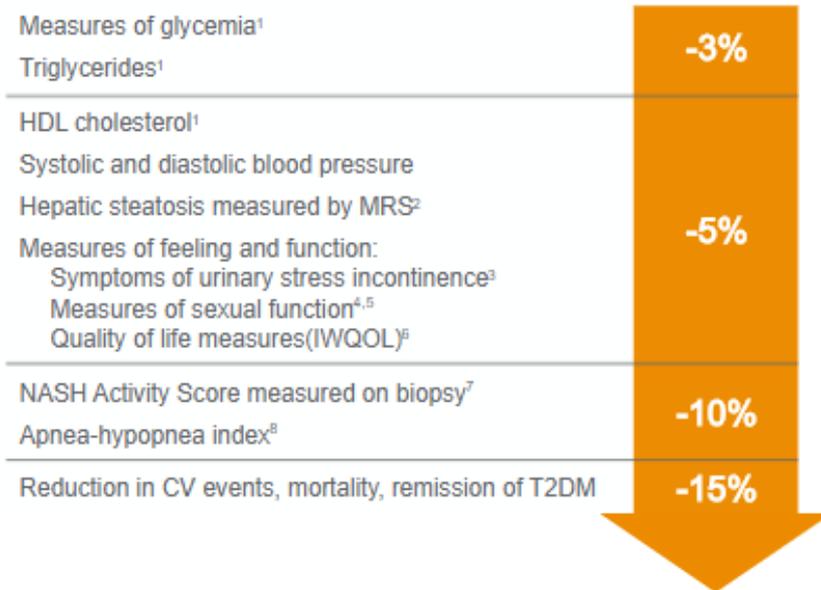
ITALIAN CHAPTER

- Riduzione di circa il 10% del peso iniziale, obesità di I-II grado, o sovrappeso, in 4-6 mesi.
- Riduzione $> 10\%$ del peso iniziale, se obesità di III grado





Modest weight loss has benefits, with greater weight loss associated with greater benefit



1, Wing et al. Diabetes Care 2011;34:1481-1486 2, Lazo et al. Diabetes Care 2010;33:2156-2163 3, Phelan et al. Urol. 2012;167:939-944 4, Wing et al. Diab Care 2013;36:2937-2944 5, Wing et al. Journal of Sexual Medicine 2010 ; 7:156-65 6, Crosby, Manual for the IWQOL-LITE Measure www.qualityoflifeconsulting.com
7, Promrat et al. Hepatology 2010;51:121-129 8, Foster et al. Arch Intern Med 2009;169:1619-1626



Roma, 8-11 novembre 2018

Questions and Answers



ITALIAN CHAPTER



- Quali armi abbiamo oltre il cambiamento dello stile di vita, soprattutto dopo fallimento?



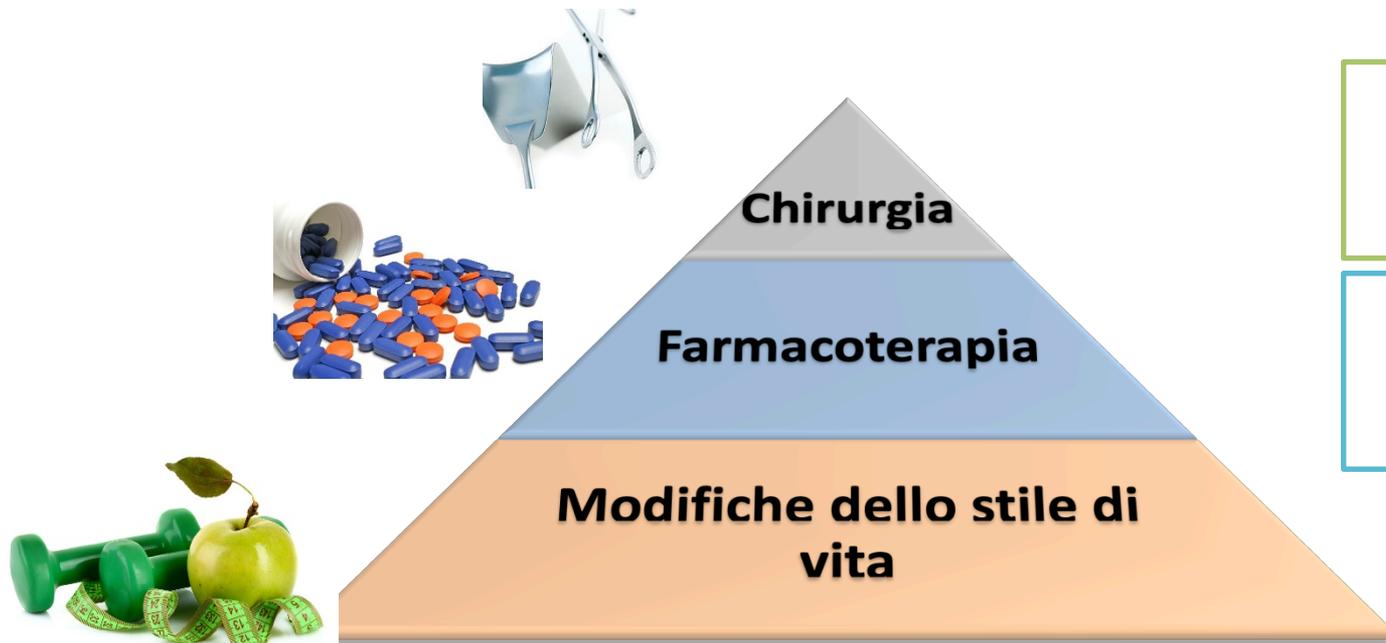


Roma, 8-11 novembre 2018

Come trattare l'obesità?



ITALIAN CHAPTER



BMI \geq 40
BMI \geq 35 con
comorbidità

BMI \geq 30
BMI \geq 27 con
comorbidità

BMI \geq 25

Comorbidità: dislipidemia, ipertensione, DM2, OSAS



Mantenimento e ulteriore riduzione del peso



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

REVIEW

Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain

FL Greenway



In order to maintain a healthier weight, individuals must adhere to obesity-reducing behaviours that counteract physiological adaptations and other factors associated with weight regain. Creating an environment that favours healthy behaviour against the current backdrop, which encourages a positive energy balance has been, and is likely to remain, difficult.¹⁵ Although one size does not fit all in successfully maintaining weight loss,⁹¹ the use of anti-obesity medications and/or bariatric surgery are useful interventions that help to reset an individual's physiology. In the long term, interventions that alter the physiology of body weight control are likely to be more efficacious than behavioural interventions, such as counselling and social support to influence an individual's motivation and perseverance.¹⁵ The control of body weight physiology will allow adoption of lifestyle modifications, including eating a low-calorie diet, and undertaking increased physical activity.¹⁵





Roma, 8-11 novembre 2018

Chirurgia Bariatrica: quando?



ITALIAN CHAPTER



Candidato alla chirurgia bariatrica:

- BMI >40 Kg/m² (o BMI >35 Kg/m² se in presenza di comorbidità associata);
- età compresa tra 18 e 60 anni; 65 anni è l'età presente in tutte le linee guida. Sono addirittura previste deroghe in casi particolari;
- obesità di durata superiore ai 5 anni;
- dimostrato fallimento di precedenti tentativi di perdere peso e/o di mantenere la perdita di peso con tecniche non chirurgiche;
- piena disponibilità ad un prolungato follow-up post operatorio.

Livello della prova II, Forza della Raccomandazione A



Non eligibili per la chirurgia bariatrica:

- assenza di un periodo di trattamento medico verificabile;
- incapacità a partecipare a un prolungato follow-up;
- disturbi psicotici gravi, disturbi della personalità e del comportamento alimentare gravi valutati dallo psichiatra, depressione maggiore secondo DSM IV;
- alcolismo e tossicodipendenza;
- presenza di malattie a ridotta aspettanza di vita;
- pazienti inabili non in grado di prendersi cura e senza un adeguato supporto familiare e sociale²³⁻²⁴.

Livello della prova II, Forza della Raccomandazione A



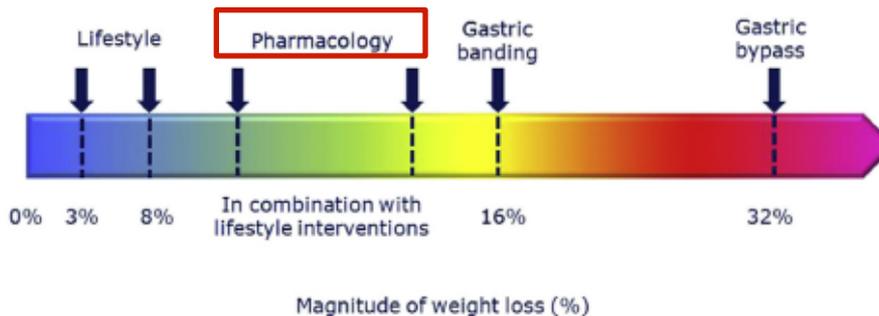
3. The Need for Additional Treatments for Obesity

FINDING

A treatment gap exists for those patients who do not respond sufficiently to behavioral and lifestyle interventions and who are not viable candidates for, or do not wish to undergo, bariatric surgery. Such patients need additional options for treatment. Used appropriately, effective prescription drugs could potentially help fill that gap.

Obesity drug outcome measures. A Consensus Report of Considerations Regarding Pharmacologic Intervention

Weight loss for different treatment interventions





Roma, 8-11 novembre 2018

Questions and Answers



ITALIAN CHAPTER



- Quando la terapia farmacologica?
- Per quali candidati?





Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia farmacologica: quando?



ITALIAN CHAPTER



Il trattamento farmacologico può essere indicato anche al fine di mantenere la perdita di peso o anche per indurre un'ulteriore perdita del peso (dopo, ad esempio, avere perso peso inizialmente con solo intervento nutrizionale e modifica degli stili di vita). In questo contesto si inserisce il concetto di terapia ciclica o intermittente. L'uso del farmaco può essere utile anche in alcuni pazienti che presentano ripresa del peso dopo chirurgia bariatrica.

Livello di Prova II, Forza delle Raccomandazioni C

- Mantenimento della perdita di peso
- Induzione di ulteriore perdita del peso dopo modifica dello stile di vita
- Ripresa del peso dopo chirurgia bariatrica



Terapia farmacologica: quali candidati?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- BMI ≥ 30 kg/m²
- BMI ≥ 27 kg/m² con fattori di rischio o comorbidità associate **
- Aggiunta alla modifica dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico)

** Comorbidità: dislipidemia, ipertensione, DM2, OSAS

Standard Italiani per la Cura dell'Obesità 2016-2017

European Guidelines for Obesity Management in Adults 2015, Obes Facts 2015

Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, JCEM 2015

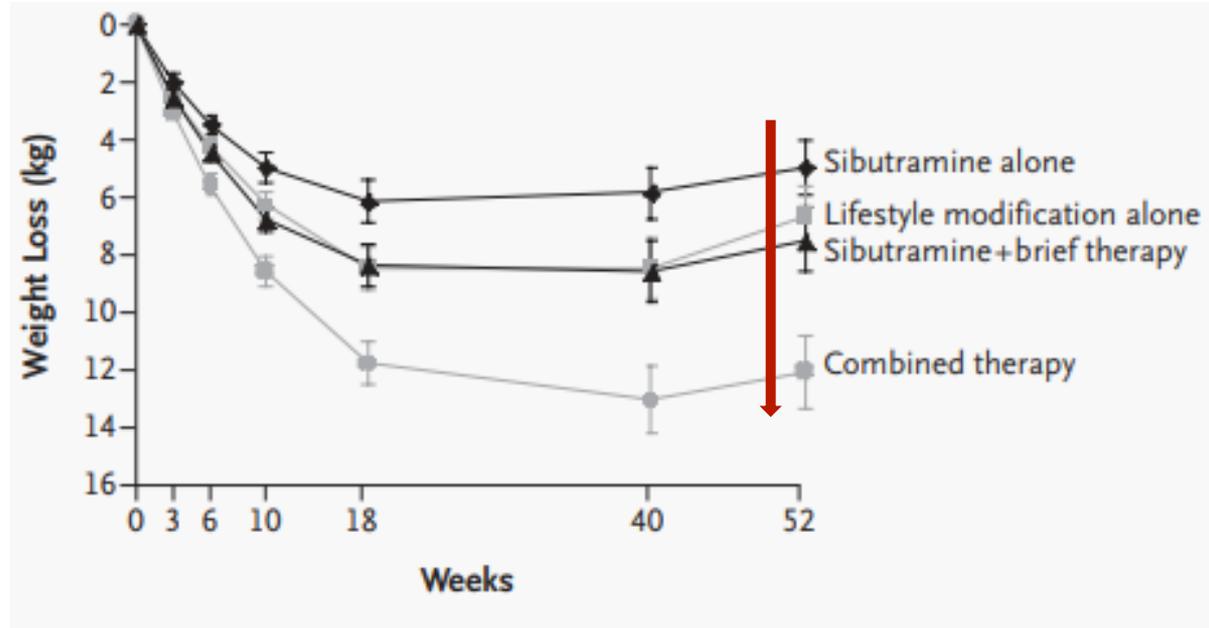


Roma, 8-11 novembre 2018

Effetto additivo della terapia farmacologica



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

Anna Maria e Bruno



ITALIAN CHAPTER



Anna Maria

- Obesità grave
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- Ridotta tolleranza ai carboidrati
- Steatosi epatica
- Recupero del peso
- Fortemente motivata

Bruno

- Obesità di I grado
- Fumatore
- Alterata glicemia a digiuno
- MRGE
- Calcolosi della colecisti
- Difficoltà a perdere ulteriore peso
- Fortemente motivato

INDICAZIONE A TERAPIA MEDICA



Roma, 8-11 novembre 2018

Questions and Answers



ITALIAN CHAPTER



- Quale farmaco scegliere?
- Che modalità di somministrazione?
- Eventuali controindicazioni?
- Effetti collaterali?



Principio attivo	Autorizzazione EMA	Meccanismo d'azione	Effetto	Dosaggio	Status
Orlistat	29/07/1998 23/07/2007	Inibitore selettivo della lipasi pancreatica	Riduce l'assorbimento dei grassi alimentari con aumento della loro escrezione fecale	120 mg x 3 volte al giorno OTC: 60 mg x 3 volte al giorno	Approvato da EMA e FDA (anche come OTC) Disponibile in Italia
Liraglutide	23/03/2015	Agonista del recettore del GLP-1	Diminuisce la sensazione di fame e il desiderio di consumo di cibo	3 mg/die	Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia
Naltrexone/ Bupropione	26/03/2015	N: antagonista dei recettori μ oppiacei; B: debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina	Riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico	32/360 mg/die (dose massima)	Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia
Lorcaserina		Agonista selettivo del recettore 5-HT _{2c}	Aumenta il senso di sazietà	10 mg x 2 volte al giorno	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA 03/05/2013)
Fentermina/ Topiramato		F: simpatico-mimetico; T: debole inibitore dell'anidraasi carbonica e attivatore dei recettori del GABA	Sopprime l'appetito e aumenta il consumo energetico	3.75/23 mg/die per 2 settimane, da aumentare fino ad un massimo di 15/92 mg/die	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA)



Roma, 8-11 novembre 2018

Orlistat



ITALIAN CHAPTER



- Inibitore specifico ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali
- Disponibile in commercio:
 - farmaco con obbligo di ricetta
→ 120 mg fino a 3 capsule/die (prima di ogni pasto)
 - farmaco senza obbligo di ricetta (OTC)
→ dose ridotta di 60 mg per capsula



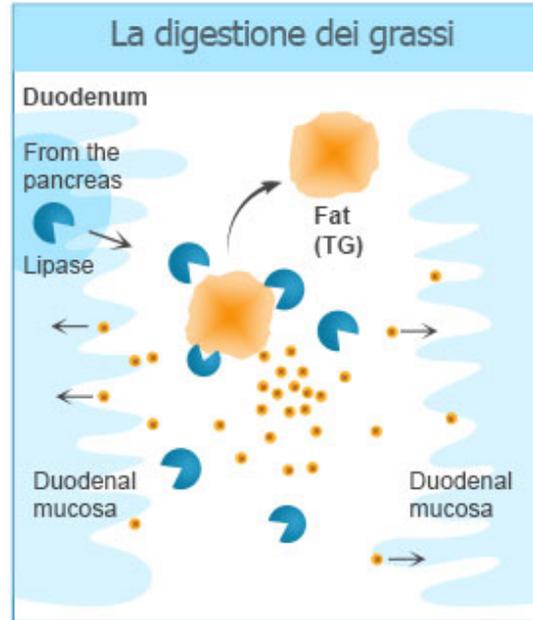
Orlistat: meccanismo d'azione



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Inibizione della lipasi intestinale
- Riduzione assorbimento dei trigliceridi alimentari del 30%
- I trigliceridi non assorbiti vengono eliminati con le feci
- Assorbimento del farmaco trascurabile (< 1% della dose somministrata)





Roma, 8-11 novembre 2018

Indicazioni autorizzate



ITALIAN CHAPTER



Trattamento dell'obesità:

- pazienti obesi con **BMI > 30 kg/m²**
- pazienti con **BMI > 28 kg/m²** con fattori di rischio associati in associazione ad una **dieta moderatamente ipocalorica**.



Roma, 8-11 novembre 2018

Orlistat: effetti collaterali



ITALIAN CHAPTER



- Tratto GI:
 - crampi
 - flatulenza con borborigmi
 - feci grasse
 - incontinenza fecale
- Riduzione dell'assorbimento delle vitamine liposolubili
 - N.B.: supplementare il paziente in trattamento con le vitamine A, D e E

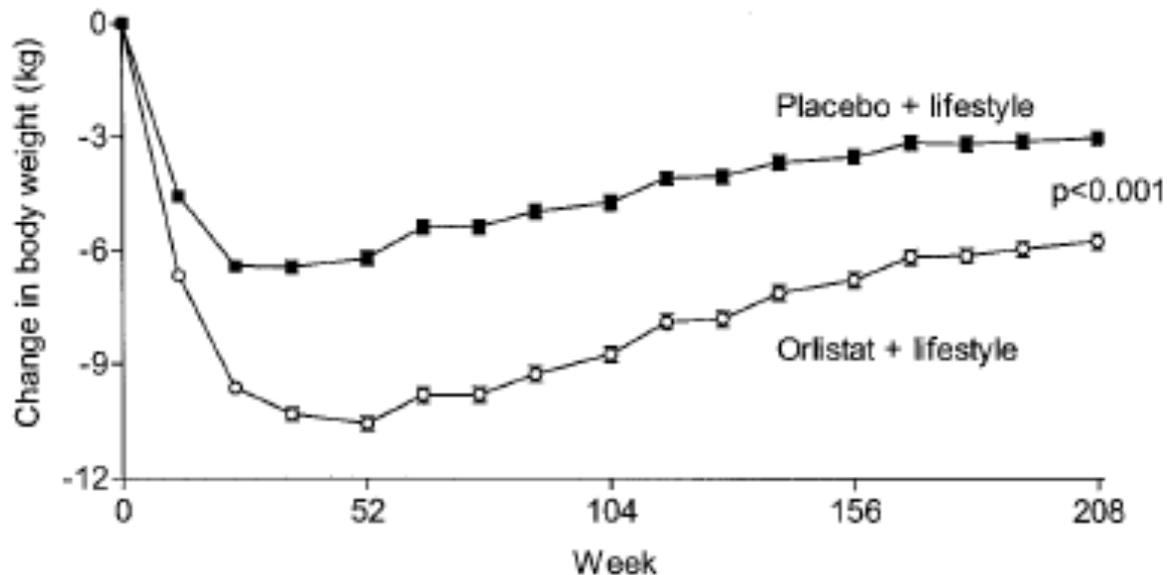


Roma, 8-11 novembre 2018

Orlistat



ITALIAN CHAPTER



Perdita di peso di circa 2.7 kg (circa il 2.4% rispetto al basale) vs placebo

Principio attivo	Autorizzazione EMA	Meccanismo d'azione	Effetto	Dosaggio	Status
Orlistat	29/07/1998 23/07/2007	Inibitore selettivo della lipasi pancreatica	Riduce l'assorbimento dei grassi alimentari con aumento della loro escrezione fecale	120 mg 3 volte al giorno OTC: 60 mg 3 volte al giorno	Approvato da EMA e FDA (anche come OTC) Disponibile in Italia
Liraglutide	23/03/2015	Agonista del recettore del GLP-1	Diminuisce la sensazione di fame e il desiderio di consumo di cibo	3 mg/die	Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia
Naltrexone/ Bupropione	26/03/2015	N: antagonista dei recettori μ oppiacei; B: debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina	Riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico	32/360 mg/die (dose massima)	Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia
Lorcaserina		Agonista selettivo del recettore 5-HT _{2c}	Aumenta il senso di sazietà	10 mg 2 volte al giorno	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA 03/05/2013)
Fentermina/ Topiramato		F: simpaticomimetico; T: debole inibitore dell'anidasi carbonica e attivatore dei recettori del GABA	Sopprime l'appetito e aumenta il consumo energetico	3,75/23 mg/die per 2 settimane da aumentare fino ad un massimo di 15/92 mg/die	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA)



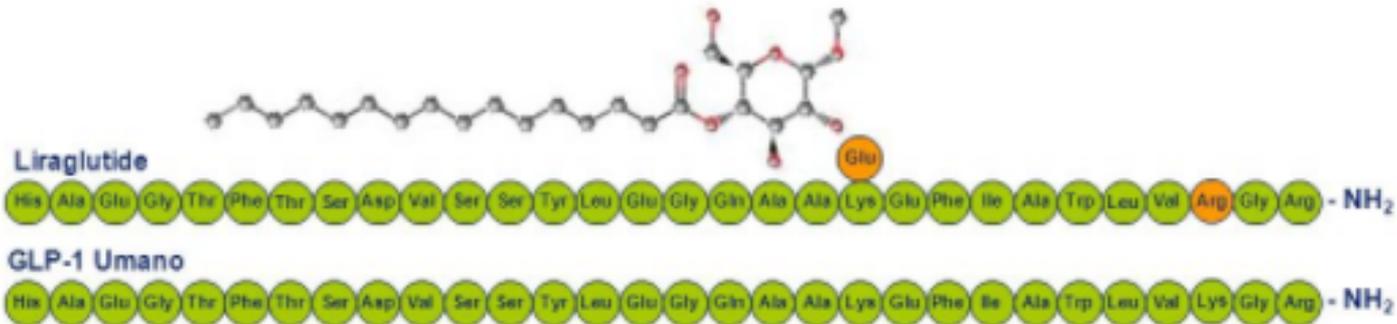
Liraglutide



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Analogo Glucagon-Like Peptide-1 umano (97% di omologia)
- Legame reversibile con albumina circolante
- Autoaggregazione spontanea nel sito di iniezione e lento assorbimento dal sottocute
- Resistente al DPP-IV
- Emivita maggiore (circa 13 ore)





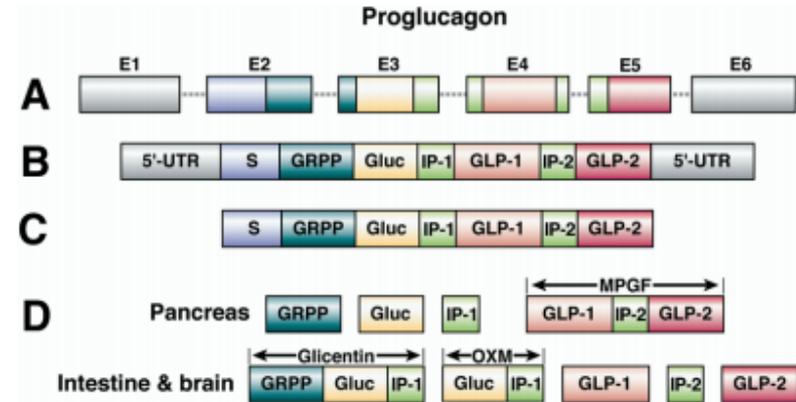
Roma, 8-11 novembre 2018

GLP-1



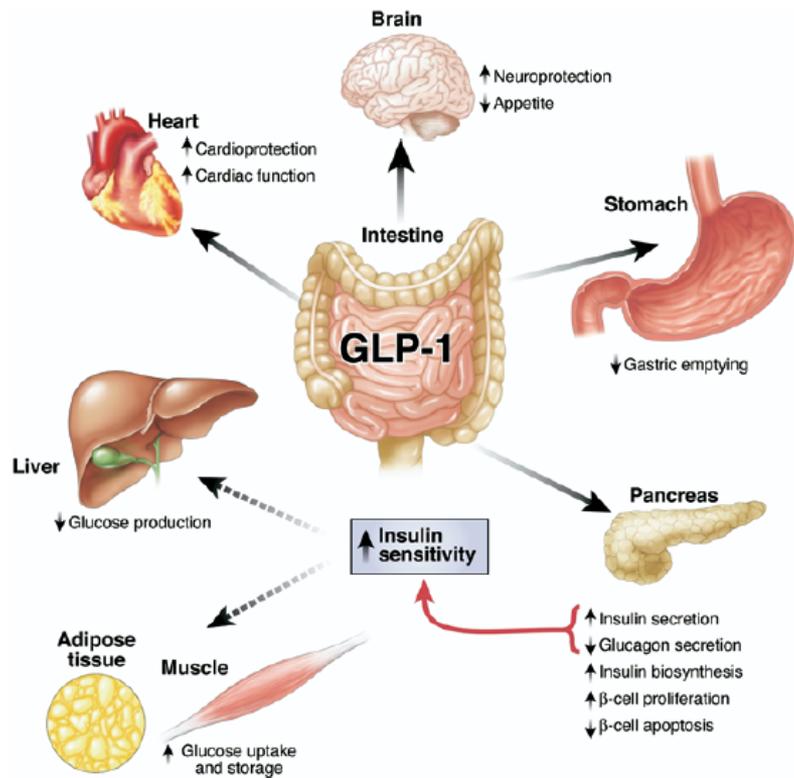
ITALIAN CHAPTER

- Il GLP-1 è coprodotto e co-secreto con GLP-2 e oxintomodulina dal precursore proglucagone dalle **cellule enteroendocrine L dell'intestino** disperse nell'intestino dal duodeno fino al colon.
- Inoltre il GLP-1 è secreto anche da una piccola popolazione di **neuroni nella parte caudale del nucleo del tratto solitario** a livello del sistema nervoso centrale.





GLP-1



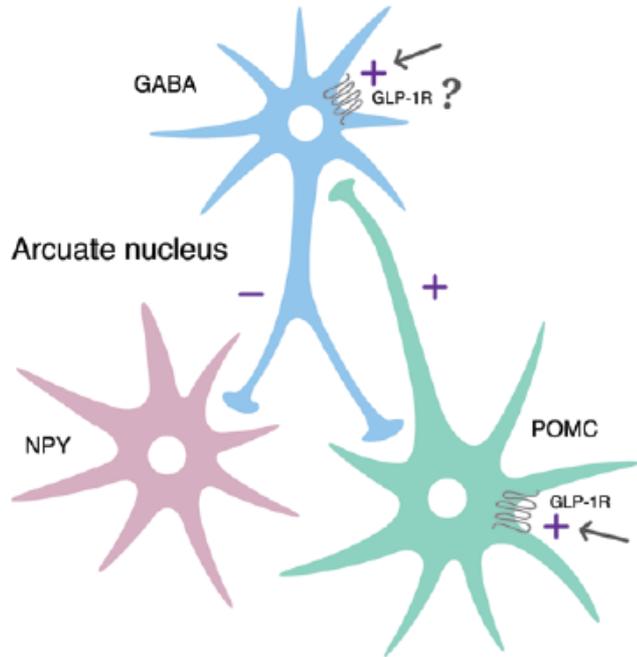


Roma, 8-11 novembre 2018

Liraglutide e calo ponderale



ITALIAN CHAPTER



Nel nucleo arcuato dell'ipotalamo i recettori del GLP-1 sono localizzati sui neuroni che esprimono proopiomelanocortina (POMC) e CART (cocaine and amphetamine regulated transcript).

L'azione della liraglutide a livello ipotalamico aumenta i segnali di sazietà (POMC e CART) e riduce i segnali che stimolano l'assunzione di cibo, probabilmente attraverso un'azione mediata dai neuroni GABAergici, che inibiscono la liberazione di NPY da parte dei neuroni del nucleo arcuato.



Roma, 8-11 novembre 2018

Liraglutide: indicazioni



ITALIAN CHAPTER



Approvato per l'uso nei pazienti con diabete mellito alla dose di 1.2 e 1.8 mg/die

Liraglutide 3 mg indicato in pazienti adulti con BMI ≥ 30 kg/m² o tra 27 e 30 kg/m², se presente almeno una comorbidità correlata al peso:

- disglicemia o diabete mellito di tipo 2
- ipertensione arteriosa
- dislipidemia
- apnee notturne



Liraglutide: Istruzioni per l'uso



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Singola somministrazione giornaliera



CHECK PEN



ATTACH A NEW NEEDLE



CHECK FLOW

Only check the Saxenda® flow before your first injection with each new pen



SELECT DOSE



INJECT DOSE



REMOVE NEEDLE



The Saxenda® starting dose is 0.6 mg per day for 1 week

Patients increase the dose by 0.6 mg each week until the full maintenance dose of 3 mg is reached



Roma, 8-11 novembre 2018

Liraglutide: effetti avversi



ITALIAN CHAPTER

	Placebo (n=1,941)	Saxenda® (n=3,384)
	%	%
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
Nausea	13.8	39.3
Diarrhea	9.9	20.9
Constipation	8.5	19.4
Vomiting	3.9	15.7
Dyspepsia	2.7	9.6
Abdominal Pain	3.1	5.4
Upper Abdominal Pain	2.7	5.1
Gastroesophageal Reflux Disease	1.7	4.7
Abdominal Distension	3.0	4.5
Eructation	0.2	4.5
Flatulence	2.5	4.0
Dry Mouth	1.0	2.3
METABOLISM & NUTRITION DISORDERS		
Hypoglycemia in Type 2 Diabetes ^a	12.7	23.0
Decreased Appetite	2.3	10.0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
Headache	12.6	13.6
Dizziness	5.0	6.9
GENERAL DISORDERS & ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
Fatigue	4.6	7.5
Injection Site Erythema	0.2	2.5
Injection Site Reaction	0.6	2.5
Asthenia	0.8	2.1
INFECTIONS & INFESTATIONS		
Gastroenteritis	3.2	4.7
Urinary Tract Infection	3.1	4.3
Viral Gastroenteritis	1.6	2.8
INVESTIGATIONS		
Increased Lipase	2.2	5.3
PSYCHIATRIC DISORDERS		
Insomnia	1.7	2.4
Anxiety	1.6	2.0

^aDocumented symptomatic (defined as documented symptoms of hypoglycemia in combination with a plasma glucose ≤ 70 mg/dL) in patients with type 2 diabetes (Study 2).

- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- Stipsi
- Dispepsia
- Dolore addominale



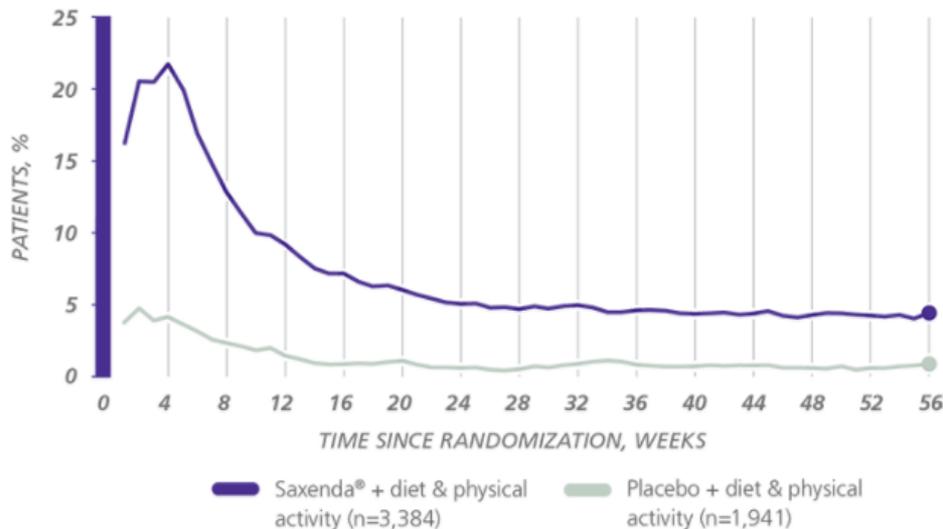
Roma, 8-11 novembre 2018

Liraglutide: disturbi GI



ITALIAN CHAPTER

Study 1: Incidence of reported nausea²





Roma, 8-11 novembre 2018

Liraglutide: precauzioni



ITALIAN CHAPTER



- Pancreatite
- Malattie della colecisti
- Patologia tiroidea?
- Ideazione e comportamento suicidario
- Frequenza cardiaca aumentata
- Ipoglicemia

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE (per il ritardato svuotamento gastrico)

Principio attivo	Autorizzazione EMA	Meccanismo d'azione	Effetto	Dosaggio	Status
Orlistat	29/07/1998 23/07/2007	Inibitore selettivo della lipasi pancreatica	Riduce l'assorbimento dei grassi alimentari con aumento della loro escrezione fecale	120 mg 3 volte al giorno OTC: 60 mg 3 volte al giorno	Approvato da EMA e FDA (anche come OTC) Disponibile in Italia
Liraglutide	23/03/2015	Agonista del recettore del GLP-1	Diminuisce la sensazione di fame e il desiderio di consumo di cibo	3 mg/die	Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia
Naltrexone/ Bupropione	26/03/2015	N: antagonista dei recettori μ oppiacei; B: debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina	Riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico	32/360 mg/die (dose massima)	Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia
Lorcaserina		Agonista selettivo del recettore 5-HT _{2c}	Aumenta il senso di sazietà	10 mg 2 volte al giorno	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA 03/05/2013)
Fentermina/ Topiramato		F: simpaticomimetico; T: debole inibitore dell'anidrasi carbonica e attivatore dei recettori del GABA	Sopprime l'appetito e aumenta il consumo energetico	3,75/23 mg/die per 2 settimane da aumentare fino ad un massimo di 15/92 mg/die	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA)



Roma, 8-11 novembre 2018

Bupropione e Naltrexone



ITALIAN CHAPTER



- **BUPROPIONE:** inibitore (debole) della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina (90 mg, equivalenti a 78 mg di bupropione);

Indicazioni: depressione maggiore, cessazione del fumo

- **NALTREXONE:** antagonista dei recettori oppiacei di tipo μ (8 mg, equivalenti a 7.2 mg di naltrexone)

Indicazioni: trattamento della dipendenza da alcol, prevenzione della ricaduta nella dipendenza da oppioidi

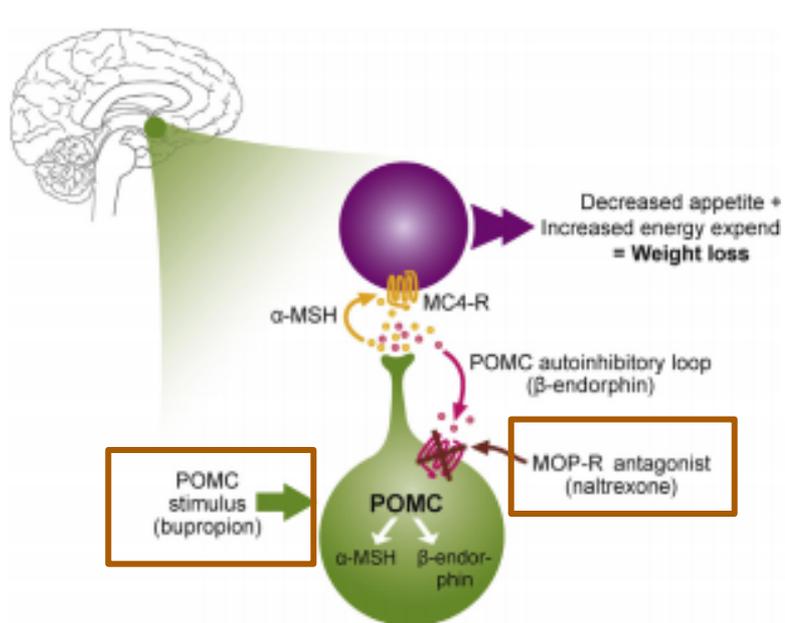


Roma, 8-11 novembre 2018

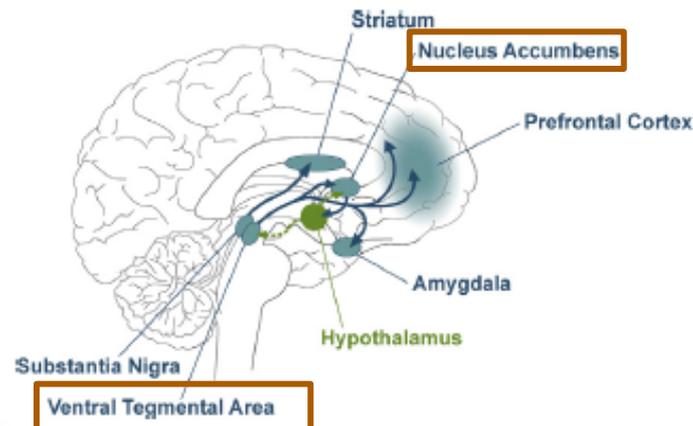
Bupropione e Naltrexone: meccanismo d'azione



ITALIAN CHAPTER



REGOLAZIONE DEL BILANCIO
ENERGETICO



PERCORSO DELLA
GRATIFICAZIONE



Indicazioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Indicato, in aggiunta ad una dieta ipocalorica ed una aumentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti (≥ 18 anni cautela > 65 anni e non raccomandato > 75 anni) con BMI iniziale:
 - ≥ 30 kg/m² (obesi), o
 - ≥ 27 kg/m² (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es. diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata).



Roma, 8-11 novembre 2018

Istruzioni per l'uso



ITALIAN CHAPTER



- Formulazione in compresse a rilascio prolungato, che devono essere deglutite intere con acqua
- Preferibilmente assumerle con il cibo

	 Morning	 Evening
Week 1		
Week 2		
Week 3		
Week 4 and maintenance		

Dose massima 2 cp x 2 v/die: dose complessiva di 32 mg di naltrexone cloridrato e 360 mg di bupropione cloridrato



Bupropione/Naltrexone: effetti avversi



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

	Placebo (n=569)	Naltrexone 16 mg plus bupropion (n=569)	Naltrexone 32 mg plus bupropion (n=573)
Adverse events			
Participants reporting any adverse event	390 (68.5%)	455 (80.0%)†	476 (83.1%)†
Nausea	30 (5.3%)	155 (27.2%)†	171 (29.8%)†
Headache	53 (9.3%)	91 (16.0%)†	79 (13.8%)†
Constipation	32 (5.6%)	90 (15.8%)†	90 (15.7%)†
Upper respiratory tract infection	64 (11.2%)	49 (8.6%)	57 (9.9%)
Dizziness	15 (2.6%)	44 (7.7%)†	54 (9.4%)†
Insomnia	29 (5.1%)	36 (6.3%)	43 (7.5%)
Vomiting	14 (2.5%)	36 (6.3%)†	56 (9.8%)†
Sinusitis	34 (6.0%)	34 (6.0%)	30 (5.2%)
Dry mouth	11 (1.9%)	42 (7.4%)†	43 (7.5%)†
Nasopharyngitis	31 (5.4%)	32 (5.6%)	29 (5.1%)
Diarrhoea	28 (4.9%)	31 (5.4%)	26 (4.5%)
Hot flush	7 (1.2%)	13 (2.3%)	30 (5.2%)†
Participants reporting any psychiatric adverse event	62 (10.9%)	76 (13.4%)	85 (14.8%)
Insomnia	29 (5.1%)	36 (6.3%)	43 (7.5%)
Anxiety	12 (2.1%)	12 (2.1%)	9 (1.6%)
Depression	6 (1.1%)	9 (1.6%)	3 (0.5%)

	Placebo (n=569)	Naltrexone 16 mg plus bupropion (n=569)	Naltrexone 32 mg plus bupropion (n=573)
Any adverse event leading to discontinuation	56 (9.8%)	122 (21.4%)†	112 (19.5%)†
Gastrointestinal disorders	9 (1.6%)	42 (7.4%)†	48 (8.4%)†
Nausea	2 (0.4%)	26 (4.6%)	36 (6.3%)
Nervous system disorders	15 (2.6%)	30 (5.3%)†	19 (3.3%)
Dizziness	3 (0.5%)	13 (2.3%)†	7 (1.2%)
Headache	4 (0.7%)	9 (1.6%)	5 (0.9%)
Psychiatric disorders	11 (1.9%)	13 (2.3%)	12 (2.1%)
Depression	2 (0.4%)	6 (1.1%)	1 (0.2%)

Data are number of participants (%); safety analysis population. *Any adverse event leading to discontinuation of 1% of participants or more in any treatment group. †p<0.05 compared with placebo.

Table 5: Adverse events leading to discontinuation*

Gli eventi avversi sono stati lievi o moderati e si sono verificati nella fase iniziale del trattamento durante l'aumento della dose



Roma, 8-11 novembre 2018

Bupropione/Naltrexone: controindicazioni



ITALIAN CHAPTER



- Ipertensione non controllata.
- Patologie a carattere convulsivo in corso o con anamnesi di convulsioni.
- Astinenza da alcolici o benzodiazepine.
- Disturbo depressivo bipolare.
- Bulimia o anoressia nervosa con diagnosi attuale o pregressa.
- Terapia cronica con oppiacei o antagonisti degli oppiacei (ad es. metadone) o sindrome acuta di astinenza da oppiacei.
- Somministrazione contemporanea di farmaci inibitori della monoaminossidasi (IMAO).
- Grave insufficienza epatica.
- Insufficienza renale allo stadio finale o compromissione renale grave.



Roma, 8-11 novembre 2018

Bupropione/Naltrexone: avvertenze e precauzioni



ITALIAN CHAPTER



- Comportamento e ideazione suicidaria (attenta supervisione dei pazienti)
- Da usare con cautela in pazienti con anamnesi di mania
- Attenzione in pazienti con fattori di rischio per convulsioni (anamnesi di trauma cranico, episodi di ipoglicemia, somministrazione di medicinali che possono abbassare la soglia delle convulsioni)
- Monitoraggio della pressione arteriosa prima e durante il trattamento, non somministrare ai pazienti con IA non controllata



Lista di controllo per il medico prescrittore



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Lista di controllo per il medico prescrittore

Mysimba è indicato, in aggiunta ad una dieta ipocalorica ed una aumentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti (≥ 18 anni) con un Indice di massa corporea (BMI) iniziale $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesi), o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es. diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata).

Il trattamento con Mysimba deve essere interrotto dopo 16 settimane se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del loro peso iniziale (vedere Paragrafo 5.1).

Dettagli del paziente

Maschio Femmina *Se femmina, controllare se vi sia una eventuale gravidanza in atto poiché Mysimba non deve essere assunto durante la gravidanza o l'allattamento*

Età (anni) Peso (kg) Altezza (m) BMI (kg/m^2)

Ipertensione Ipercolesterolemia Altro fattore di rischio coronarico (CHD)

Fumo Colesterolo HDL basso

Diabete Ipertrigliceridemia Pressione sanguigna attuale (mm Hg)

Il paziente:	No	Sì
Ha ipertensione non controllata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha patologie a carattere convulsivo in corso, anamnesi di convulsioni o nota patologia tumorale del SNC?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha una diagnosi attuale o pregressa di bulimia o anoressia nervosa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È attualmente dipendente da oppiacei cronici o agonisti degli oppiacei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È attualmente in trattamento per astinenza acuta da alcol, benzodiazepine o oppiacei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È attualmente in trattamento con bupropione o naltrexone?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha un'anamnesi di disturbo bipolare?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È stato in trattamento con IMAO negli ultimi 14 giorni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha grave compromissione della funzione epatica o renale o insufficienza renale allo stadio finale?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Controindicazioni
NON PRESCRIVERE**

Il paziente ha:

Compromissione renale moderata? *Se il paziente è diabetico o anziano oppure a rischio per compromissione renale misurare il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) prima di iniziare la terapia con Mysimba*

Compromissione epatica lieve o moderata?

Ipertensione controllata?

Angina o storia recente di infarto del miocardio?

Anamnesi di mania?

Ideazione suicidaria o anamnesi di tentativi di suicidio (in particolare negli individui giovani)?

Depressione?

Fattori di rischio di convulsioni (come: anamnesi di trauma cranico, episodi di ipoglicemia in seguito a trattamento per il diabete, co-somministrazione di medicinali che possono abbassare la soglia delle convulsioni, compresi: antipsicotici, antidepressivi, antimalarici, tramadolo, teofillina, steroidi sistemici, chinoloni o antistaminici sedativi)?

No

Sì

I pazienti con uno qualsiasi di questi fattori presentano un maggior rischio di reazioni avverse. Il trattamento deve essere iniziato o mantenuto solo dopo una valutazione completa dei possibili benefici e rischi e una revisione del paragrafo 4.4 del RCP.

Trattamento con Mysimba? Sì No

Data gg / mm / anno

Interrompere il trattamento se vi sono dubbi sulla sicurezza e la tollerabilità del trattamento in corso.



Roma, 8-11 novembre 2018

Questions and Answers



ITALIAN CHAPTER



- Quanto costano i farmaci per l'obesità?





Roma,



	Perdita di peso rispetto al placebo	Effetti avversi comuni	Precauzioni	Controindicazioni	Costo mensile
Orlistat	2.9 kg	Feci oleose Urgente bisogno di defecare	Insufficienza epatica Interferenza assorbimento ciclosporina, L-tiroxina, warfarin, amiodarone e farmaci anti-epilettici	Sindromi malassorbitive Colelitiasi	90 euro
Liraglutide	4-6.1%	Nausea Diarrea Stipsi Vomito Cefalea	Neoplasia tiroidea Pancreatite Malattie della colecisti Ideazione e comportamento suicidario Frequenza cardiaca aumentata Ipoglicemia Ideazione suicidaria	Gravidanza Carcinoma midollare della tiroide o MEN1	365.15 euro
Bupropione/ Naltrexone	3.2-5.2%	Nausea Stipsi Cefalea	Ideazione e comportamento suicidario Rischio di convulsioni Incremento della PA e della FC Epatotossicità Glaucoma ad angolo chiuso	Epilessia Ipertensione non controllata Astinenza da alcool o BDZ Disturbo bipolare Anoressia nervosa IRC severa MAOIs	150 euro



Prescrizione



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- È un medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di specialisti quali l'endocrinologo, il cardiologo, l'internista e lo specialista in scienza dell'alimentazione.
- La prescrizione richiede una ricetta non ripetibile limitativa.



Roma, 8-11 novembre 2018

Anna Maria e Bruno



ITALIAN CHAPTER



Anna Maria

- Obesità grave
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- Ridotta tolleranza ai carboidrati
- Steatosi epatica
- Recupero del peso

Bruno

- Obesità di I grado
- Fumatore
- Alterata glicemia a digiuno
- MRGE
- Calcolosi della colecisti
- Difficoltà a perdere ulteriore peso

QUALE FARMACO?



Roma, 8-11 novembre 2018

Anna Maria: quale farmaco?



ITALIAN CHAPTER



Anna Maria

- Obesità grave
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- Ridotta tolleranza ai carboidrati
- Steatosi epatica
- Artrosi

	PRO	CONTRO
Orlistat	Effetti positivi su glicemia, lipidi, PA	Spiacevoli effetti collaterali GI Modesto calo ponderale
Liraglutide	Benefici CV Riduzione della progressione verso DM	Modalità di somministrazione Costo
Naltrexone/ Bupropione	Perdita di peso discreta Effetti positivi sulla glicemia	Possibile uso di oppioidi per artrosi Età > 65 anni (cautela)



Anna Maria 66 anni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Si prescrive dieta 1600 kCal + Liraglutide dose fino a 3 mg/die.
- Peso iniziale 122 kg
- Dopo circa 4 mesi: kg 112 (-10 kg)
- Riferisce di non poter sostenere per altri mesi il costo del farmaco: «ho già speso oltre 1000 euro!»
- Per cui si decide di sospendere Liraglutide
- Dopo 2 mesi ripresa di circa 5 kg
- Si decide di prescrivere Naltrexone/Bupropione, con riduzione di circa 6 kg in 4 mesi (peso 111 kg)





Bruno: quale farmaco?



Bruno

- Obesità di I grado
- Difficoltà a perdere ulteriore peso
- Alterata glicemia a digiuno
- MRGE
- Calcolosi della colecisti
- Fumatore

	PRO	CONTRO
Orlistat	Effetti positivi su glicemia	Spiacevoli effetti GI Azione periferica (non influenza sull'incrementato appetito)
Liraglutide	Alterata glicemia a digiuno	Calcolosi della colecisti (cautela)
Naltrexone/ Bupropione	Azione sul centro della fame e della gratificazione Potenziale beneficio sul fumo di sigaretta	/



Bruno 37 anni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Peso iniziale: 89.2 kg
- Inizia Naltrexone/Bupropione, con dose progressiva fino a 4 cp/die in 4 settimane
 - ✓ Dopo 2 mesi: peso 83.7 kg
 - ✓ Dopo 4 mesi: peso 81.5 kg
 - ✓ Dopo 6 mesi: peso 80 kg → -9.2 kg
 - ✓ Follow-up in corso





Roma, 8-11 novembre 2018

Questions and Answers



ITALIAN CHAPTER

- Come monitorare il paziente in terapia (quali parametri, ev. esami, quale cadenza, compliance, tollerabilità)?





Monitoraggio



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

UpToDate®

Obesity in adults: Drug therapy

Author
Leigh Perreault, MD

Section Editor
F Xavier Pi-Sunyer, MD, MPH

Deputy Editor
Lisa Kunins, MD

- PESO, PARAMETRI VITALI (PA, FC): settimanalmente per le prime 4 settimane, poi mensilmente per 3-4 mesi
- AUTOMONITORAGGIO GLICEMICO nei pazienti con diabete mellito: quotidiano se in terapia con insulina o secretagoghi; soprattutto all'inizio e durante la titolazione della dose del farmaco per l'obesità
- EFFETTI AVVERSI: nel corso di ogni visita



Roma, 8-11 novembre 2018

Questions and Answers



ITALIAN CHAPTER



- Dopo quanto tempo viene sospeso il farmaco perché considerato non efficace?
- Per quanto tempo si può proseguire la terapia se efficace?





Roma, 8-11 novembre 2018

Sospensione



ITALIAN CHAPTER



La sospensione del trattamento farmacologico dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che non perdono peso. L'FDA ha consigliato di valutare l'efficacia della terapia farmacologica dopo 12 settimane di trattamento, e se dopo tale periodo il paziente non ha perso almeno il 5% del proprio peso rispetto al peso iniziale, il trattamento dovrebbe essere sospeso, in modo tale da poterlo proseguire solo nei soggetti responsivi e al fine di massimizzare il rapporto rischio-beneficio.

Livello di Prova II, Forza delle Raccomandazioni C



Prosecuzione



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Mantenimento del peso e supporto farmacologico

La posizione della comunità scientifica su questo aspetto della terapia dell'obesità è ormai consolidata. Il trattamento del paziente obeso, con le diverse modalità terapeutiche oggi a disposizione, deve proseguire anche dopo avere ottenuto un significativo calo ponderale. Il successo della terapia, sia per il medico che per il paziente, consiste nel raggiungimento e mantenimento dell'obiettivo clinico stabilito. Per obiettivo clinico si intende una riduzione del peso corporeo sufficiente a migliorare in modo sensibile i rischi legati all'obesità, specie quelli cardiovascolari. In alcuni soggetti ben selezionati si potrebbe suggerire l'utilizzo di «cicli terapeutici» da somministrare nel lungo termine. In particolare, dopo il successo di un primo ciclo di terapia con risultati soddisfacenti, al ripresentarsi nel tempo di situazioni o circostanze negative che comportino un recupero/aumento del peso, si può riprendere la somministrazione di un nuovo ciclo di terapia farmacologica, al fine di aiutare il paziente nella gestione del momento critico. Questo tipo di approccio farmacologico "a cicli" di terapia sarebbe ovviamente più facile se avessimo a disposizione un numero maggiore di farmaci con bersagli molecolari diversi e integrabili fra loro.



Roma, 8-11 novembre 2018

THM



ITALIAN CHAPTER



- ✓ La gestione del paziente obeso necessita di un team multidisciplinare: internista/pediatra, endocrinologo, dietologo, psicologo/psichiatra, chirurgo, anestesista/rianimatore, infermiere dedicato
- ✓ La perdita di peso tende ad essere modesta; nel tempo vi è una ripresa del peso a causa di modifiche fisiologiche legate alla perdita di peso
- ✓ La terapia farmacologica è indicata nei casi di recupero del peso (sia dopo dieta che dopo chirurgia bariatrica), nei pazienti fortemente motivati, nei casi di sovrappeso complicato o obesità
- ✓ Il cardine della terapia dell'obesità è rappresentato dal cambiamento dello stile di vita (dieta e attività fisica)



Roma, 8-11 novembre 2018

THM



ITALIAN CHAPTER



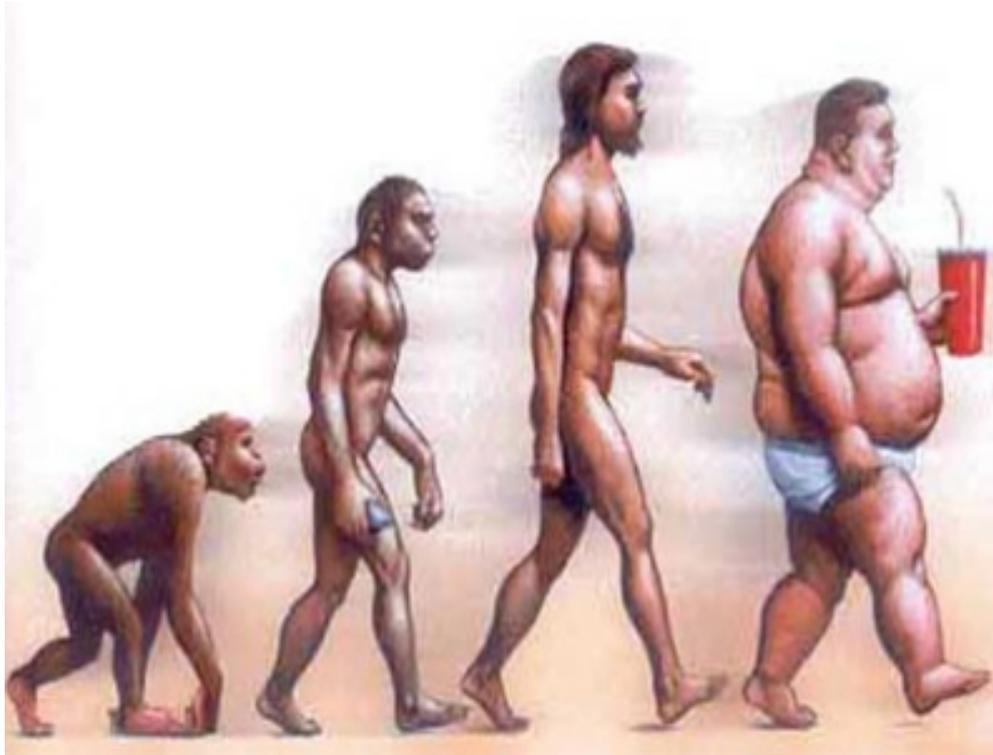
- ✓ La terapia farmacologica deve permettere di mantenere la perdita di peso nel tempo, bilanciando il rischio di eventi avversi dovuto all'uso prolungato del farmaco.
- ✓ Le opzioni farmacologiche disponibili in commercio hanno un buon profilo di sicurezza ed efficacia.
- ✓ La scelta del farmaco va condivisa con il paziente anche alla luce dei costi.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



GRAZIE!