

Obesità: nuove opzioni ma occhio alle controindicazioni

Alessia, di anni 43, si presenta in ambulatorio per un quadro di obesità (BMI 38.8 kg/m²) complicato da diabete mellito tipo 2 noto da circa 3 anni, ipertensione arteriosa, lombalgia cronica e gonalgia. Terapia in atto: metformina 1500 mg, ramipril 5 mg. In APR la paziente riferisce di aver sofferto di crisi comiziali in giovane età (non disponibile documentazione) e di aver avuto sporadici eventi epilettici nei giorni successivi ad un trauma cranico avvenuto all'età di 33 anni. Ha assunto terapia antiepilettica con valproato per i primi 3 anni dal trauma, poi sospesa senza recidiva delle crisi. Negli anni successivi, la paziente ha eseguito regolari controlli della funzionalità ipofisaria, risultata sempre nella norma. Nega uso di fumo e alcol, esclusa la presenza di OSAS e cause secondarie di obesità. Alessia riferisce progressivo incremento ponderale dall'adolescenza. Ha effettuato diversi tentativi dietetici con scarsi risultati e presenta una scarsa compliance all'attività fisica legata alle problematiche osteoarticolari. All'età di 38 anni è stata sottoposta a bendaggio gastrico regolabile laparoscopico (LAGB) rimosso però dopo 8 giorni per vomito incoercibile. Gli esami ematochimici hanno mostrato normale funzione epato-renale, quadro lipidico nei limiti, compenso glicemico non adeguato (HbA1c 7.5%).

Dopo essere stata inquadrata da un team multidisciplinare e in considerazione della storia clinica della paziente, viene proposto un trattamento farmacologico.

Quale tra questi farmaci è **CONTROINDICATO** in questa paziente?

- 1) *Semaglutide*
- 2) *Orlistat*
- 3) *SGLT-2 inibitori*
- 4) *Naltrexone/Bupropione*

La risposta esatta è la n° 4:

Naltrexone/Bupropione

Perché

Naltrexone-Bupropione rappresenta una combinazione di farmaci già in uso per pazienti con dipendenza (Naltrexone) e disturbo depressivo maggiore o tabagismo (Bupropione). Questa combinazione svolge un'azione anoressante attraverso un meccanismo sinergico prevalentemente ipotalamico. Naltrexone è un blando inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina che favorisce la conversione di POMC in α -MSH, mentre Bupropione ne prolunga la durata d'azione attraverso la retro-regolazione del recettore μ degli oppioidi. Diversi studi hanno dimostrato che l'utilizzo di Bupropione si associa 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%, percentuale che aumenta in presenza di condizioni cliniche predisponenti. Pertanto, la presenza di patologie a carattere convulsivo in corso o anamnesi positiva per comizialità, l'associazione con Naltrexone/Bupropione è controindicata. Alessia presenta un'anamnesi positiva per crisi comiziali in giovane età ed eventi epilettici a seguito di un trauma cranico, che potrebbero rappresentare dei fattori di rischio aggiuntivi per l'insorgenza di nuovi episodi durante un trattamento con Naltrexone/Bupropione (Risposta 4 corretta).

Nel caso di Alessia, non è invece controindicato l'utilizzo di Semaglutide, Orlistat o SGLT2-inibitori.

Semaglutide è un agonista selettivo del recettore del GLP-1. Oltre a svolgere un'azione ipoglicemizzante di cui la paziente potrebbe giovare, esso si caratterizza per un effetto antiobesità i cui principali meccanismi si attribuiscono al ritardato svuotamento gastrico e alla soppressione dell'appetito attraverso vie neuronali (risposta n. 1 non corretta, la terapia è possibile e non controindicata).

Orlistat è invece un inibitore delle lipasi gastrointestinali. Quando viene somministrato con cibi contenenti grassi, la sua azione farmacologica risulta in una parziale inibizione dell'idrolisi dei trigliceridi e nella riduzione del successivo assorbimento dei monogliceridi e degli acidi grassi liberi (risposta n. 2 non corretta, terapia possibile).

Infine, gli SGLT2 inibitori sono una classe di farmaci utilizzata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Questi farmaci favoriscono la perdita di glucosio con le urine (glicosuria) mediante l'inibizione del co-trasportatore SGLT2 presente a livello del tubulo renale prossimale. Oltre all'efficacia sul controllo glicemico, questi farmaci permettono un significativo calo ponderale, riducono la pressione arteriosa e i livelli di uricemia. Alessia, essendo affetta anche da diabete mellito tipo 2 con un compenso non adeguato per età, questa classe farmacologica potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica (risposta n. 3, non corretta, terapia possibile).

Bibliografia di riferimento

1. Marzullo P, et al. Farmacoterapia dell'obesità. L'endocrinologo 2019; 20:374–376.
2. Pilitsi E, et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. Metabolism 2019; 92:170-192.
3. Cignarella A, et al. Pharmacotherapy of obesity: An update. Pharmacol Res 2021; 169:105649.
4. Pereira MJ, et al. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. Drugs 2019; 79(3):219-230.

Autore

Chiara Mele

Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale

chiara.mele1989@gmail.com