



**FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology**

8-11 gennaio 2020 - Roma



# TERAPIE FARMACOLOGICHE INNOVATIVE PER L'OBESITÀ

## Caso Clinico

Tutor: Maria Grazia Zenti Specializzanda: Elena Paiola  
Scuola di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo  
Verona



# Giulietta

- 23 anni, giunge alla nostra attenzione nell'aprile 2018 per sovrappeso
- A. Fisiologica: menarca a 10 anni, cicli regolari, non fumatrice.
- APR: ipotiroidismo subclinico.
- E.O: PA 120/70 mmHg, peso 72.5 Kg, altezza 158 cm, BMI 29.1 Kg, w 86 cm.
- Non striae rubrae, non acanthosis nigrigans, non irsutismo.

## Esami ematochimici

Glicemia 81 mg/dl, Insulina 24 uU/ml, HOMA IR 4.8

Colesterolo tot 210 mg/dl, HDL 46 mg/dl, trigliceridi 180 mg/dl,

LDL 128 mg/dl, uricemia 6.3 mg/dl

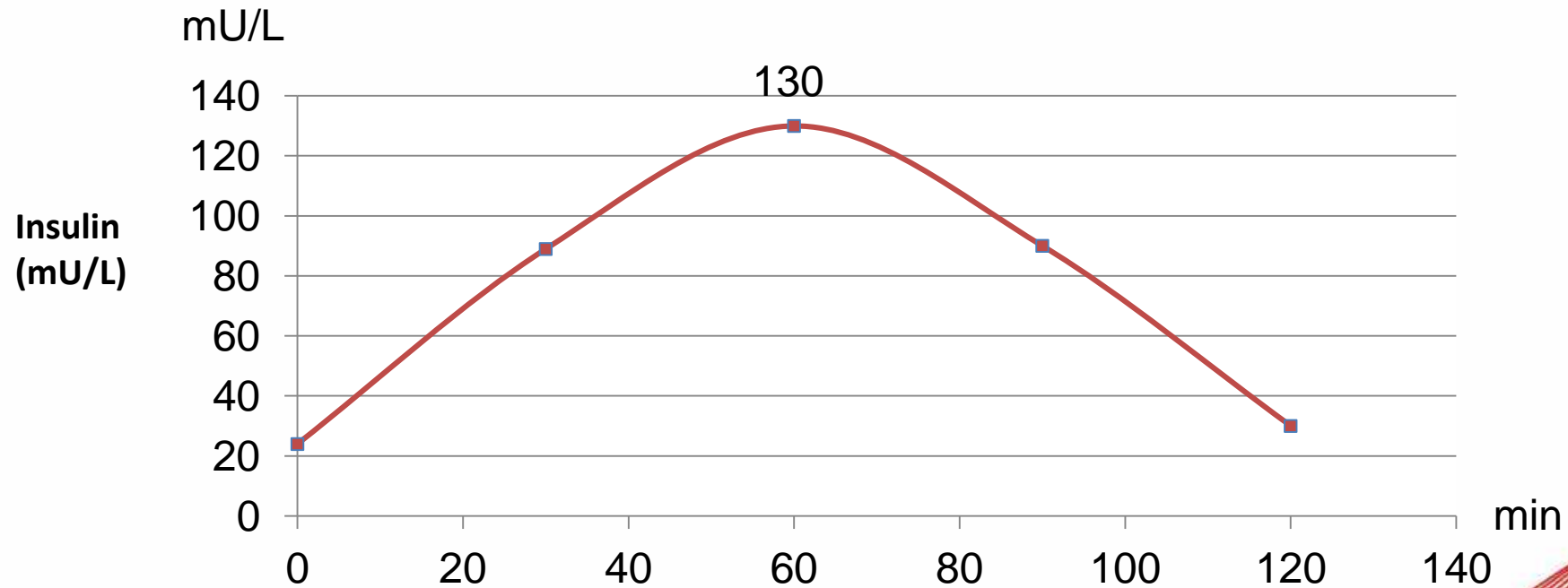
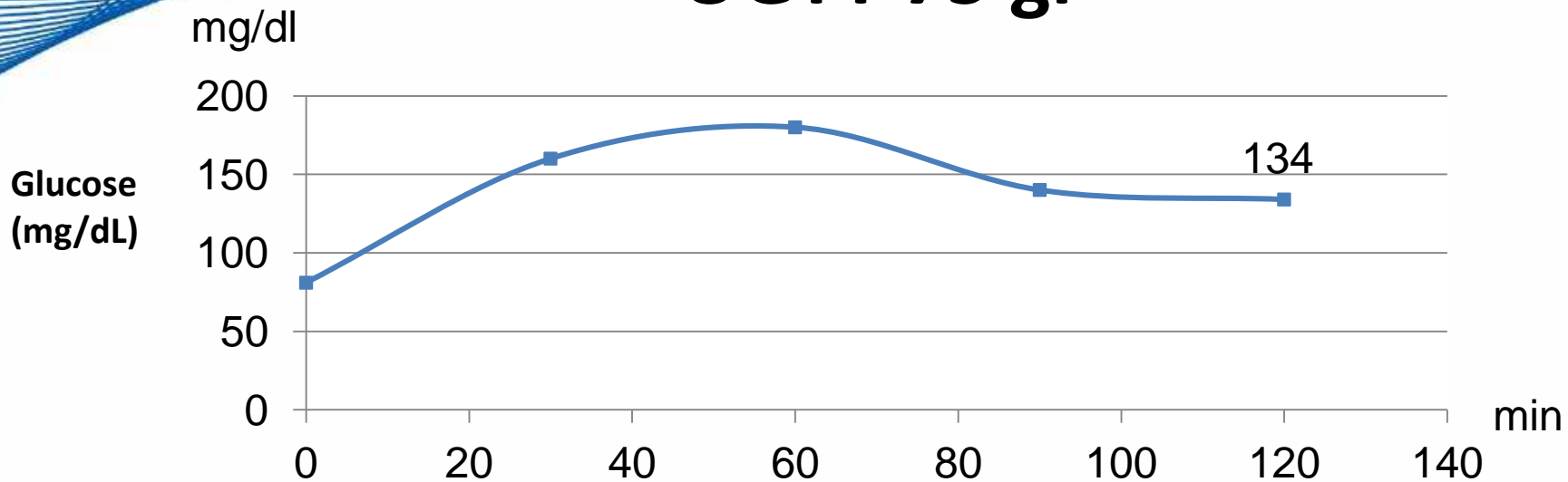
AST 24 U/L, ALT 30 U/L, GGT 18 U/L

Creatinina 0.8 mg/dl, eGFR 103 ml/min

TSH 3.3 mU/L



# OGTT 75 gr



# Giugno 2019

- Ha avviato terapia dietetica, percorso psicologico
- Sta assumendo integratore a base di inositolo
- Aumento ponderale nonostante i provvedimenti
- Eseguita bioimpedenzometria: peso 77.8 Kg (+5kg), BMI 30.4 kg/m<sup>2</sup>, massa grassa 27.5 Kg (35.3%), massa muscolare 47.8 Kg, acqua 36.1 Kg (46.4%).
- Reca in visione OGTT

# Luglio 2019

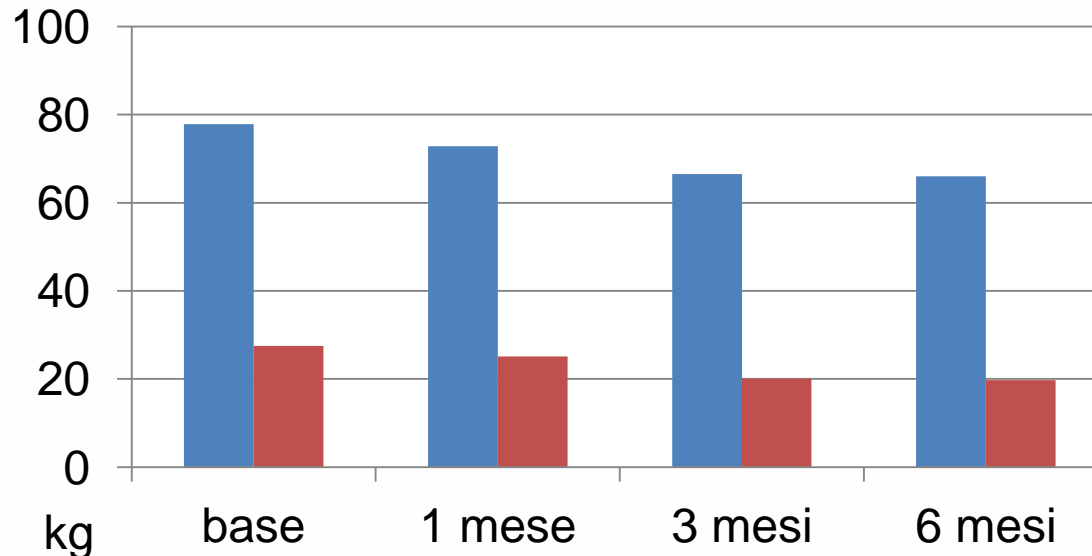
- Avviato Naltrexone/Bupropione da 3 settimane, attuale dosaggio 2 cp al mattino e 1 cp alla sera
- Terapia ben tollerata
- Calo ponderale di circa 4 kg
- Bioimpedenzometria: peso kg 72.8 kg, BMI 28.4Kg/m<sup>2</sup>, massa grassa 25.1kg (34.5%); massa muscolare 45.3 kg; acqua 34 kg (46.7%).

Week	Morning	Evening
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 and beyond	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

# Dicembre 2019

- Sospeso il farmaco da fine settembre
- Incremento ponderale di 1.2 kg nel primo mese dalla sospensione.
  - Peso 64.5 Kg/m<sup>2</sup>, BMI 25.8 kg/m<sup>2</sup>
  - Prosegue percorso psicologico e attività fisica

Bioimpedenzometrie



# Terapia farmacologica dell'obesità

Efficace  
Ben tollerata



Costo  
Via di  
somministrazione

TERAPIA  
CRONICA



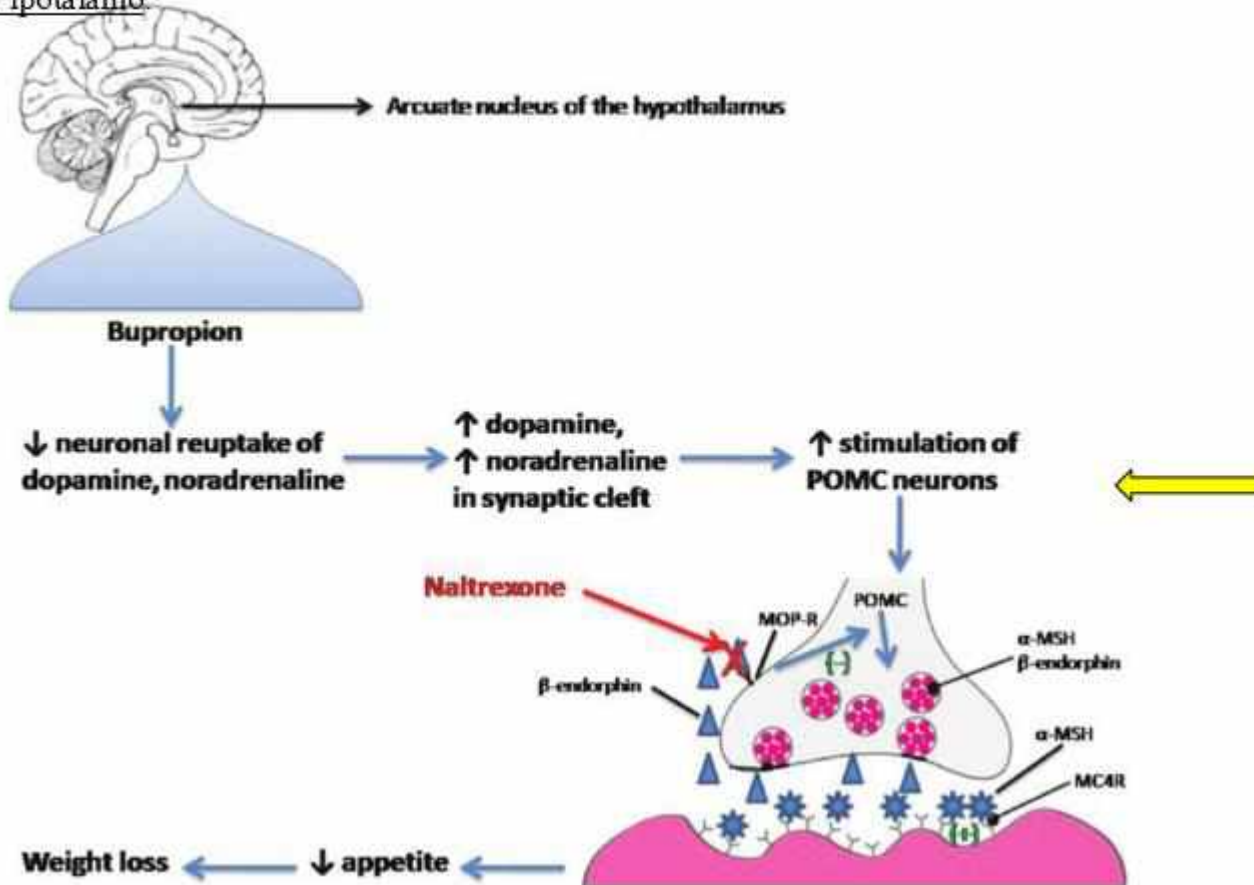
**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**





Meccanismo d'azione:

A livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo:

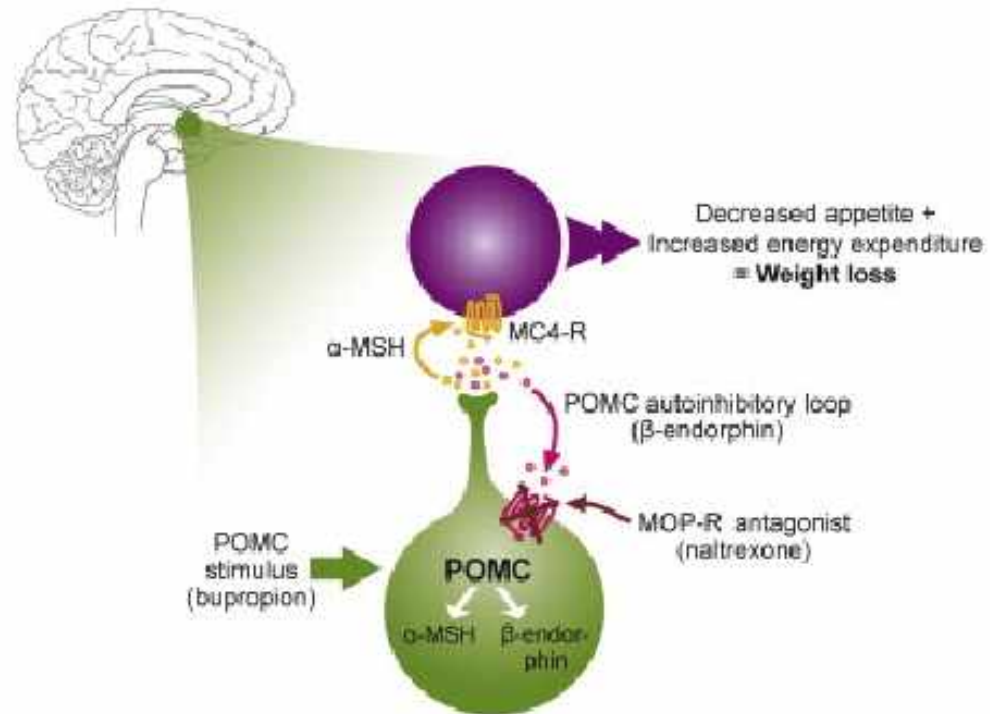


1. nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, il bupropione stimola i neuroni pro-opiomelanocortina (POMC) che rilasciano l'ormone che stimola l'alfa-melanocita ( $\alpha$ -MSH), che di conseguenza si lega e stimola i recettori 4 della melanocortina (MC4-R). Quando l' $\alpha$ -MSH è rilasciato, i neuroni POMC rilasciano simultaneamente la  $\beta$ -endorfina, un antagonista endogeno dei recettori  $\mu$ -oppiacei

Bupropione: debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina.

2. naltrexone: un antagonista dei recettori  $\mu$ -oppiacei.

Il legame della  $\beta$ -endorfina ai recettori  $\mu$ -oppiacei sui neuroni POMC media un feedback negativo sui neuroni POMC portando ad una diminuzione del rilascio di  $\alpha$ -MSH. Il blocco di questo feed-back negativo con naltrexone, si ritiene che possa facilitare una attivazione più potente e duratura dei neuroni POMC, amplificando quindi gli effetti del bupropione.



## Effetti collaterali:

Bupropione è associato ad un rischio di **convulsioni** dose dipendente; 300 mg di bupropione a rilascio prolungato portano ad un'incidenza di convulsioni di circa lo 0,1%.

La terapia deve essere interrotta, e non ripresa successivamente, in pazienti in cui si siano verificate convulsioni durante il trattamento con il medicinale.

→ Deve essere usata **cautela quando si prescrive naltrexone/bupropione a pazienti con fattori predisponenti che possono aumentare il rischio di convulsioni** (es. anamnesi di trauma cranico, tumore cerebrale, eccessivo uso di alcol, dipendenza da cocaina o stimolanti, etc.).

## Rischio di **suicidio**.

→ Bupropione è indicato per il trattamento della depressione in alcuni Paesi. Una meta-analisi di studi clinici, controllati con placebo, condotti con farmaci antidepressivi in adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamenti suicidari in pazienti di età inferiore a 25 anni, trattati con gli antidepressivi rispetto a placebo.

Anche se negli studi clinici controllati con placebo di naltrexone/bupropione per il trattamento dell'obesità nei soggetti adulti, non sono stati segnalati suicidi o tentativi di suicidio in studi fino a 56 settimane con naltrexone/bupropione, eventi di suicidalità (compresa l'ideazione suicidaria) sono stati segnalati in soggetti di tutte le età trattati con naltrexone/bupropione rispetto a quelli trattati con placebo dopo la commercializzazione.

Aumenti precoci, transitori della media della **pressione** sistolica e diastolica fino a 1 mmHg rispetto al basale. Non va dato a pazienti con ipertensione non controllata.

Il bupropione ha un basso potenziale di abuso.

Lesioni epatiche indotte dal farmaco (drug-induced liver injury, DILI) e aumenti negli enzimi epatici. Un paziente con DILI sospetta deve interromperne l'assunzione.

In pazienti con disturbi dell'umore è possibile vi sia attivazione di mania e ipomania in seguito a trattamento.

Il bupropione ed i suoi metaboliti inibiscono in modo competitivo l'OCT2 nella membrana basolaterale del tubulo renale responsabile per la secrezione di creatinina. Pertanto, lievi aumenti nella creatinina osservati dopo il trattamento a lungo termine con naltrexone/bupropione non sono indicativi di cambiamenti nella clearance della creatinina.

Quando si guidano veicoli o si usano macchinari, è necessario considerare la possibilità che si verifichino capogiri durante il trattamento.

**Dolore addominale, costipazione, nausea, vomito.** Calo dell'appetito.

Ansia, **insonnia**, irritabilità, **disturbi affettivi, depressione.**

**Cefalea**, irrequietezza. Capogiri, tremori.

Lacrimazione aumentata, bocca secca, iperidrosi.

Tinnito, **vertigine.**

Palpitazioni. Vampate di calore, capogiri.

Calo della conta dei globuli bianchi.

Dolore toracico.

Artralgie, mialgie.

Eiaculazione ritardata.

Bridivi. febbre.

### Controindicazioni:

- Pazienti con patologie a carattere convulsivo in corso o con anamnesi di **convulsioni**.
- Pazienti per i quali sia nota una patologia tumorale del sistema nervoso centrale.
- Pazienti in stato di astinenza da alcol o benzodiazepina.
- Pazienti con anamnesi di **disturbo bipolare**.
- Pazienti in trattamento con altri medicinali che contengano bupropione o naltrexone.
- Pazienti con diagnosi attuale o pregressa di **bulimia o anoressia nervosa**.
- Pazienti in fase di dipendenza da **oppiacei cronici** o antagonisti degli oppiacei (ad es. metadone) o pazienti in sindrome acuta di astinenza da oppiacei.
- Paziente in terapia cronica con oppiacei per dolore.
- Pazienti che ricevono somministrazione contemporanea di **inibitori della monoaminoossidasi (IMAO)**. Poiché gli inibitori delle monoaminoossidasi A e B aumentano anche la via catecolaminergica, con un meccanismo diverso dal bupropione, naltrexone/bupropione non deve essere usato con gli IMAO. Fra l'interruzione del trattamento con IMAO e l'inizio del trattamento con naltrexone/bupropione devono trascorrere almeno 14 giorni (esempi di IMAO: isoniazide, linezolid, moclobemide, selegilina, etc.; naturali: berberina, curcumina, liquirizia, etc.)

- Naltrexone/bupropione deve essere usato con cautela in pazienti di età superiore a 65 anni e non è raccomandato in pazienti di età superiore a 75 anni.
- E' controindicato in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale o con compromissione renale severa, e non è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata. Non è necessaria una riduzione della dose in pazienti con compromissione lieve.
- E' controindicato in pazienti con compromissione epatica severa. Non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.
- Non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.
- **Pazienti con ipertensione non controllata.**
- **Usarlo con prudenza in pazienti con malattia coronarica attiva (ad es. angina in corso o anamnesi recente di infarto del miocardio) o anamnesi di malattia cerebrovascolare.**
- Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
- Gravidanza e allattamento.

→ Checklist:

Il paziente:	No	Si
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