



Stimolanti del SNC & Farmaci Antiobesità



Stimolanti del SNC

Analetti: stimolanti del respiro e del cuore, da impiegare per antagonizzare la depressione respiratoria conseguente a un sovradosaggio di anestetici generali, analgesici narcotici o ipnotici. A dosi elevate provocano convulsioni.

Psicoanestetici: impiegati in depressioni funzionali e psichiche.

Suddivisi in:

- **Timoletti** (composti tricyclici)
- **Timeretici** (anti-MAO)
- **Stimolanti Psicomotori** (caffeine, amfetamino-simili, cocaina)

Psicodisletti: *deviatori della psiche*, causano cambiamenti temporanei importanti del pensiero, della percezione e dell'umore di un individuo, con perturbazioni limitate del sistema nervoso autonomo. Hanno scarsa rilevanza terapeutica, ma un elevato potenziale d'abuso e tossicità cronica.

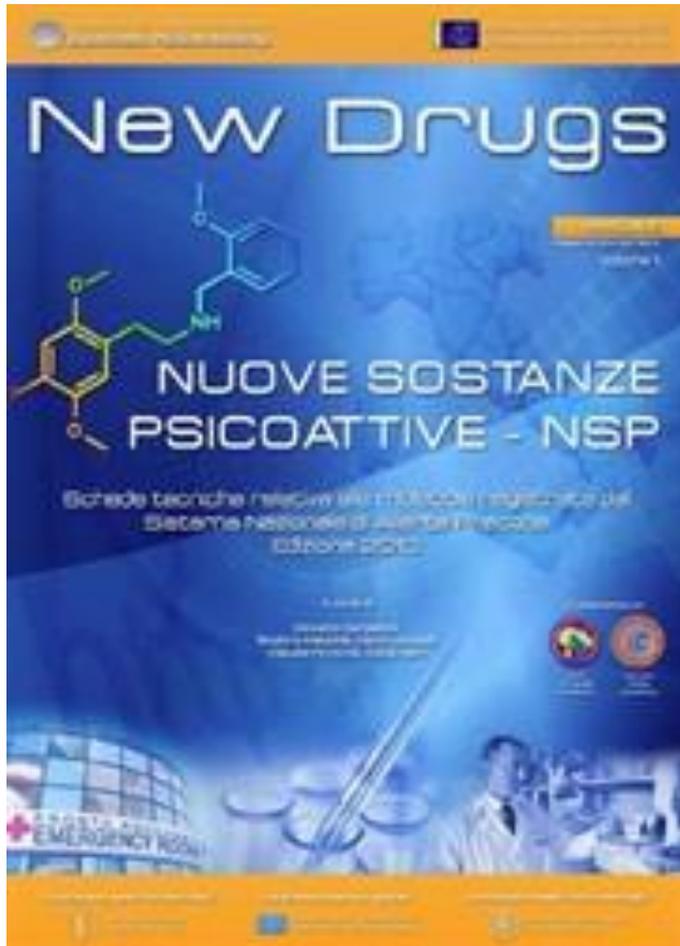
Psicoanalettici: Stimolanti psicomotori

- Stimolano prevalentemente le funzioni psichiche
- Potenziano efficienza psichica e fisica, sollevando il morale ed accrescendo lo stimolo
- Usati in stati di affaticamento e nella diminuzione di efficienza, concentrazione e produttività
- L'uso prolungato ed acritico può condurre a crisi circolatorie gravi o addirittura alla morte



Consumatore abituale di metanfetamine

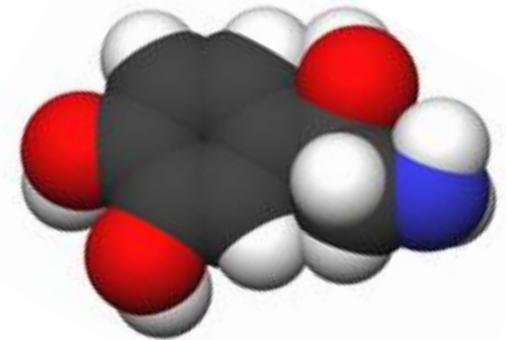
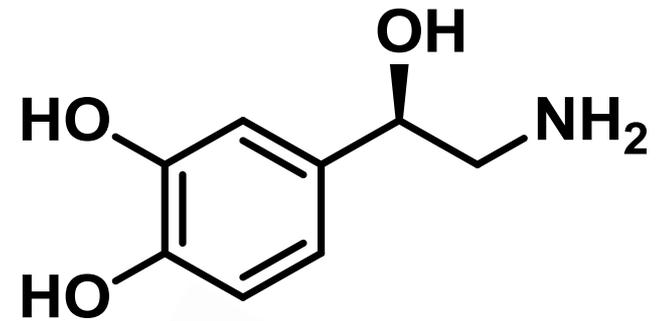
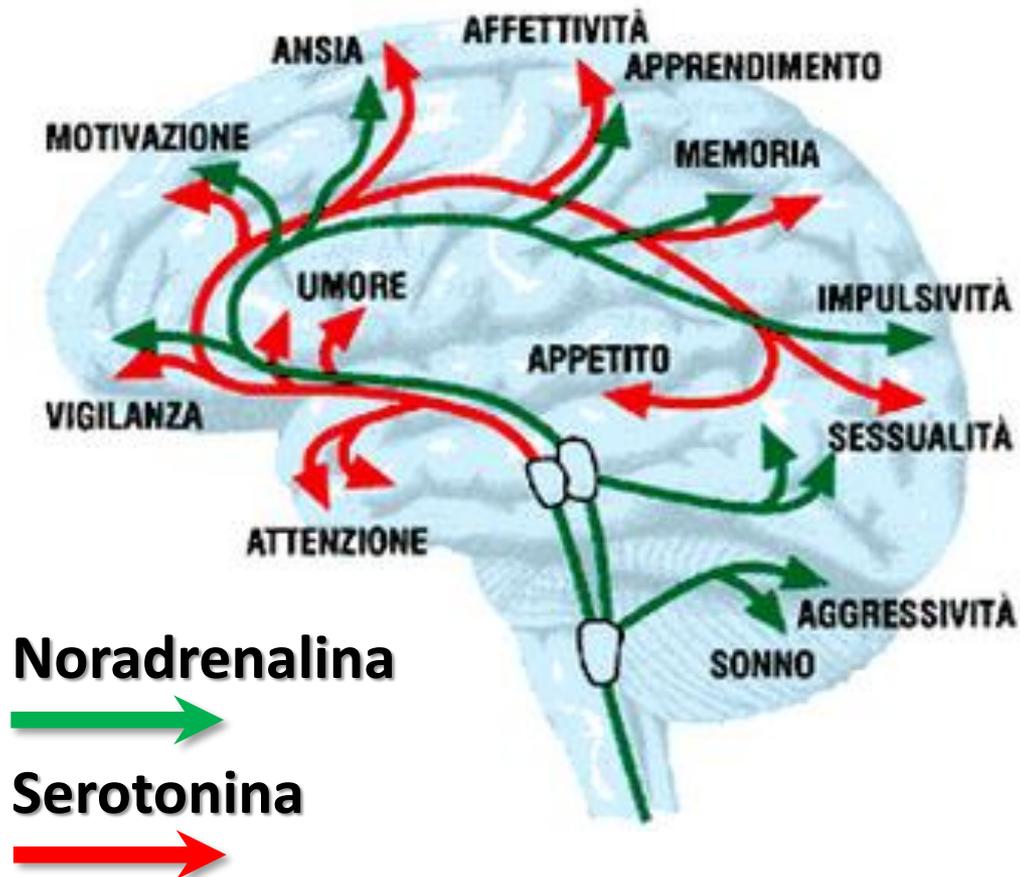
Nuove Sostanze Psicoattive



1. **Cannabinoidi sintetici**
2. **Catinoni sintetici**
3. **Fenetilammine**
4. **Ketamina e analoghi**
5. **Piperazine**
6. **Triptamine**
7. **Analoghi azepanici**
8. **Fentanili**
9. **Oppioidi**
10. **Analoghi della fenciclidina**

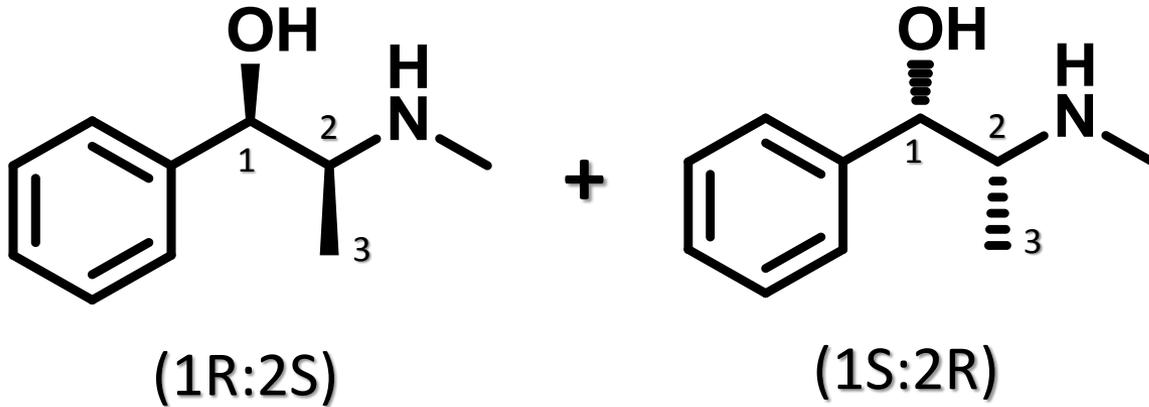
Stimolanti Psicomotori

Agiscono sulle vie noradrenergiche del
Sistema Nervoso Centrale



Noradrenalina

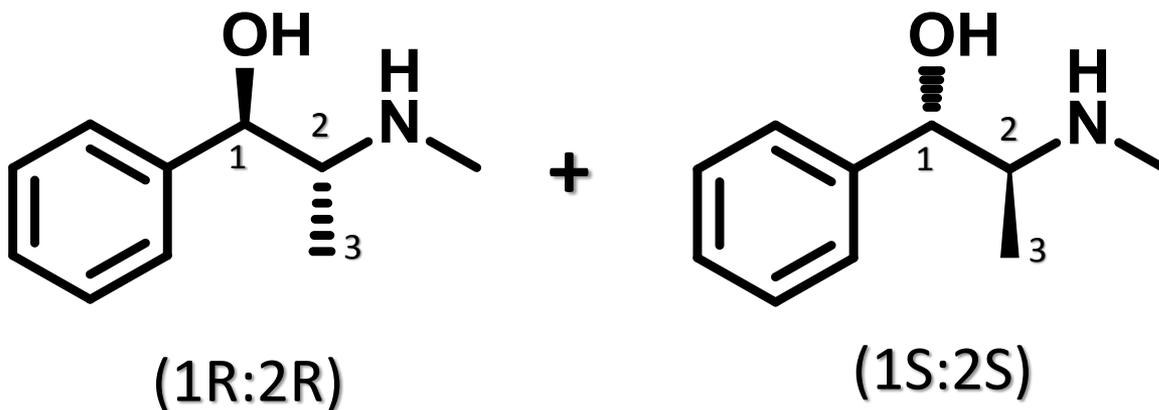
Stimolanti Psicomotori



Efedrina



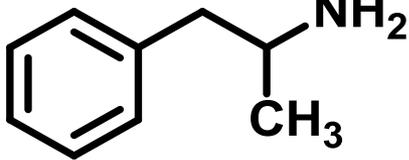
Ephedra



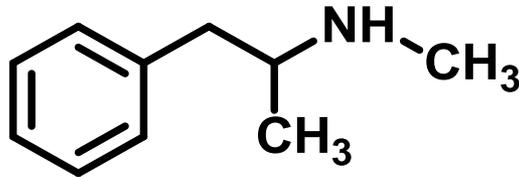
Pseudoefedrina

- Simpaticomimetici indiretti
- Attive a livello centrale solo a dosi elevate
- Decongestionanti delle alte vie respiratorie

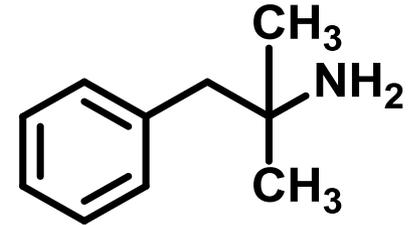
Derivati dell' Amfetamina



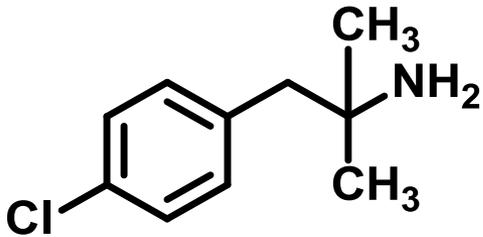
Amfetamina



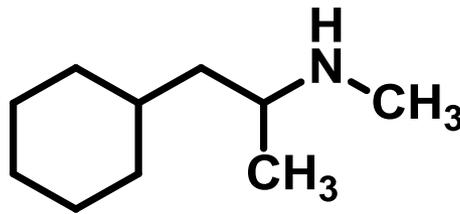
Metamfetamina



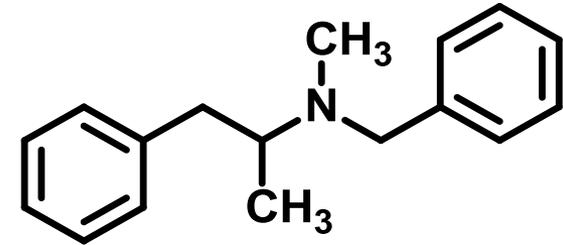
Fentermina



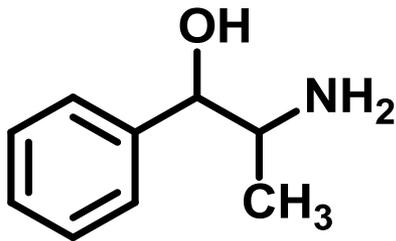
Clorfentermina



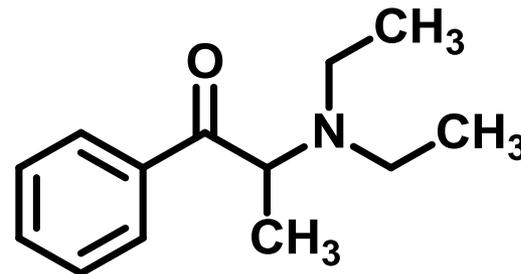
Propilesedrina



Benzfetamina

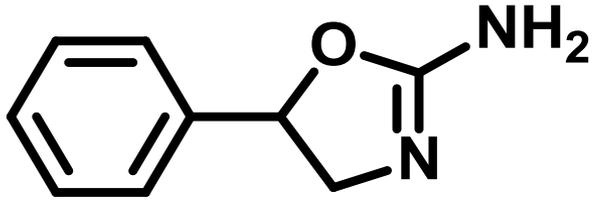


Fenilpropanolamina

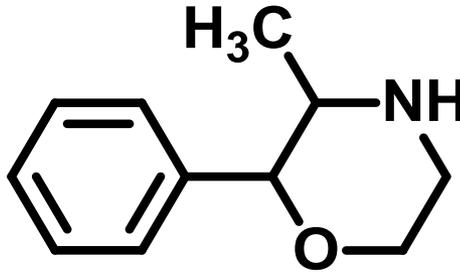


Dietilpropione

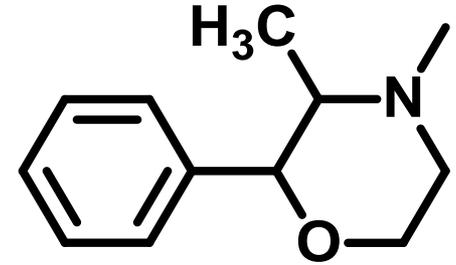
Derivati dell' Amfetamina



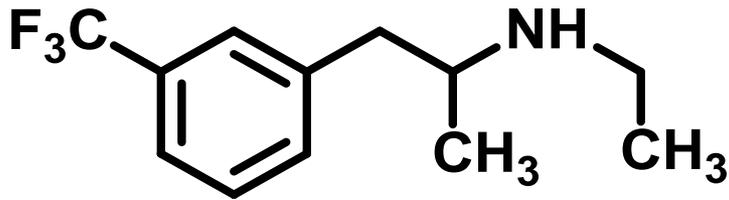
Aminorex



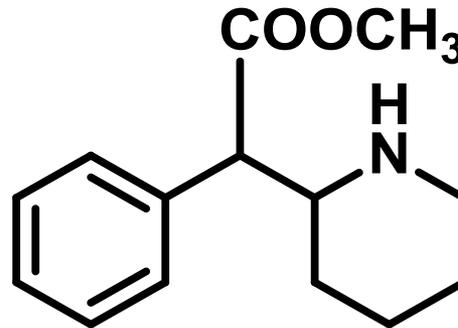
Fenmetrazina



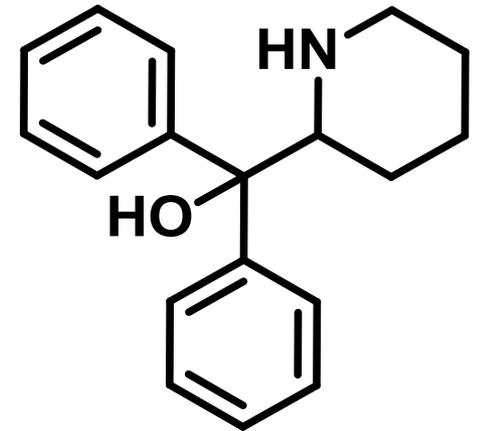
Fendimetrazina



Fenfluramina



Metilfenidato

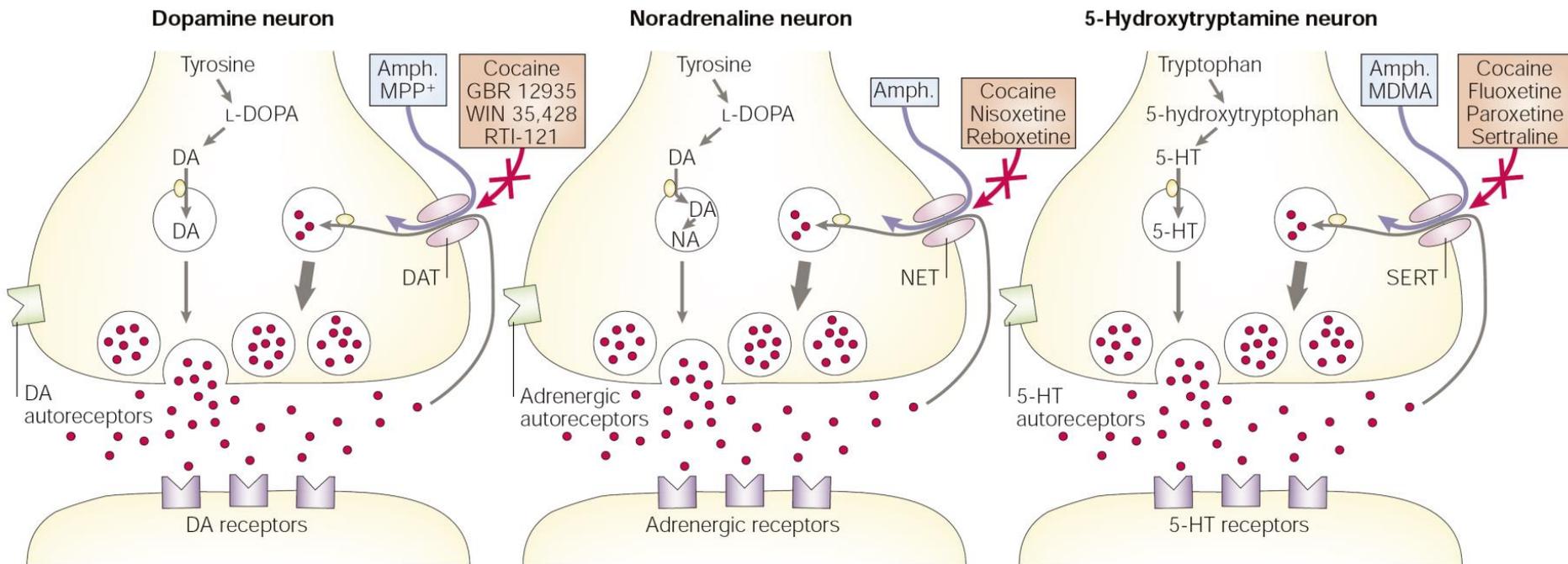


Pipradolo

Anfetamine: Meccanismo D'azione

Agonisti Indiretti

Inibitori competitivi della ricaptazione delle ammine biogene



DAT: trasportatore della dopamina

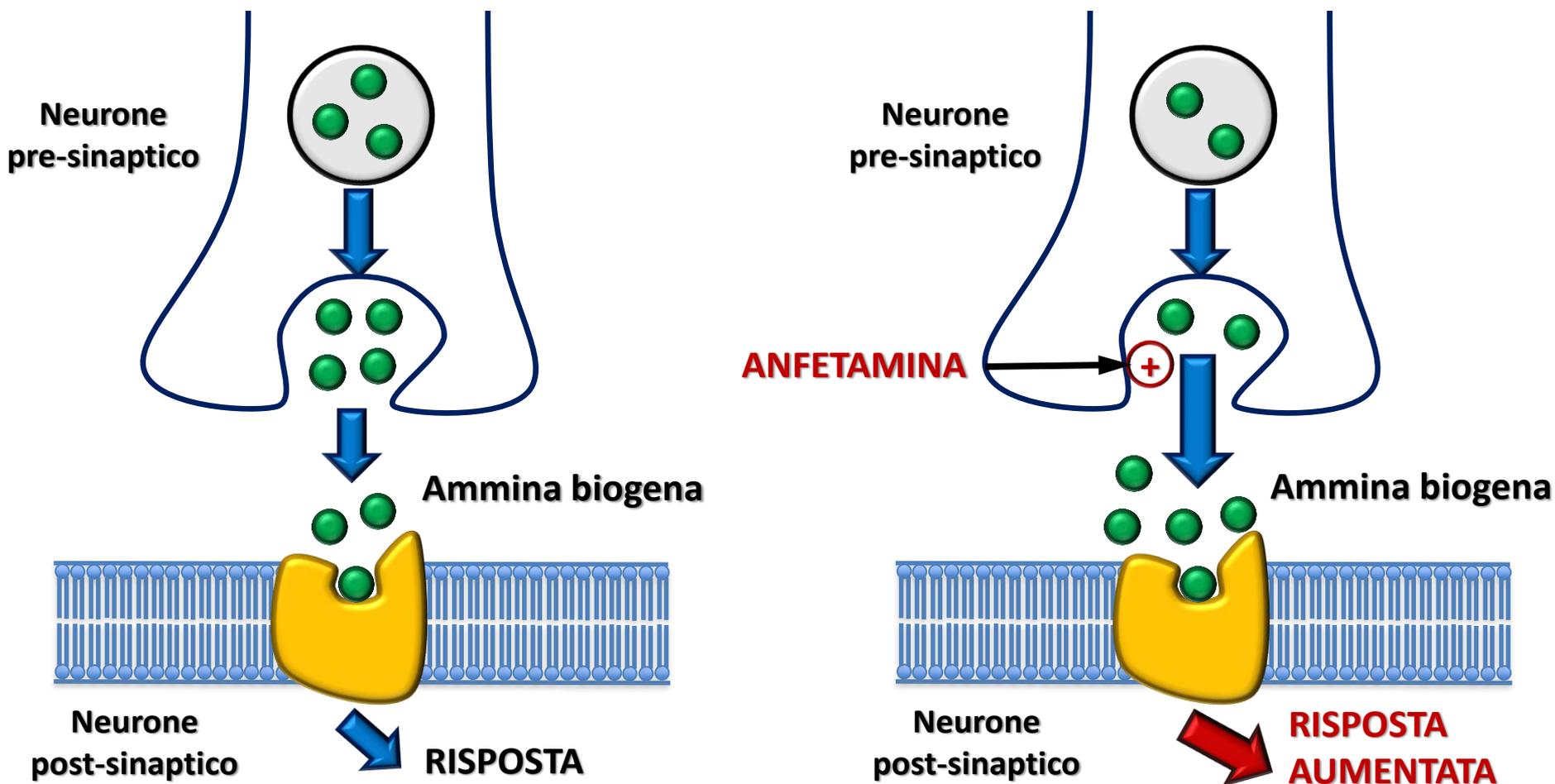
NET: trasportatore della noradrenalina

SERT: trasportatore della serotonina

Anfetamine: Meccanismo D'azione

Agonisti Indiretti

Inibitori competitivi della ricaptazione delle ammine biogene



Amfetamine: Effetti Farmacologici

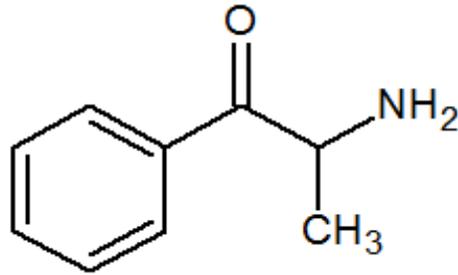
- **Sistema Nervoso Centrale:** aumento stato di allerta, diminuzione della fatica, depressione appetito e insonnia. L'uso prolungato provoca tolleranza e dipendenza psicologica.
- **Sistema Nervoso Simpatico:** forte stimolazione noradrenergica.
- **Controllo dell'Appetito:** riduzione appetito in seguito a **blocco dei centri dell'appetito** localizzati nell'ipotalamo laterale (**ANORESSIZZANTI ADRENERGICI**). Entro 1-2 sett. la soppressione dell'appetito scompare.

Effetti Indesiderati

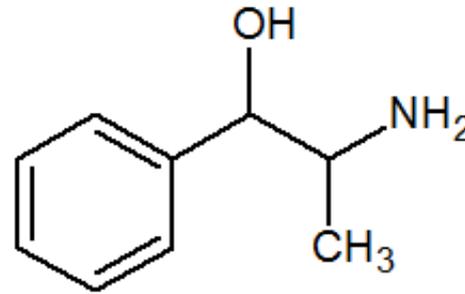
- **Effetti Centrali:** insonnia, irritabilità, debolezza, capogiri, tremori, confusioni, deliri, stati di panico. Tolleranza e dipendenza psichica e fisica.
- **Effetti Cardiovascolari:** palpitazioni, dolore anginoso, aritmie, ipertensione ed eventuale collasso.

Catinoni: Derivati di origine naturale

Catinone



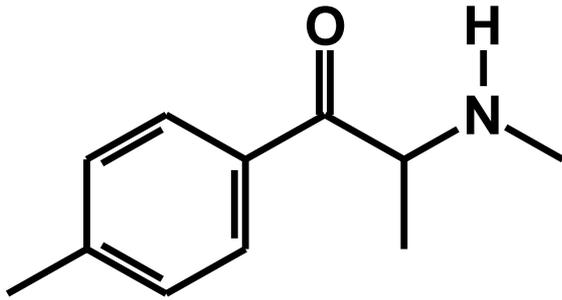
Catina



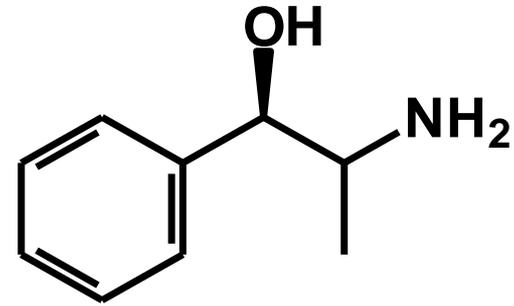
**Estratti dalla pianta della *Khat* (nel corno d'Africa)
Effetti: eccitante, euforizzante, anoressizzante**



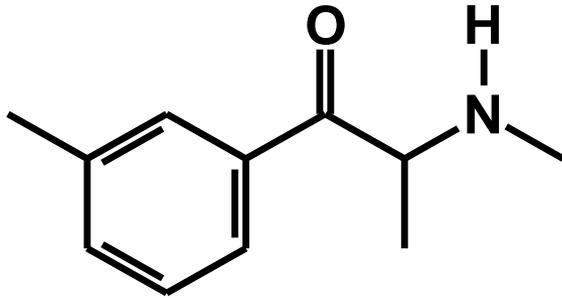
Amfetamine vs Catinoni



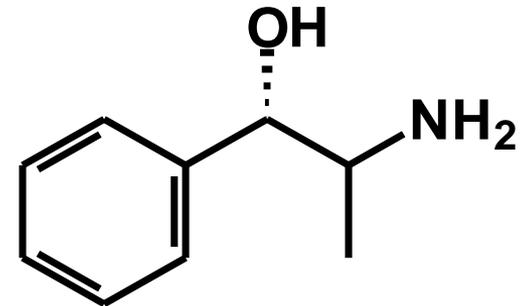
Mefedrone
(4-Metilmetcatinone)



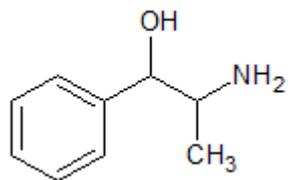
Fenilpropanolamina
(sostanza non illecita)



3-Metilmetcatinone

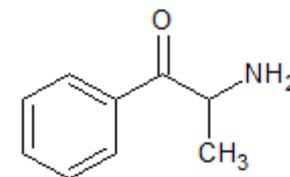


Catina
(sostanza illecita)

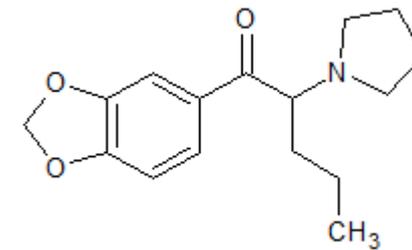
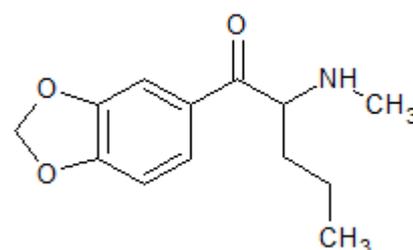
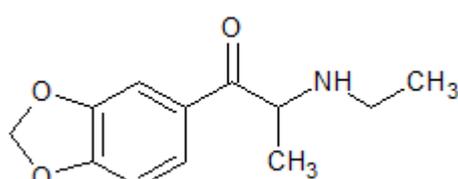
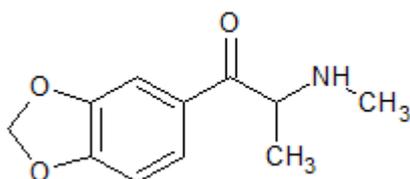
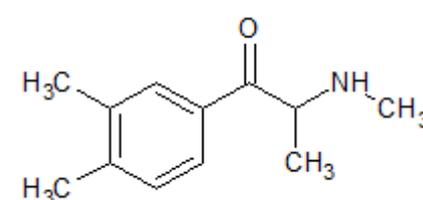
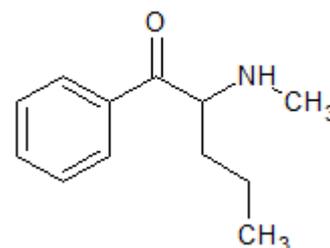
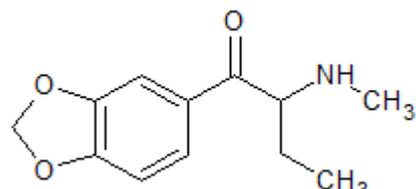
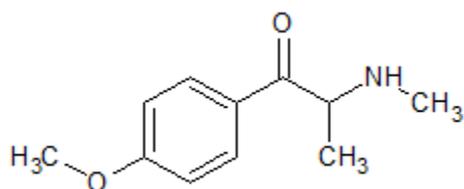
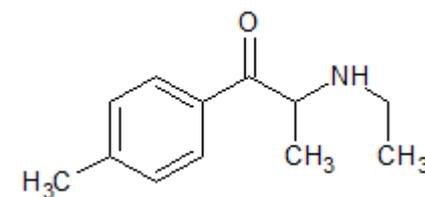
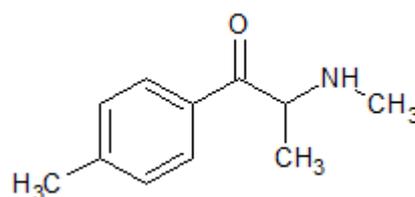
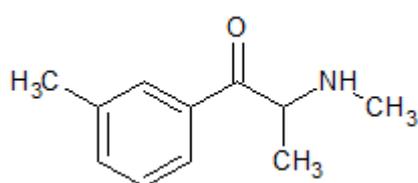
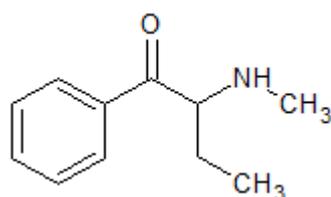
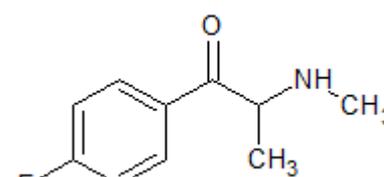
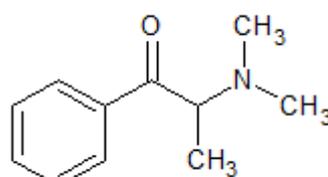
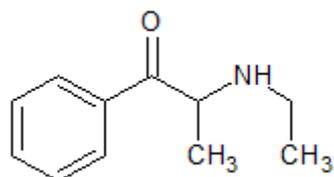
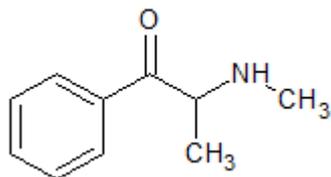


Catina

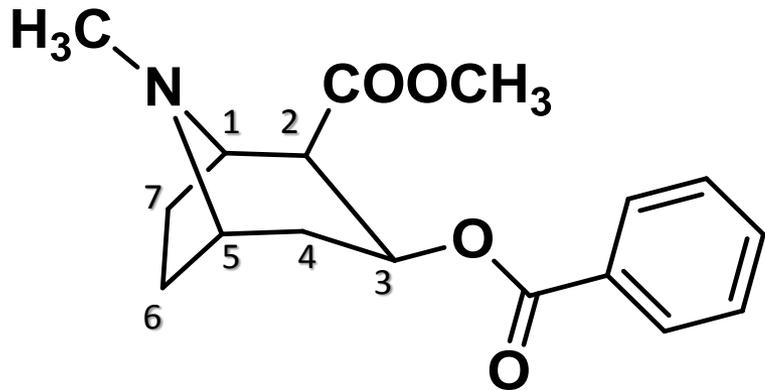
Catinoni Sintetici



Catinone



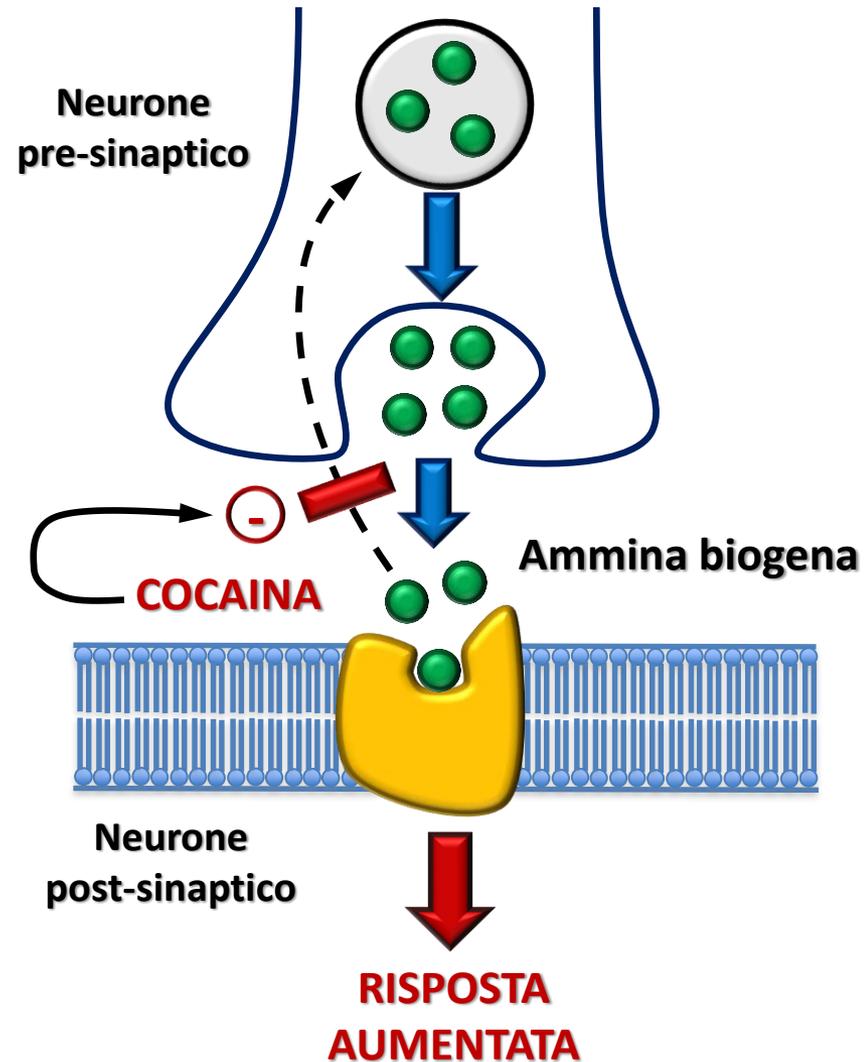
Stimolanti Psicomotori: Cocaina



Erythroxylon Coca

Meccanismo d'Azione

Blocco della ricaptazione
della ammine biogene



Stimolanti Psicomotori: Cocaina

Effetti Farmacologici

- **Sistema Nervoso Centrale:** stimolazione della corteccia e del tronco encefalico, aumento della potenza mentale e induzione di una sensazione di benessere ed euforia, senso di **eccitazione** e onnipotenza; allucinazioni, idee deliranti e paranoia; stimolazione attività motoria, ad alte dosi causa tremori e convulsioni, seguiti da depressione respiratoria e vasomotoria
- **Sistema Nervoso Simpatico:** **tachicardia**, ipertensione, dilatazione pupillare e vasocostrizione periferica (“attacca e fuggi”); aritmie cardiache spesso fatali

Usi Terapeutici

- Anestesia Locale in interventi chirurgici del naso e dell'orecchio
- Unico anestetico locale ad azione vasocostrittrice

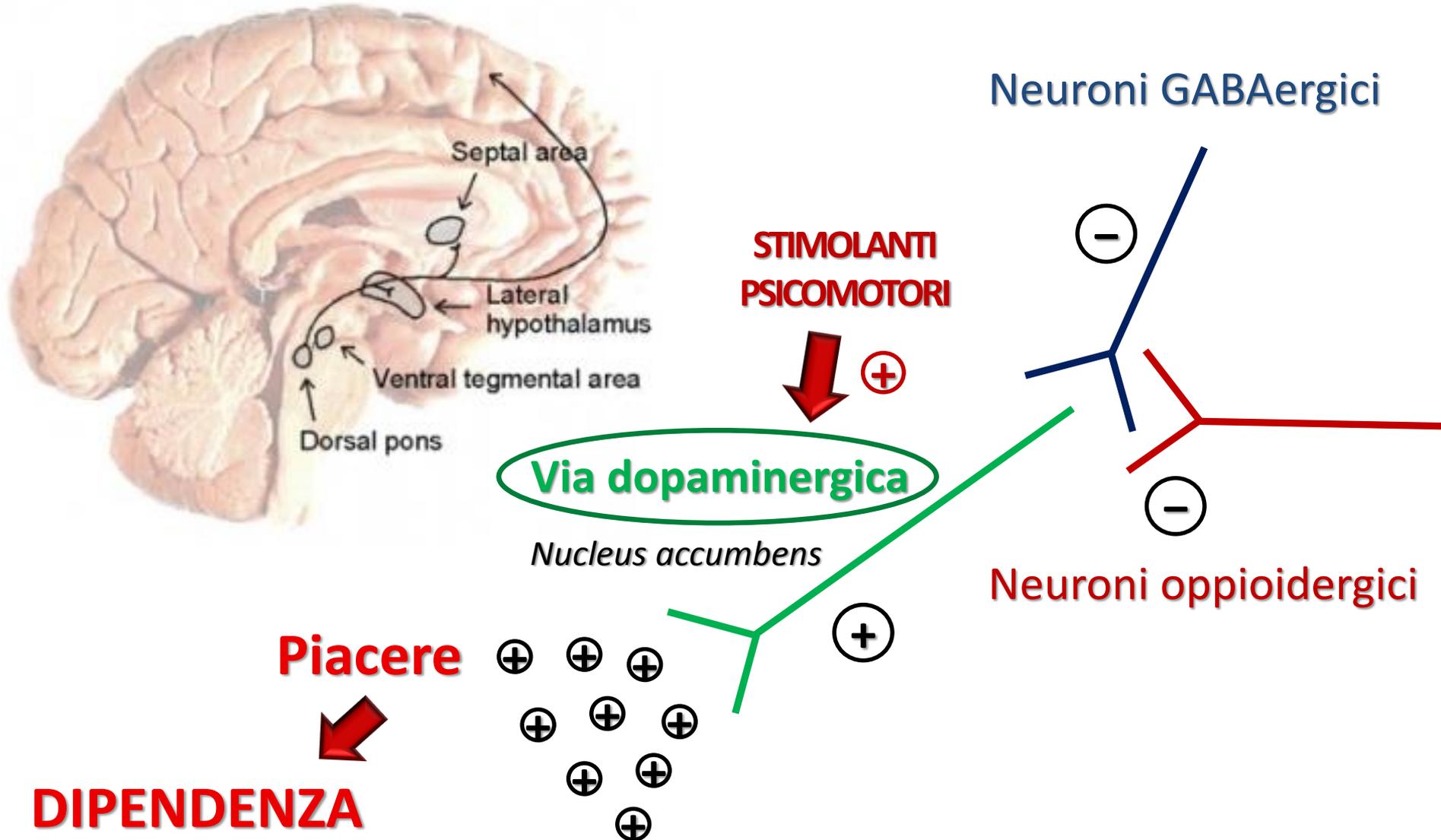
Stimolanti Psicomotori: Cocaina

Effetti indesiderati

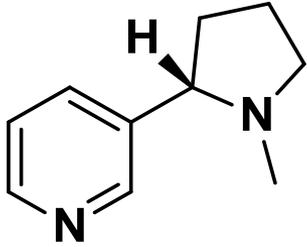
- **Ansia:** può scatenare reazioni ansiose acute, accompagnate da aumento della pressione sanguigna, sudorazione e paranoia.
- **Depressione:** dopo un uso prolungato la sospensione della cocaina è seguita da grave depressione fisica e dell'umore a causa della deplezione delle ammine biogene.
- **Perforazione Setto Nasale:** la costrizione dei vasi del naso può causare ischemia del tessuto nasale. La prolungata vasocostrizione che accompagna l'inalazione cronica di cocaina può portare a necrosi e perforazione del setto nasale.

Stimolanti Psicomotori: Sostanze d'Abuso

Circuito della gratificazione



Stimolanti Psicomotori: Nicotina



Nicotina



*Nicotiana
tabacum*

Meccanismo d'Azione

- A basse dosi, stimolazione gangliare per depolarizzazione
- Ad alte dosi, causa blocco gangliare

Azioni

1. SNC:

- A basse dosi, attivazione della vigilanza e rilassamento; miglioramento dell'attenzione, dell'apprendimento; euforia
- Ad alte dosi, paralisi respiratoria centrale e grave ipotensione

2. Effetti periferici:

- A basse dosi, aumento di: pressione sanguigna, frequenza cardiaca, peristalsi e secrezioni
- A dosi elevate, ipotensione e blocco vescicale ed intestinale

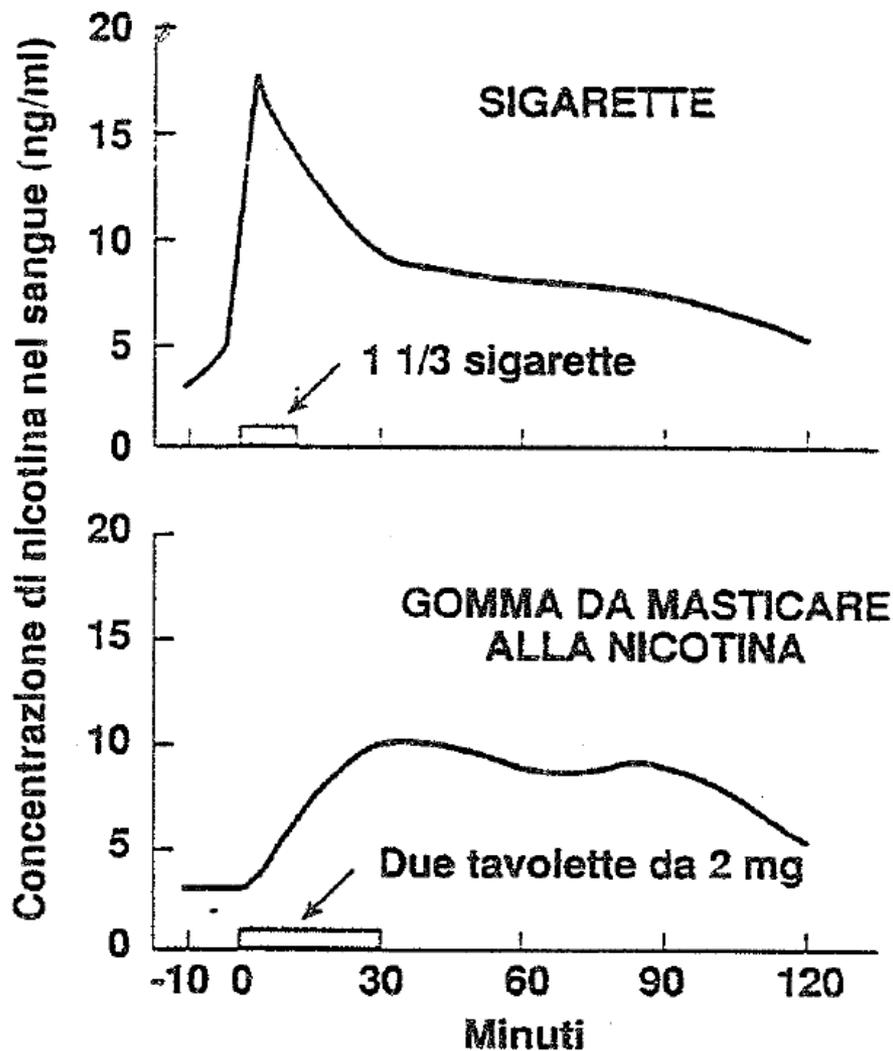
Recettori Nicotinici

Sottotipi	Localizzazione	Risposta
<p><i>Muscolare</i> (N_M)</p> <p>$(\alpha_1)_2\beta_1\delta\varepsilon$ $(\alpha_1)_2\beta_1\delta\gamma$</p>	Giunzione neuromuscolare: post-sinaptico	EPSP, $\uparrow\text{Na}^+$ $\downarrow\text{K}^+$ (contr. muscolo striato)
<p><i>Gangliare</i> (N_N)</p> <p>$(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$</p>	Gangli autonomi: post-sinaptico	EPSP, $\uparrow\text{Na}^+$ $\downarrow\text{K}^+$ (neurotrasmissione)
<p><i>Neuronale</i> (N_N)</p> <p>$(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ $(\alpha_7)_5$</p>	<p>Cervello: pre- e post-sinaptici</p> <p>Cervello: pre- e post-sinaptici</p>	<p>Eccitatoria $\uparrow\text{Na}^+$ $\downarrow\text{K}^+$ (neurotrasmissione)</p> <p>Eccitatoria $\uparrow\text{Ca}^{2+}$ (neurotrasmissione)</p>

\uparrow ingresso \downarrow fuoriuscita

Stimolanti Psicomotori: Nicotina

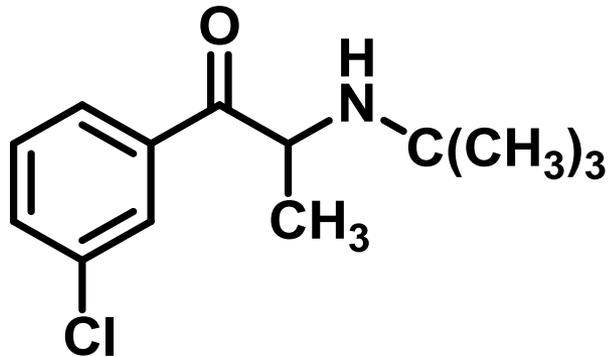
Fumo di Sigaretta



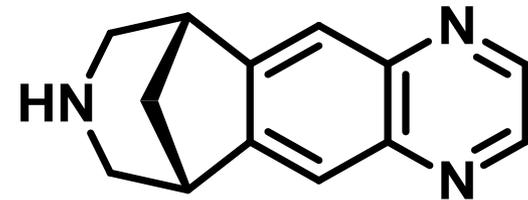
**Sigaretta
elettronica**

Stimolanti Psicomotori: Nicotina

Fumo di Sigaretta



Bupropione

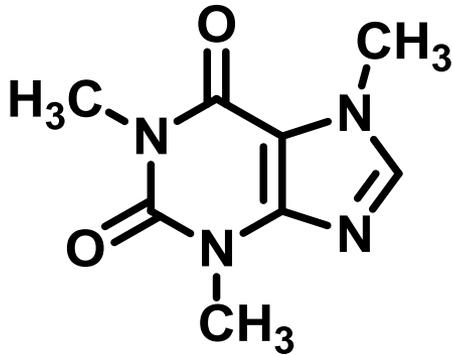


Vareniclina
(*Champix*[®])

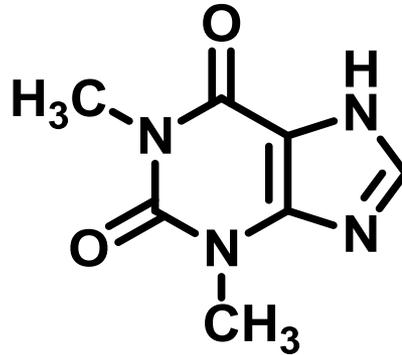
- Inibisce il *re-uptake* di dopamina (DA) nel «circuitto della gratificazione»
- Agonista parziale del recettore nicotino $\alpha_4\beta_2$ e agonista pieno dei sottotipi nicotini α_7

Utilizzati nella disassuefazione da nicotina

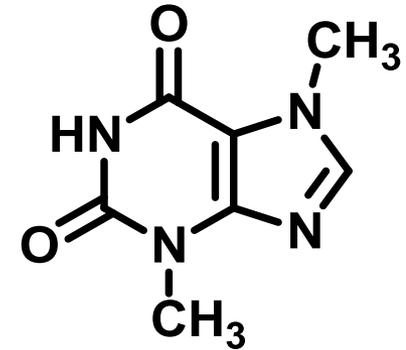
Stimolanti Psicomotori: Xantine



Caffeina



Teofillina



Teobromina

Blandi stimolanti del SNC contenuti nel caffè, nel tè e nel cacao



Coffea Arabica

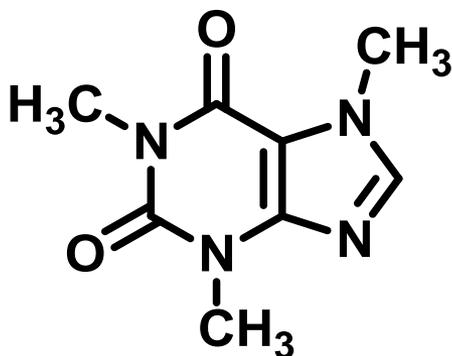


Camelia sinensis

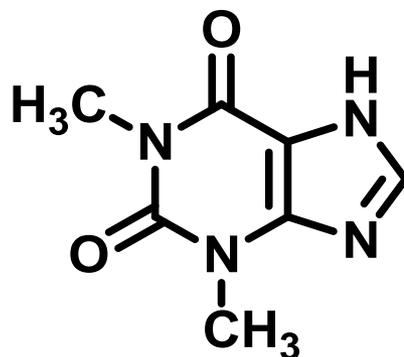


Theobroma cacao

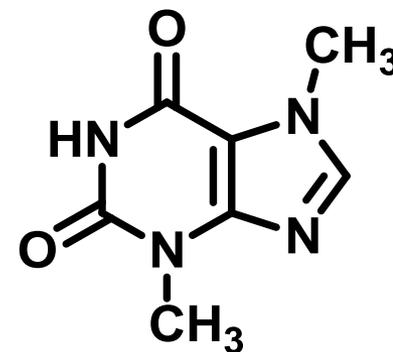
Stimolanti Psicomotori: Xantine



Caffeina



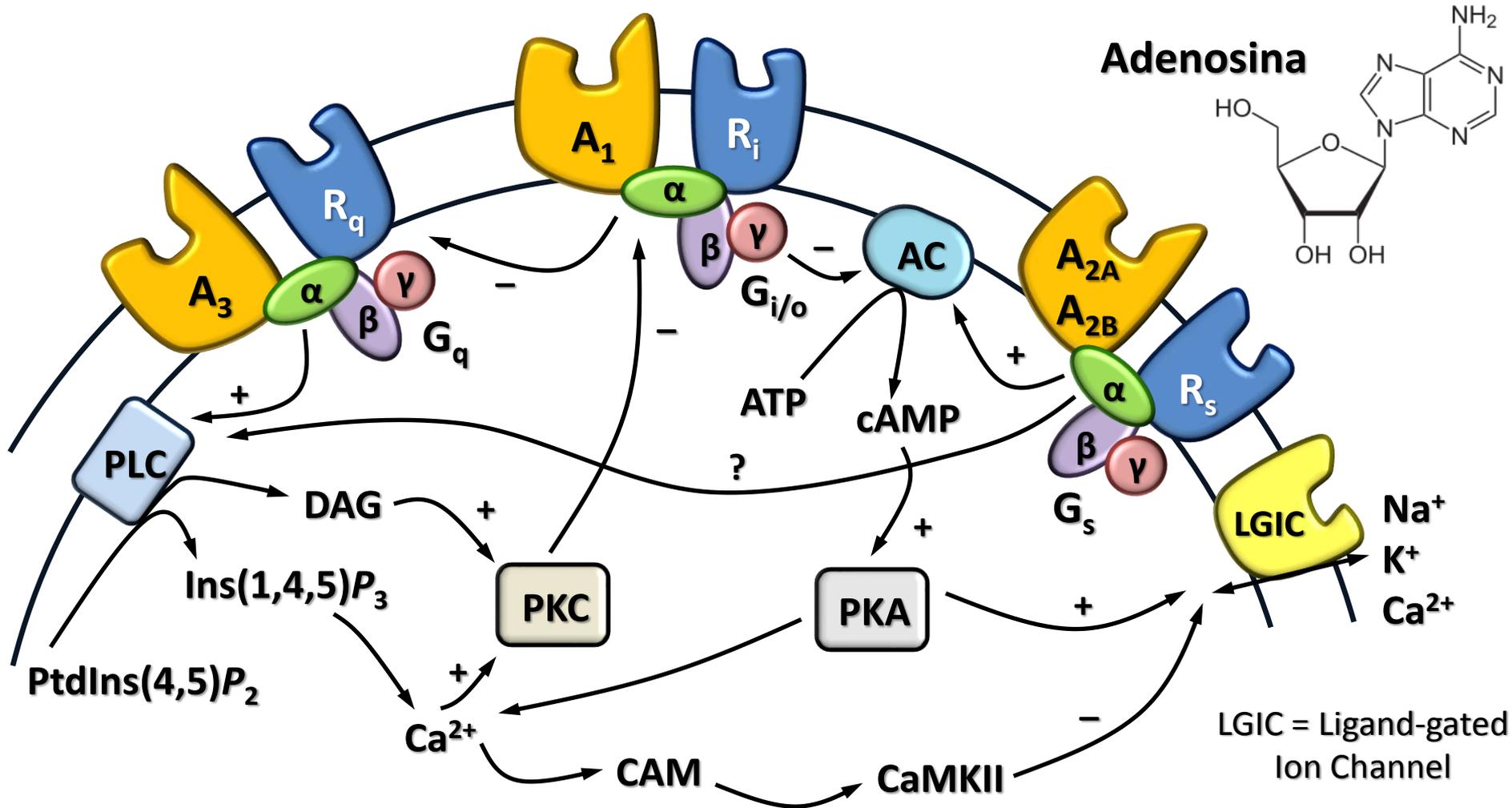
Teofillina



Teobromina

Bevanda	Contenuto di caffeina
Caffè preparato	100-150 mg/tazza
Caffè istantaneo	50-90 mg/tazza
Caffè decaffeinato	2-10 mg/ tazza
Tè	50-150 mg/tazza
Cola drink	35-55 mg/lattina
Cacao	230-280 mg teobromina/tazza

Xantine: Meccanismo d'Azione



- **Antagonisti non selettivi dei recettori dell'adenosina**
- **Inibitori delle fosfodiesterasi con aumento di cAMP cellulare**

Recettori Adenosinici

Localizzazione e Funzione

Recettore	Proteina G	Localizzazione	Effetti
A₁	G _{i/o} (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none">• Cuore	<ul style="list-style-type: none">• Riduzione frequenza cardiaca
A_{2A}	G _s (cAMP ↑)	<ul style="list-style-type: none">• Coronarie• SNC	<ul style="list-style-type: none">• Vasodilatazione coronarica• Riduzione tono dopaminergico SNC• Riduzione eccitabilità neuronale SNC
A_{2B}	G _s (cAMP ↑)	<ul style="list-style-type: none">• Apparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none">• Broncospasmo
A₃	G _{i/o} (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none">• Cuore• Muscolatura liscia• Neutrofili	<ul style="list-style-type: none">• Effetto inotropo negativo• Contrazione muscolo liscio• Inibizione della degranolazione dei neutrofili

Xantine: Effetti Farmacologici

Tessuti	Azione
SNC Corteccia Midollo	Euforia, antifatica, blanda stimolazione, Incremento respirazione, stimolazione vasomotoria
Cardiaco	Aumento battito e frequenza cardiaci
Muscolatura liscia Vasi sanguigni Bronchioli	Vasodilatazione: periferica e coronarie Vasocostrizione: cerebrale Dilatazione
Muscolo scheletrico	Stimolazione
Reni	Diuretico
Tratto Gastrointestinale	Incremento secrezioni gastriche e metabolismo

Psicodislettici

- La **DROGA PSICODISLETTICA** (psicotomimetici, allucinogeni, psichedelici..) è capace di provocare cambiamenti importanti sul pensiero, sulla percezione, sull'umore dell'individuo senza provocare perturbazioni importanti del sistema nervoso autonomo.
- La componente *psicotomimetica* è riferita a distorsioni della percezione simili a quelle osservate in pazienti psicotici, mentre il termine *psichedelico* indica sostanze in grado di arricchire la psiche ed ampliare le sensazioni visive (modifica delle percezioni individuali).

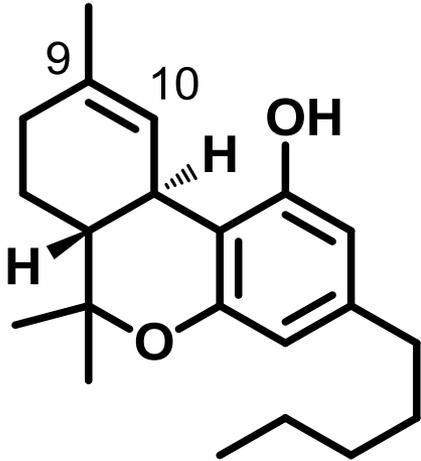
CANNABINOIDI

DERIVATI

INDOLAMMINICI

FENETILAMMINE

Cannabinoidi



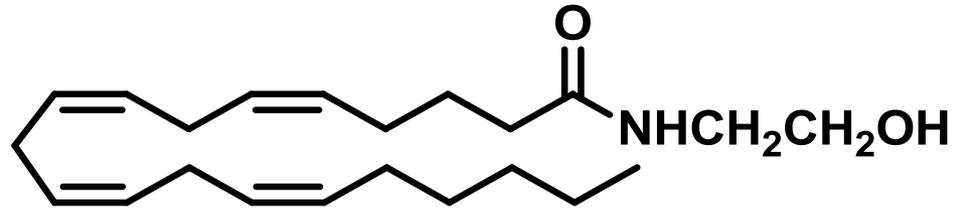
Cannabis sativa

Δ⁹-Tetraidrocannabinolo

Δ⁹-THC



- Principio attivo della *Cannabis sativa*
- Si lega ai recettori **CB₁** e **CB₂** dei cannabinoidi provocando una sensazione di piacere



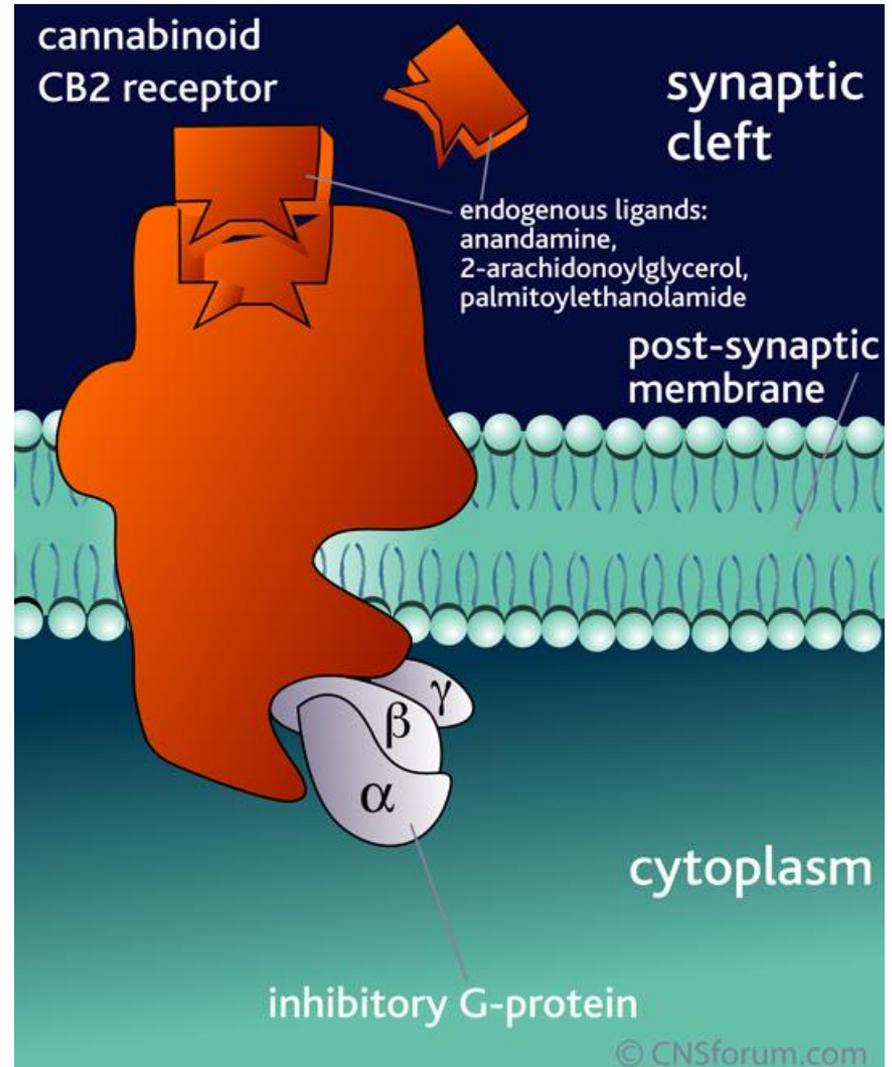
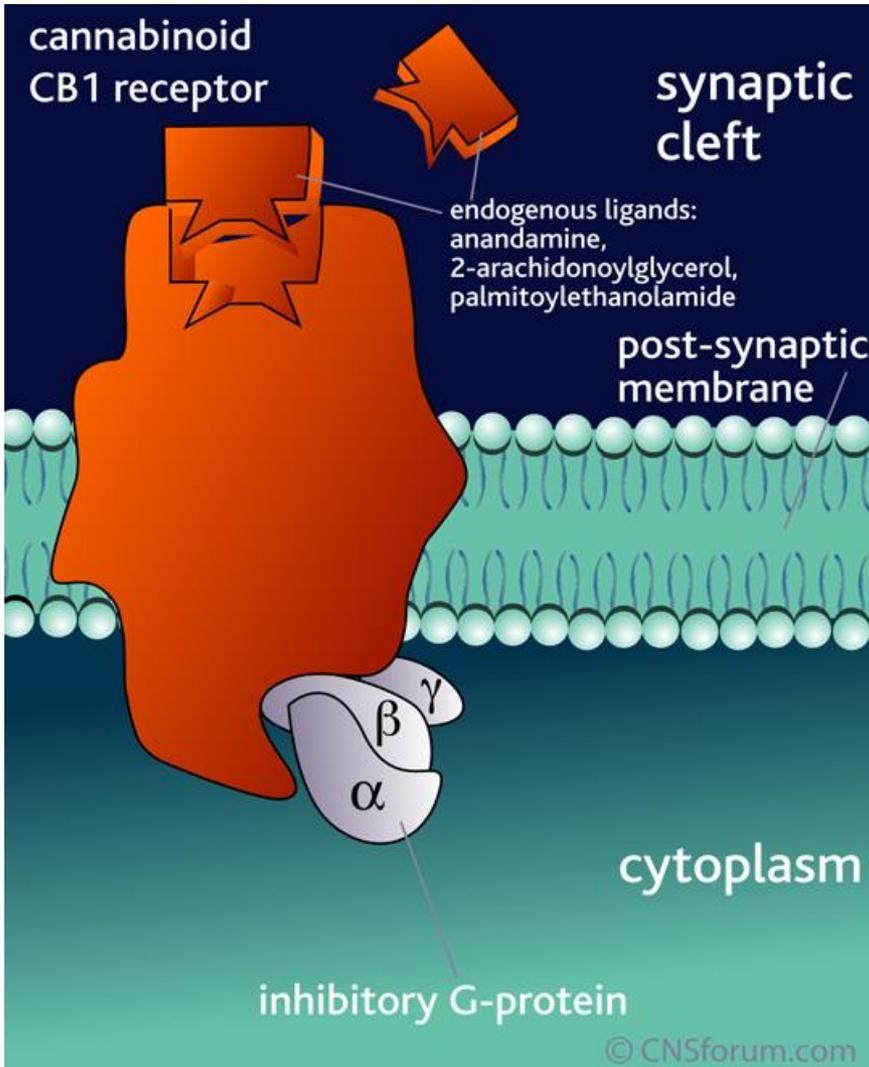
Anandamide



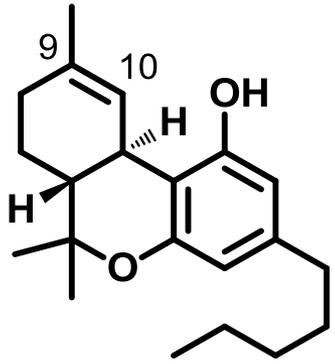
- Sostanze endogena, formata a partire dai fosfolipidi di membrana
- Agonista diretto dei recettori dei cannabinoidi **CB₁** e **CB₂**

Cannabinoidi

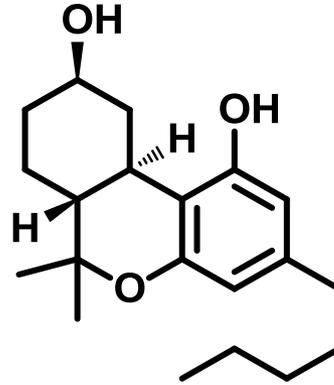
Recettori CB₁ e CB₂



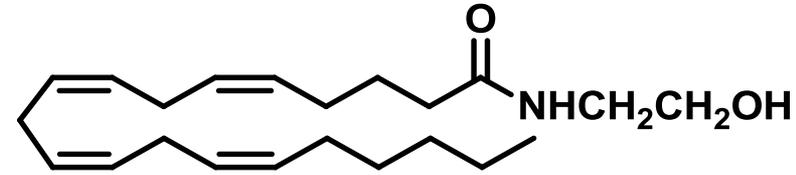
Cannabinoidi: similarità strutturali



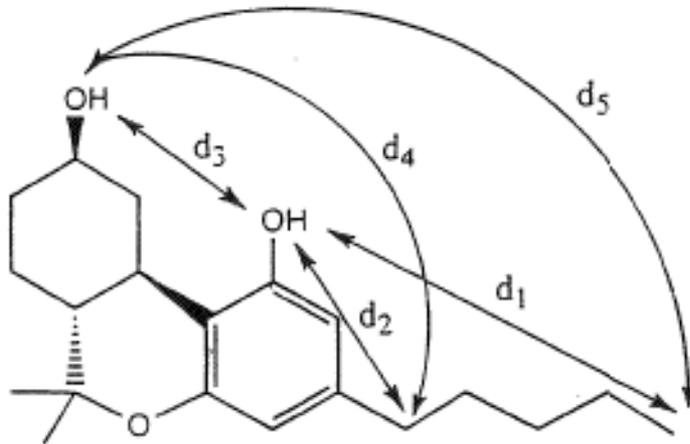
Δ^9 -Tetraidrocannabinolo
THC



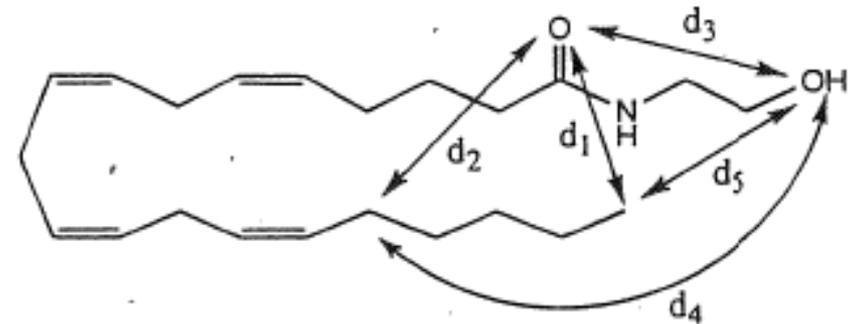
9-nor-9 β -OH-esaidro-cannabinolo
HHC



Anandamide

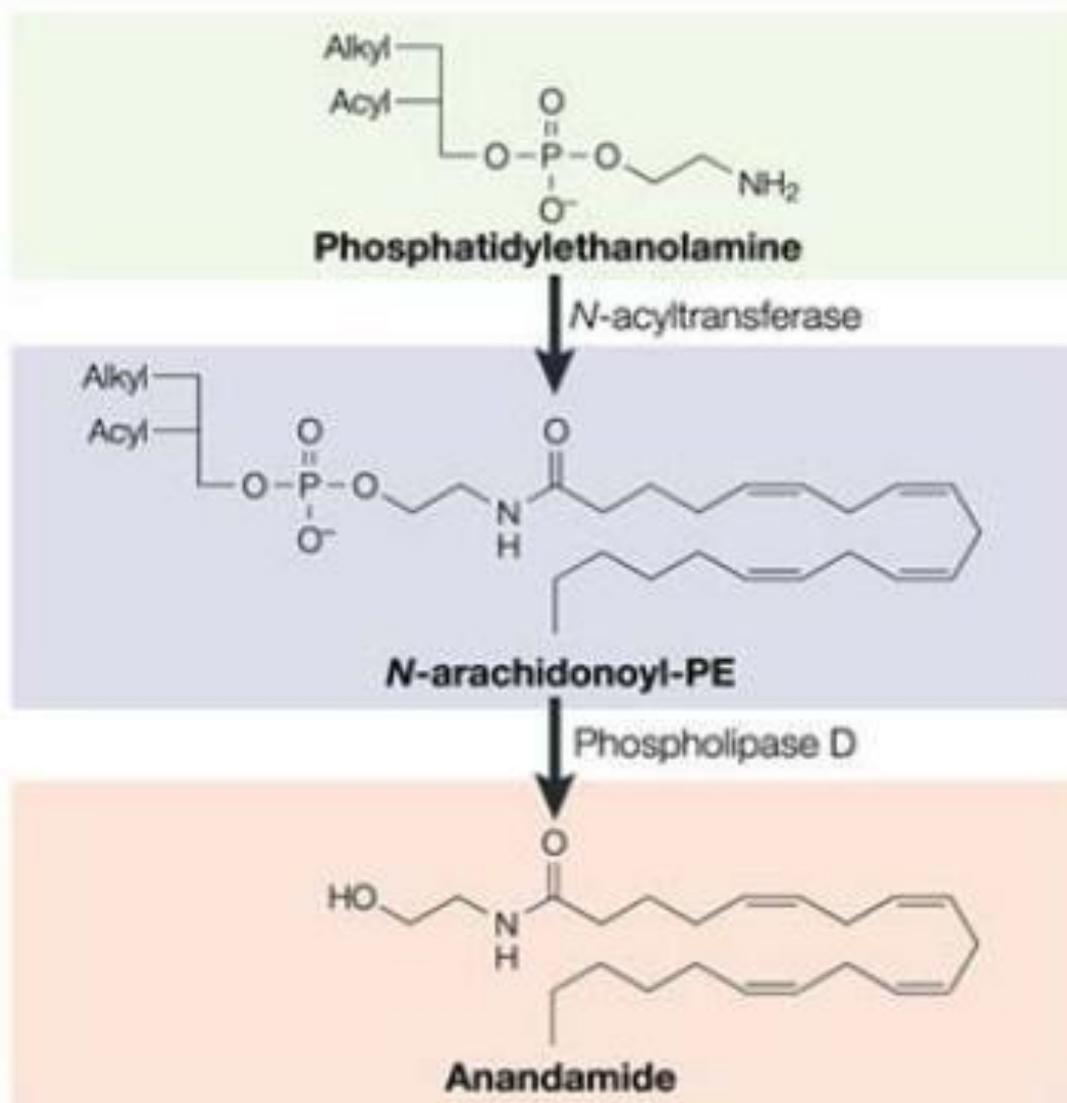


9-nor-9 β -OH-esaidro-cannabinolo
HHC

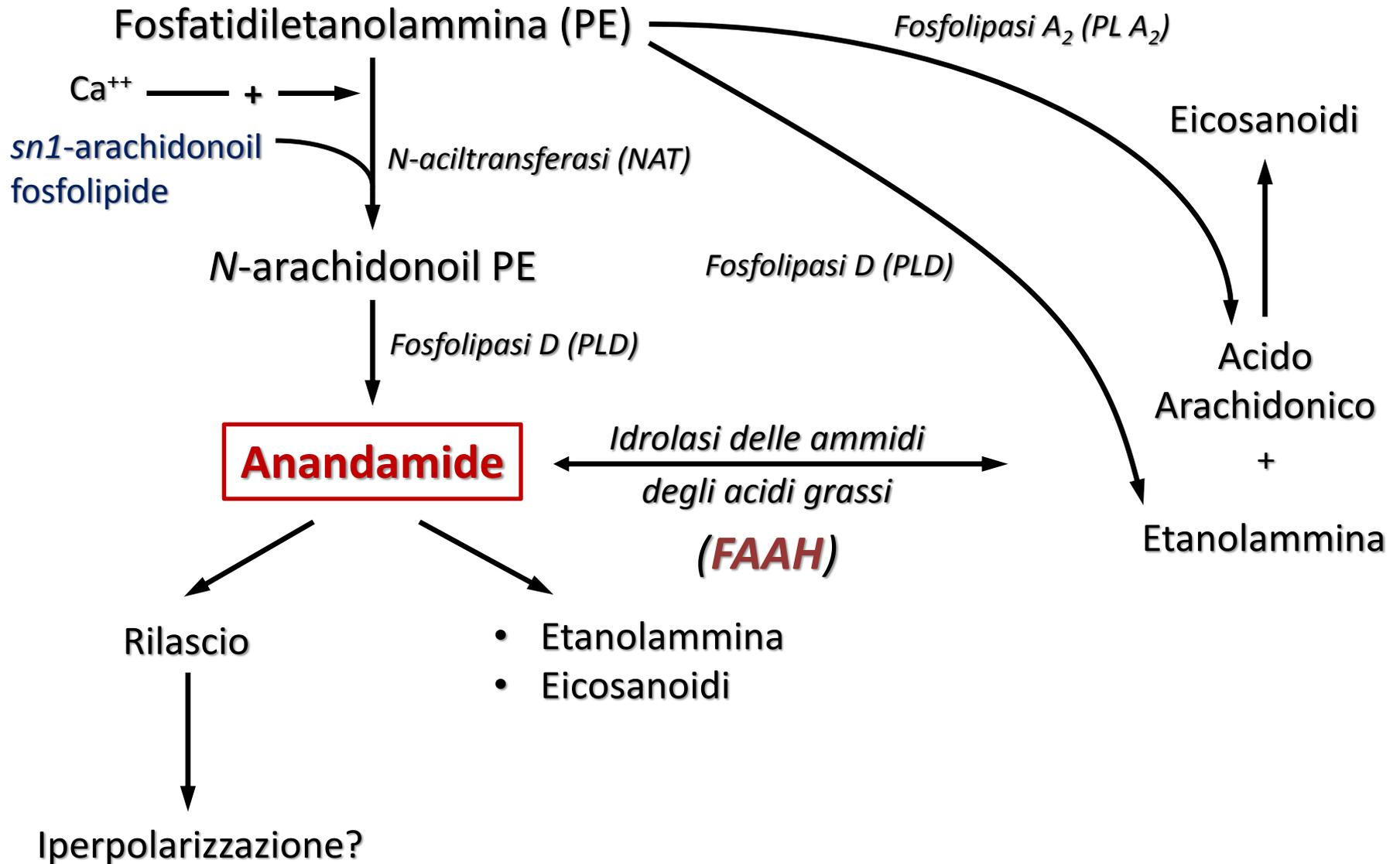


Anandamide

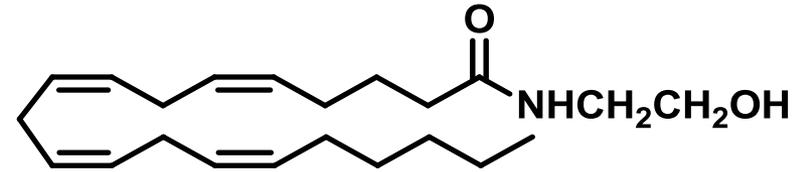
Endocannabinoidi: Sintesi e Metabolismo



Endocannabinoidi: Sintesi e Metabolismo

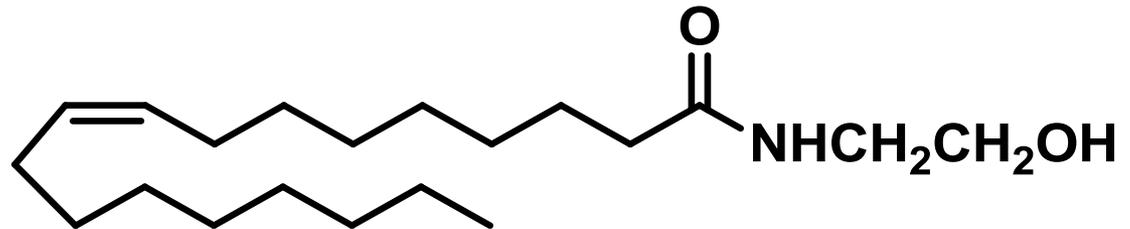


Cioccolata & Piacere...



Anandamide

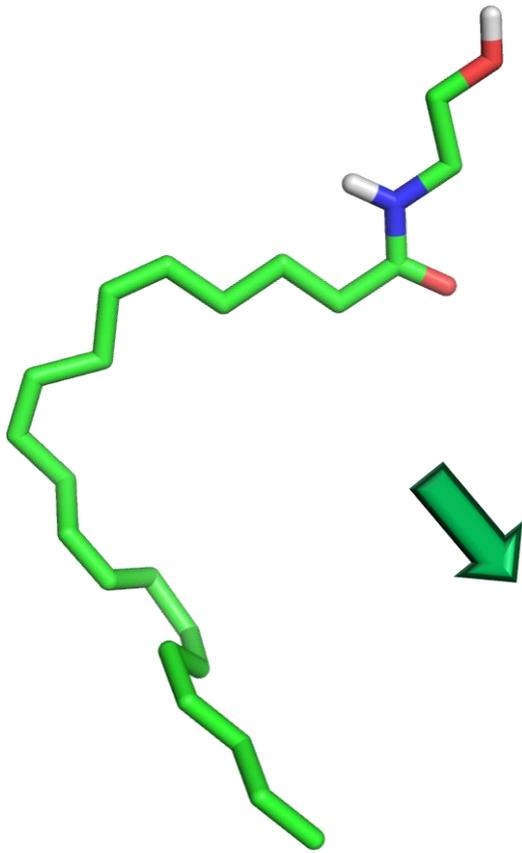
Etanolammide
dell'acido oleico



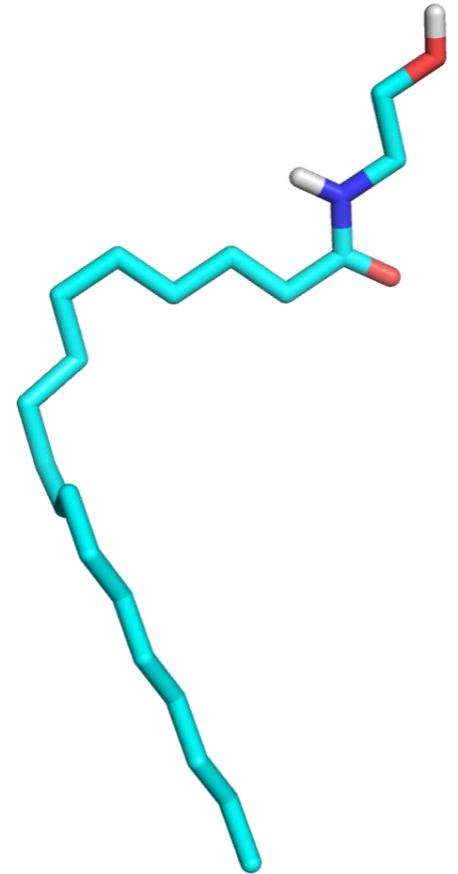
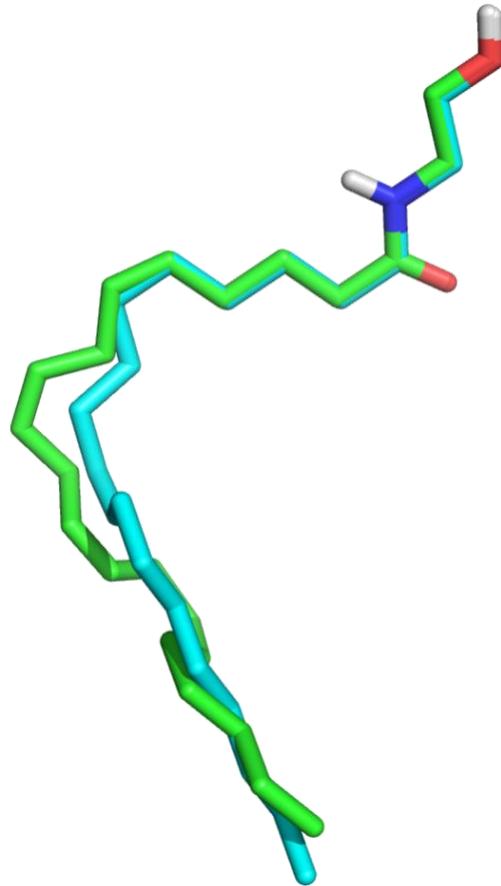
- Composto contenuto nella cioccolata (fondente)
- Agisce come inibitore competitivo dell'enzima che idrolizza la Anandamide (FAAH) → **agonista indiretto** dei recettori **CB₁** e **CB₂**

Mangiare Cioccolata dà un intensa sensazione di piacere!!

Cioccolata & Piacere...

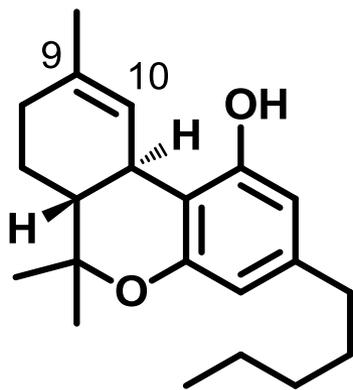


Anandamide

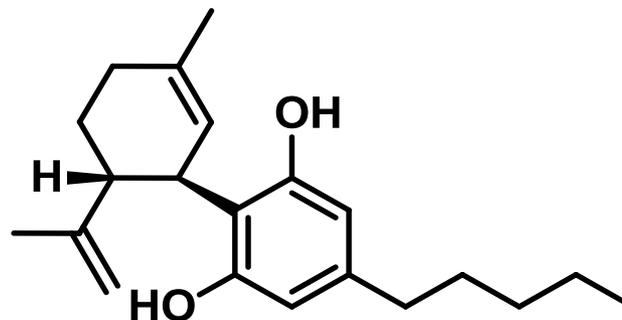


Etanolammide
dell'acido oleico

Cannabinoidi



Δ⁹-Tetraidrocannabinolo
THC



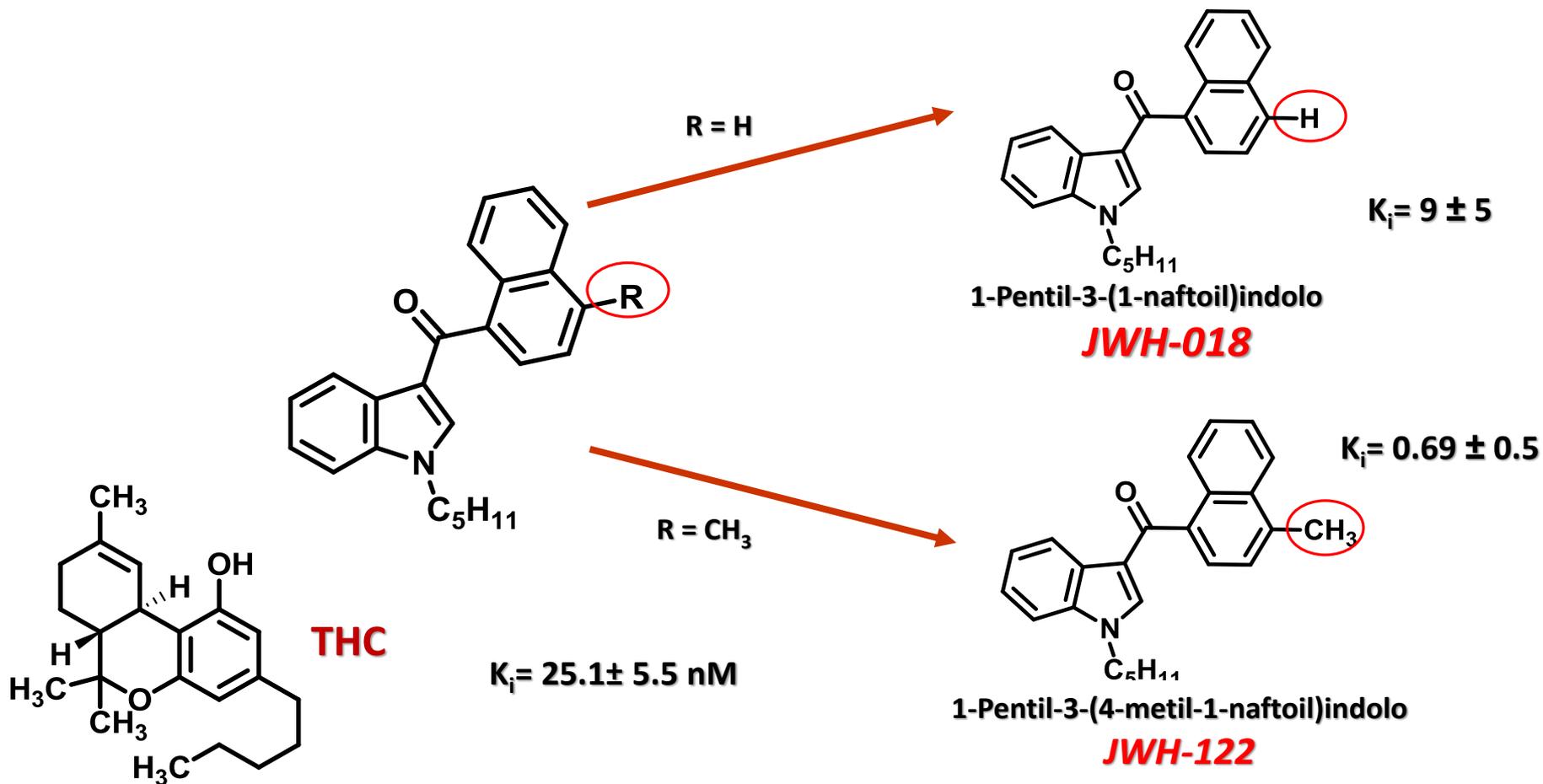
Cannabidiolo
CBD

SATIVEX[®]

- Formulazione a base di **Δ⁹-Tetraidrocannabinolo (THC)** e **cannabidiolo (CBD)**
- Il **CBD**:
 - è antagonista indiretto dei recettori dei cannabinoidi GPR55 e modulatore allosterico dei recettori oppioidi μ e δ
 - ha effetti sedativo-ipnotici, ansiolitici, antiossidanti e antinfiammatori
 - potenzia l'efficacia analgesica del THC e ne riduce gli effetti collaterali
- Il **SATIVEX** è stato approvato per il trattamento del dolore neuropatico associato alla sclerosi multipla

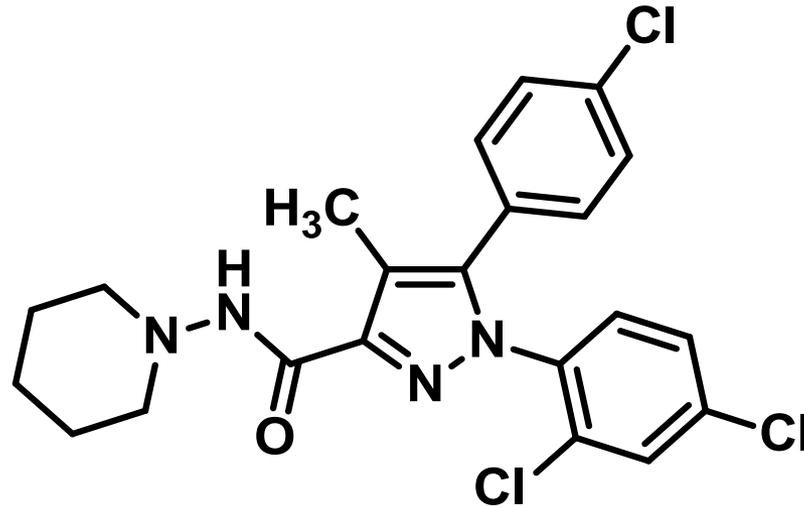
Cannabinoidi: Derivati Naftoindolici

JWH-122 [1-pentil-3(4-metil-1-naftoil)indolo] è un **derivato metilato** in posizione 4 sull'anello naftilico



JWH-122 si lega a CB1 oltre **30 volte** più saldamente del THC (*Br. J. Pharmacol.* 2007)

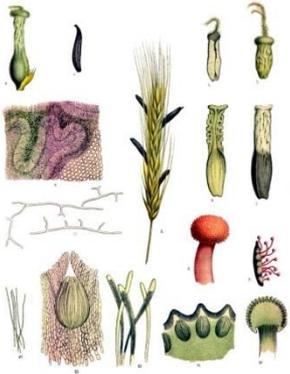
Cannabinoidi: Antagonisti Recettoriali



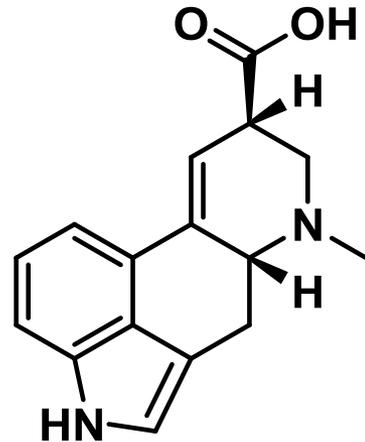
Rimonabant

- **Agonista inverso selettivo** dei recettori **CB₁**
- Azione centrale (cervello) e periferica (tessuto adiposo)
- Riduzione dell'appetito
- Usato come anoressizzante e come farmaco per smettere di fumare
- Ritirato dal commercio: favorisce l'insorgenza di gravi sindromi depressive, fino ad istigare al suicidio

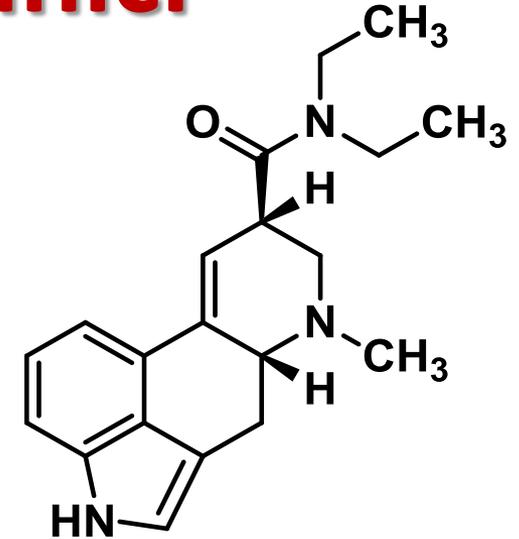
Derivati Indolamminici



Claviceps purpurea

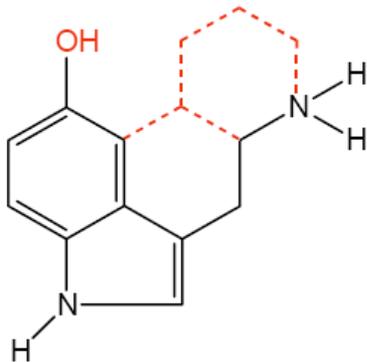


Acido Lisergico

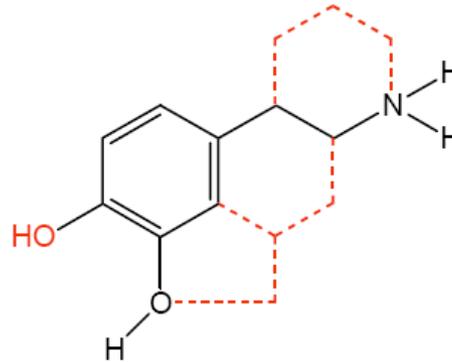


Diethylamide dell'Acido Lisergico (LSD)

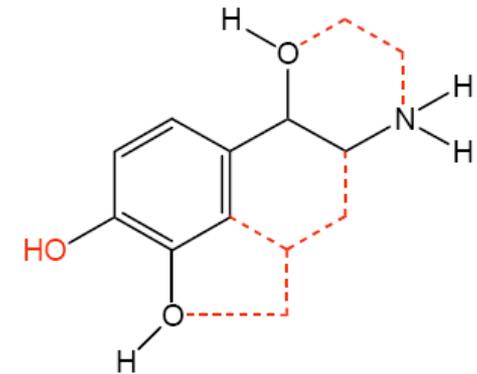
Correlazione strutturale con le ammine biogene



Serotonina



Dopamina



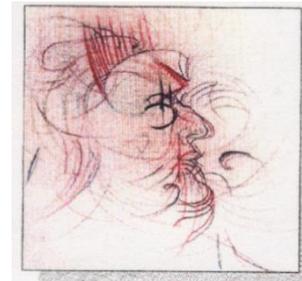
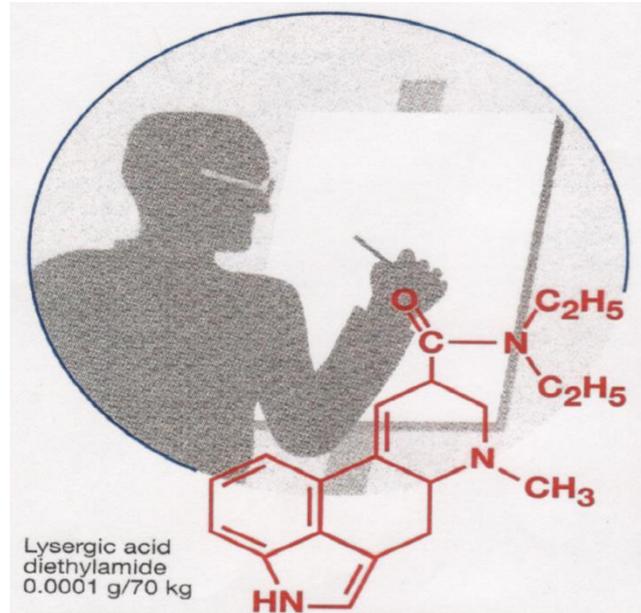
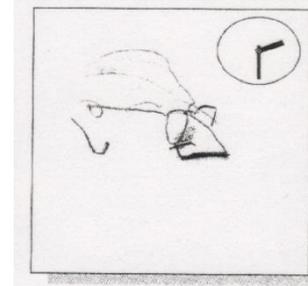
Noradrenalina

Esperienza Psichedelica Indotta da LSD

- 1. Fase Somatica:** stimolazione del SNC, con modificazioni vegetative di natura psicosomatica
- 2. Fase Sensoriale o Percettiva:** distorsioni sensoriali e pseudoallucinazioni, che sono poi gli effetti desiderati da chi assume LSD (*“viaggio mentale”*)
- 3. Fase Fisica:** si registrano gli effetti massimi, con cambiamenti di umore, disorganizzazione dei processi mentali, alterata percezione del tempo, depersonalizzazione, allucinazioni reali ed episodi psicotici

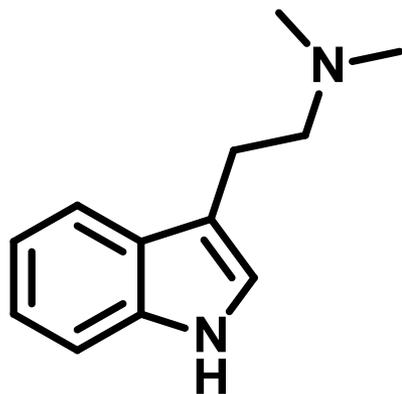


Esperienza Psichedelica Indotta da LSD



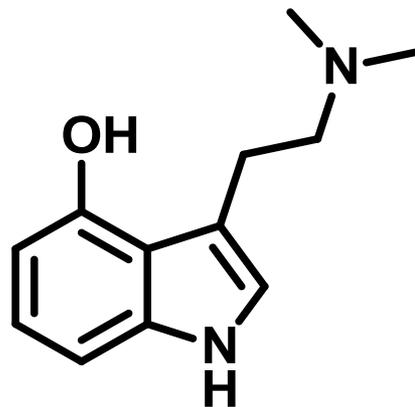
Derivati Indolamminici

Azione serotoninergica centrale



DMT

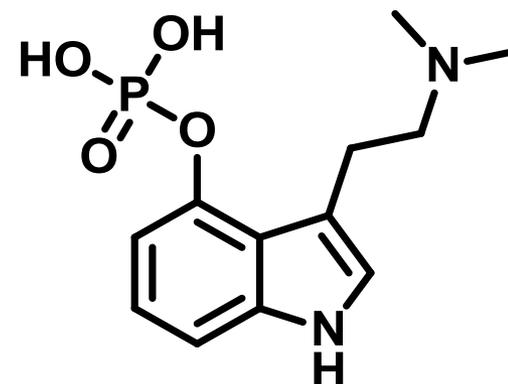
dimetiltriptamina



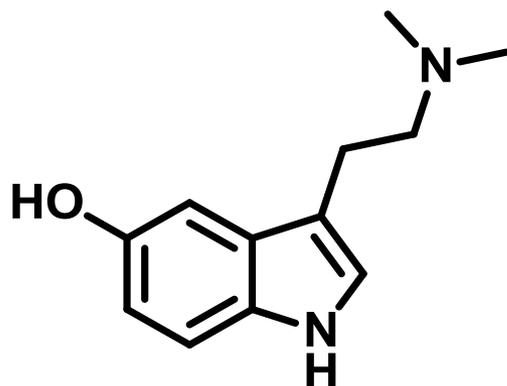
Psilocina



*Psilocybe
cyanescens*



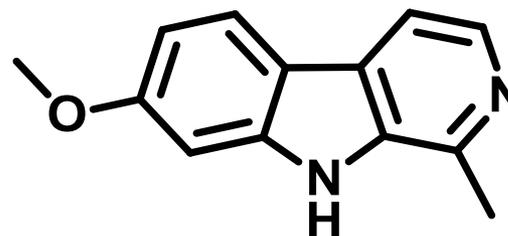
Psilocibina



Bufotenina



*Anadenanthera
peregrina*



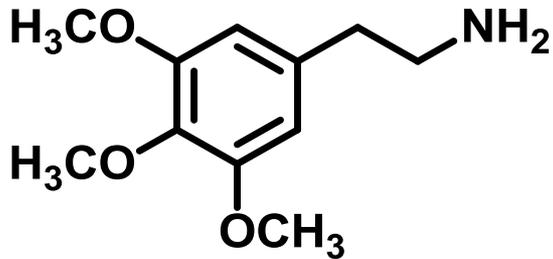
Armina



*Peganum
harmala*

Fenetilammine

Derivati di origine naturale



Mescalina



Lophophora williamsii

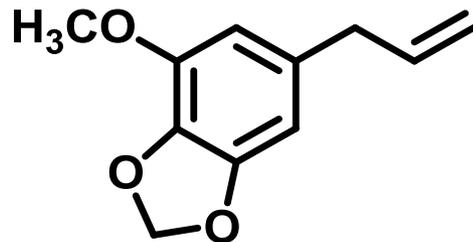
Peyote

«**Superagonisti
Adrenergici**»

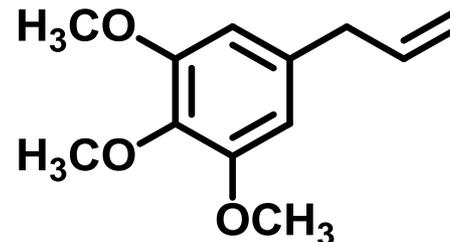


*Portenschlagiella
ramosissima*

**Finocchiella di
Lucania**



Miristicina



Elemicina



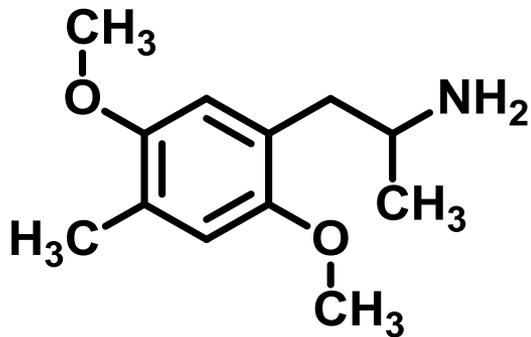
Myristica fragrans

Noce Moscata

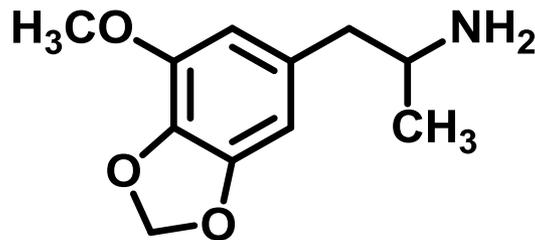
Trasformate nelle rispettive ammine bioattive
per addizione di NH_3 al doppio legame

Fenetilammine

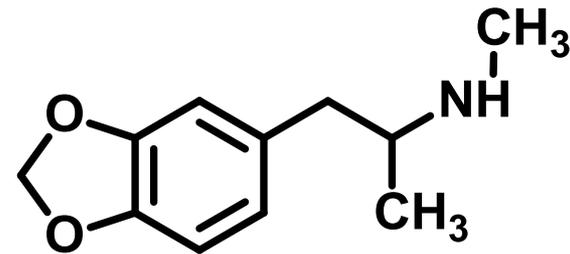
Derivati Semisintetici



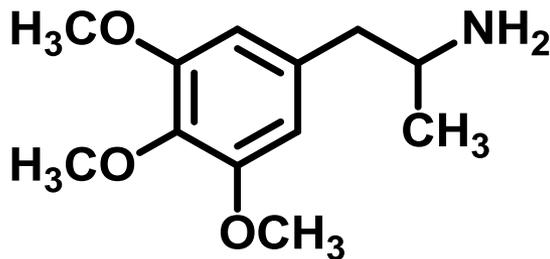
DOM (STP)



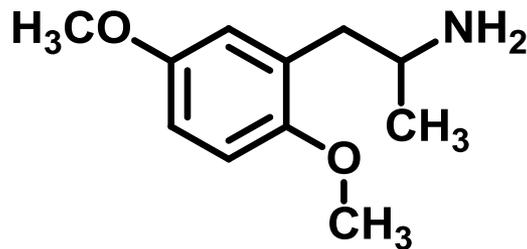
MMDA



MDMA «ecstasy»



TMA

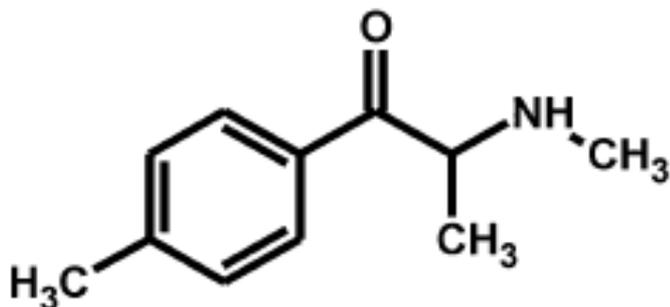


DMA

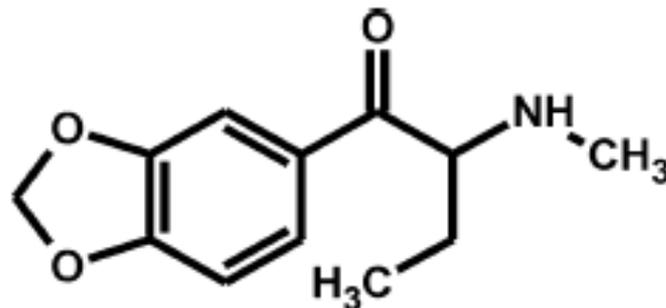
**«Superagonisti
Adrenergici»**

Fenetilammine

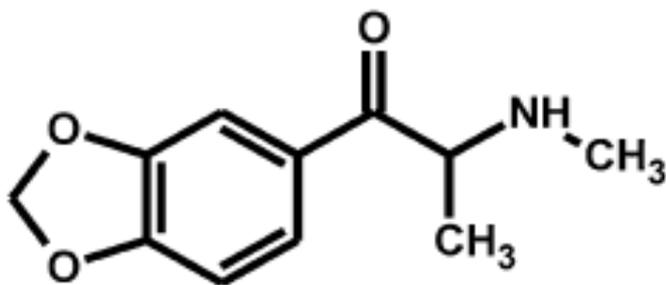
Derivati Semisintetici



Mephedrone

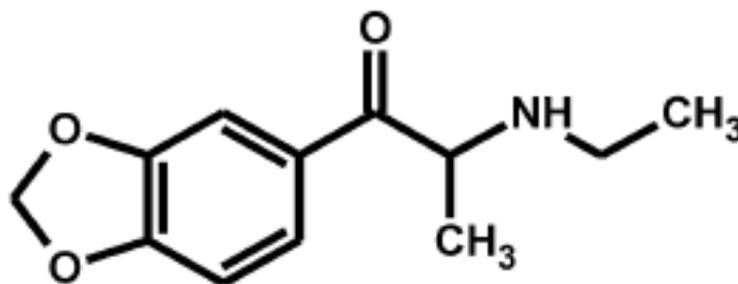


bk-MBDB



bk-MDMA

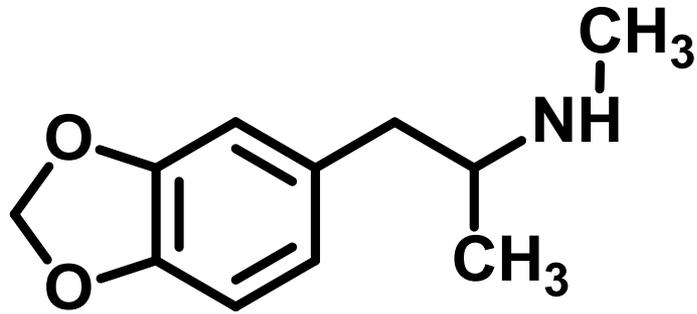
Metilone



bk-MDEA

Etilone

Fenetilammine



MDMA «ecstasy»



Fenetilammine

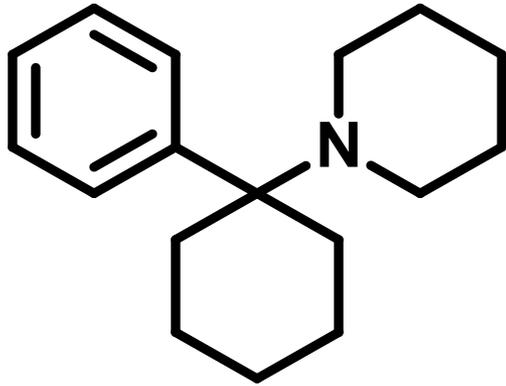
Meccanismo d'azione

- Substrato dei trasportatori delle monoamine (SERT, DAT, NET) → trasporto all'interno del neurone dove agiscono da agonisti del recettore associato alle monoamine (**TAAR1**) e antagonisti del trasportatore vescicolare per le monoamine di tipo 2 (**VMAT2**)
- L'inibizione di VMAT2 blocca il trasporto delle monoamine (5-HT, NA e DA) all'interno delle vescicole plasmatiche, aumentandone la concentrazione nel citosol
- L'azione agonista al TAAR1 attiva PKA e PKC che fosforilano i trasportatori delle monoamine (SERT, DAT, NET)



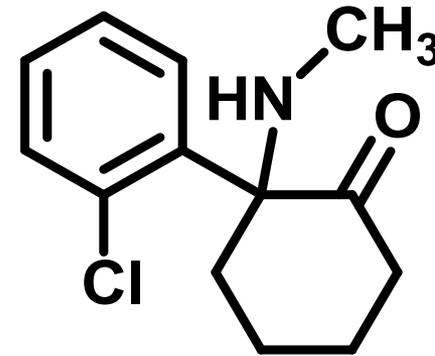
- Inversione della direzione del trasporto delle monoamine, che quindi vengono prelevate dal citosol e immesse nel vallo sinaptico

Sostanze Psichedeliche Anestetiche



Fenciclidina (PCP)

«polvere d'angelo»



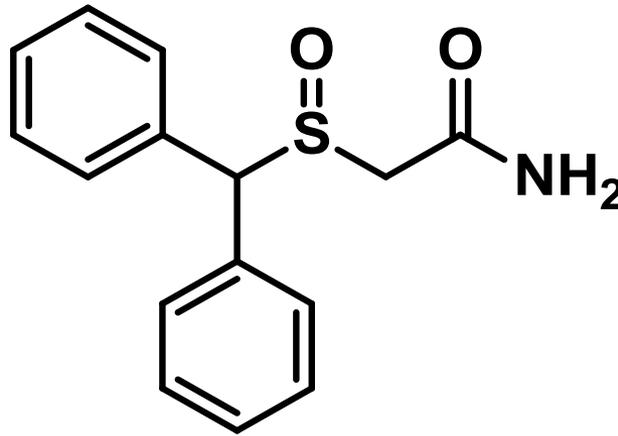
Ketamina

- Producono effetti di analgesia, amnesia e dissociazione psichedelica: **Antagonismo** al recettore **NMDA** ed **Agonismo** a livello di **recettori μ** degli **oppiodi** e **recettori sigma**
- Non modificando la neurotrasmissione della serotonina
- Agiscono sui «recettori **PCP**», recentemente identificati

Ketamina



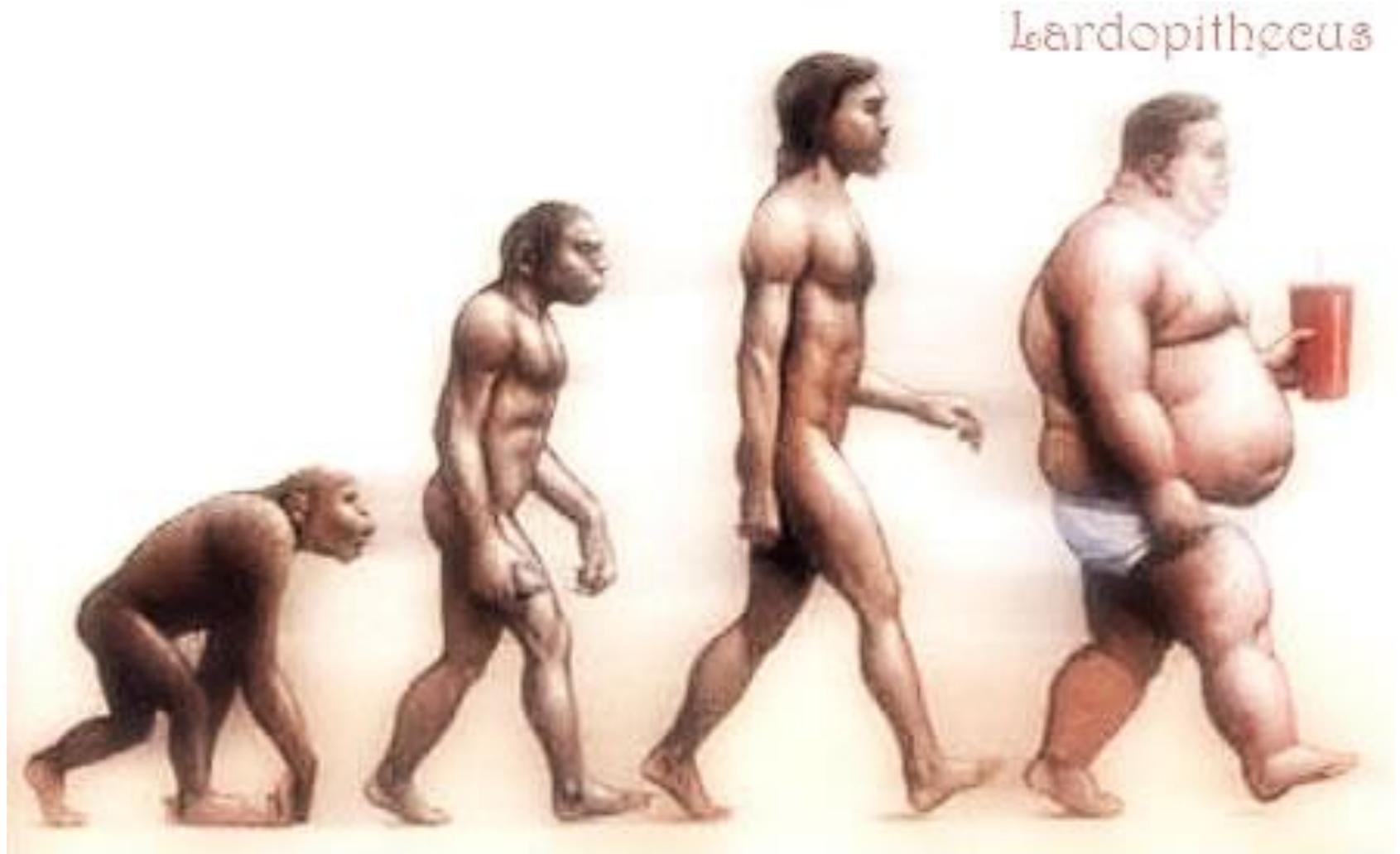
Sostanze Dopaminergiche



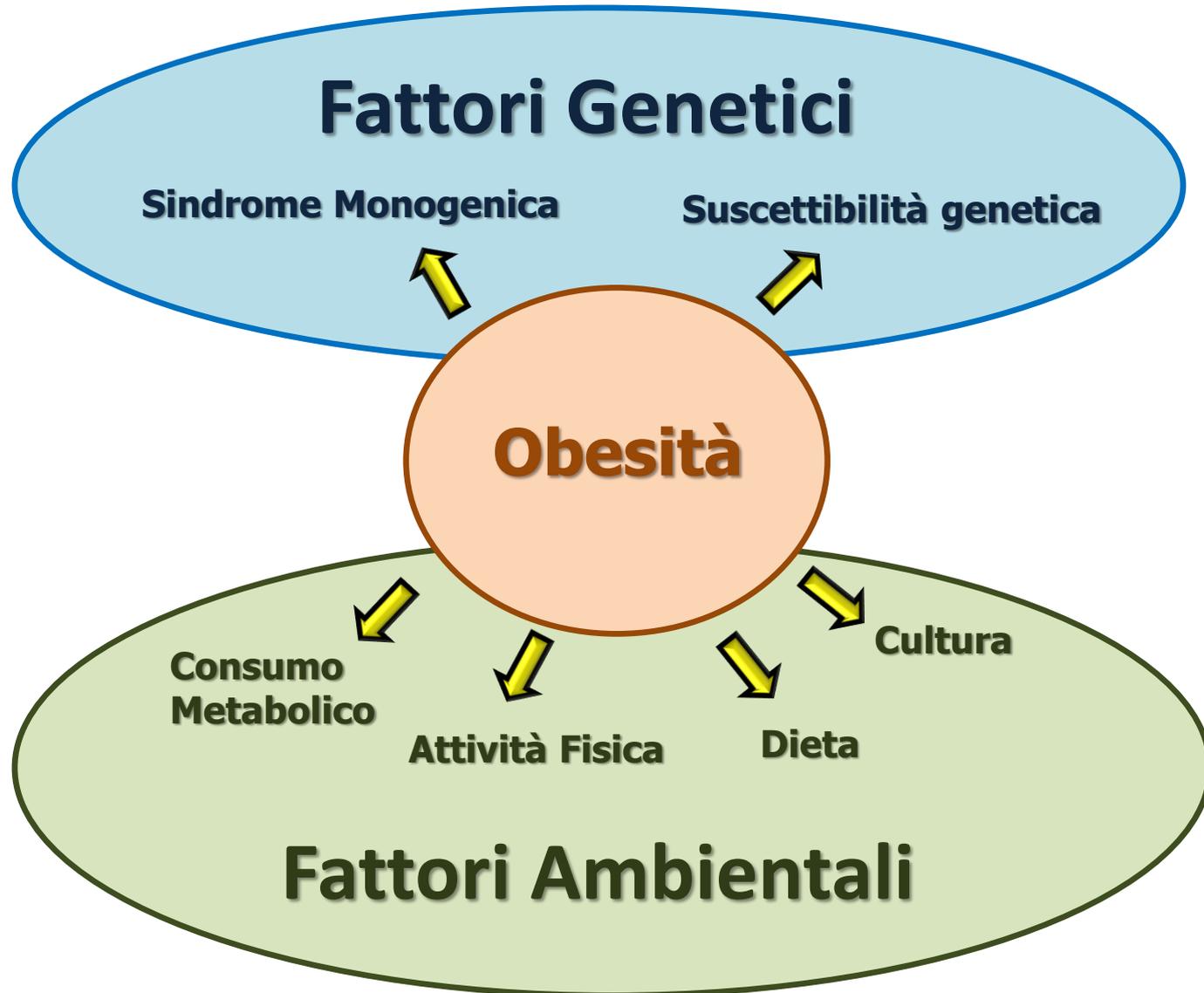
Modafinil

- Introdotto in terapia per il trattamento della narcolessia e dell'ipersonnia idiopatica, viene oggi utilizzato come **farmaco anti-timidezza!**
- Il meccanismo d'azione, ancora non del tutto chiaro, prevede l'**aumento del tono**:
 - **dopaminergico**, per inibizione del *re-uptake* della DA
 - **istaminergico**

FARMACI ANTI OBESITÀ



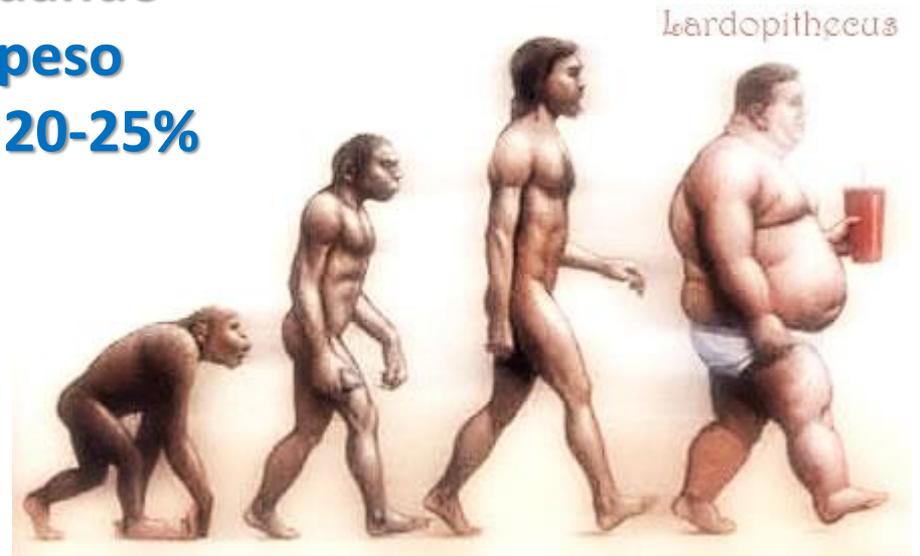
Fattori che influenzano lo sviluppo dell'Obesità



Fattori Genetici

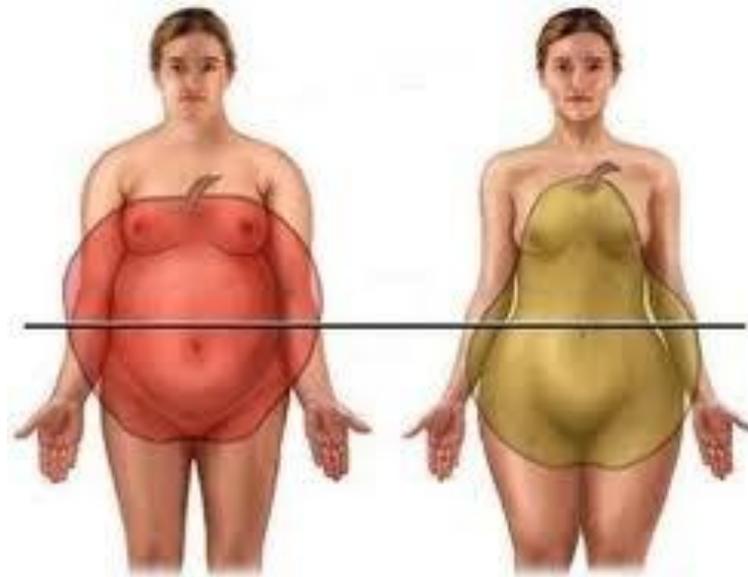
- **Alterazione dei meccanismi di controllo della fame e della sazietà**
- **Disfunzione dei meccanismi che regolano la spesa energetica**

Si definisce obeso un soggetto quando l'eccesso ponderale rispetto al peso ideale per l'età staturale supera il 20-25%



Tipi di Obesità

- **Obesità addominale, androide (tipo mela):** la maggior parte del grasso si accumula nell' addome; chiamata "tipo mela" per l'associazione con la forma di questo frutto. Più frequente negli uomini, è associata ad un alto rischio di malattie tipo infarto, Diabete Mellitus, sindrome metabolica, ipercolesterolemia, apnea, insufficienza respiratoria.
- **Obesità ginecoide (tipo pera):** accumulo di grasso principalmente in gambe, fianchi e glutei. Comune nelle donne e generalmente non si associa ai rischi che corrono i soggetti che soffrono di obesità addominale



Misurazioni indirette dell'obesità

- **BMI**: peso in chilogrammi diviso il quadrato dell'altezza in metri; limitazione non distingue la massa grassa dalla massa magra
- **Circonferenza vita**: misurazione (in centimetri) nel punto intermedio tra il bordo inferiore delle coste ed il margine superiore della pelvi. La circonferenza vita e il rapporto vita fianco misurano i depositi di grasso addominale
- **Plicometria**: misura dello spessore delle pieghe cutanee
- **Bioimpedenziometria**: misura l'impedenza del corpo ("bioimpedenza" o "bioresistenza") al passaggio di una corrente elettrica a bassa potenza e alta frequenza
- **TOBEC** (Total body electrical conductivity): misura la conduttività elettrica del corpo

Body Mass Index - BMI (Kg/m²)

L'indice di massa corporea (Body Mass Index o BMI, calcolato dividendo il peso in kg per il quadrato dell'altezza in metri) permette d'inquadrare i pazienti in classi di gravità crescente

< 18.5	= Sottopeso
18.5 - 24.9	= Normopeso
25.0 - 29.9	= Sovrappeso
30.0 - 34.9	= Obesità classe I
35.0 - 39.9	= Obesità classe II
≥ 40	= Obesità classe III

La Circonferenza in Vita



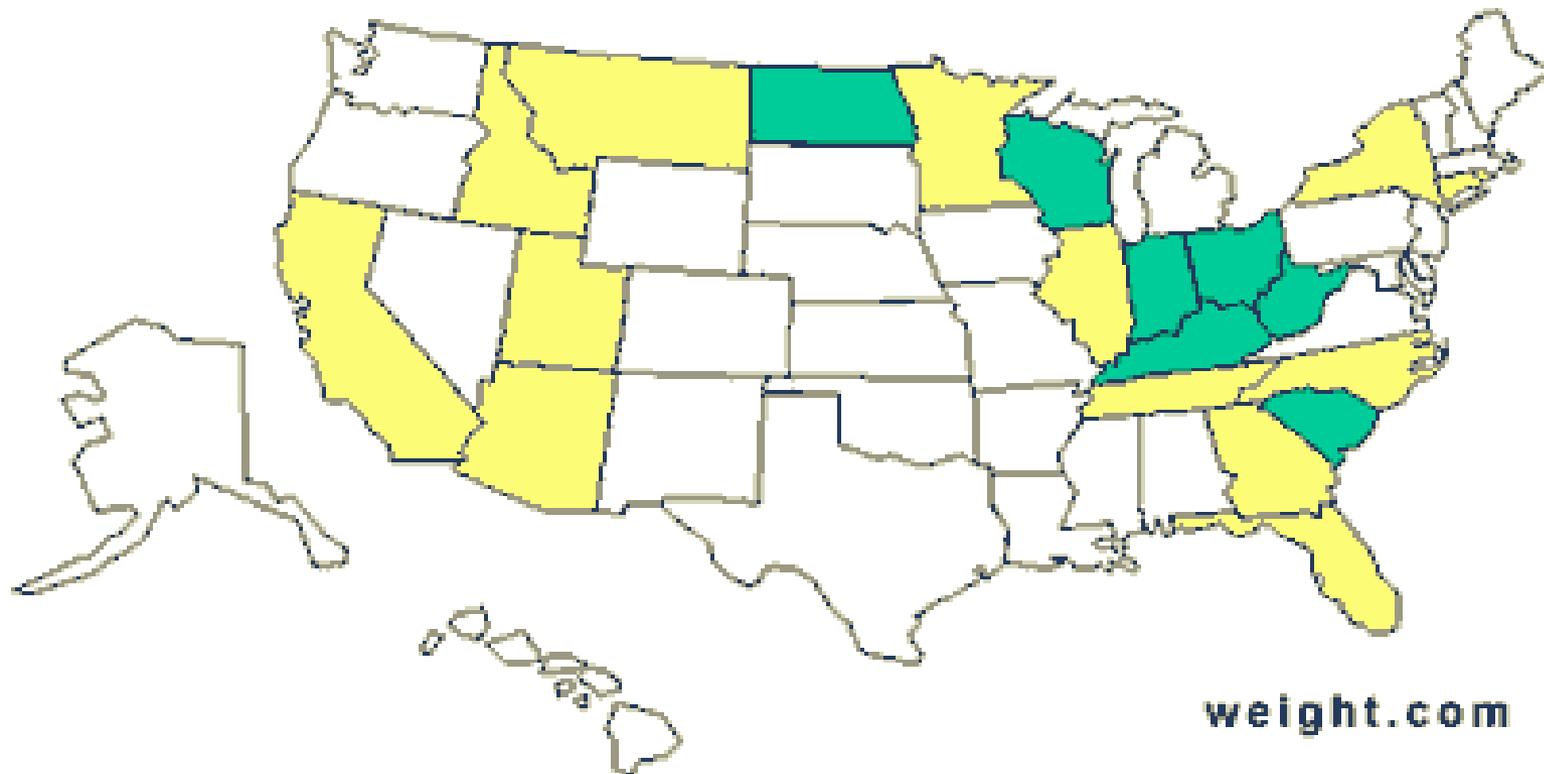
Il giro vita si misura con un comune metro a nastro flessibile posto orizzontalmente a metà strada tra la cresta iliaca e il bordo inferiore della gabbia toracica

Donna > 88 cm = Aumento rischio

Uomo > 102 cm = Aumento rischio

Problema obesità negli USA

1985

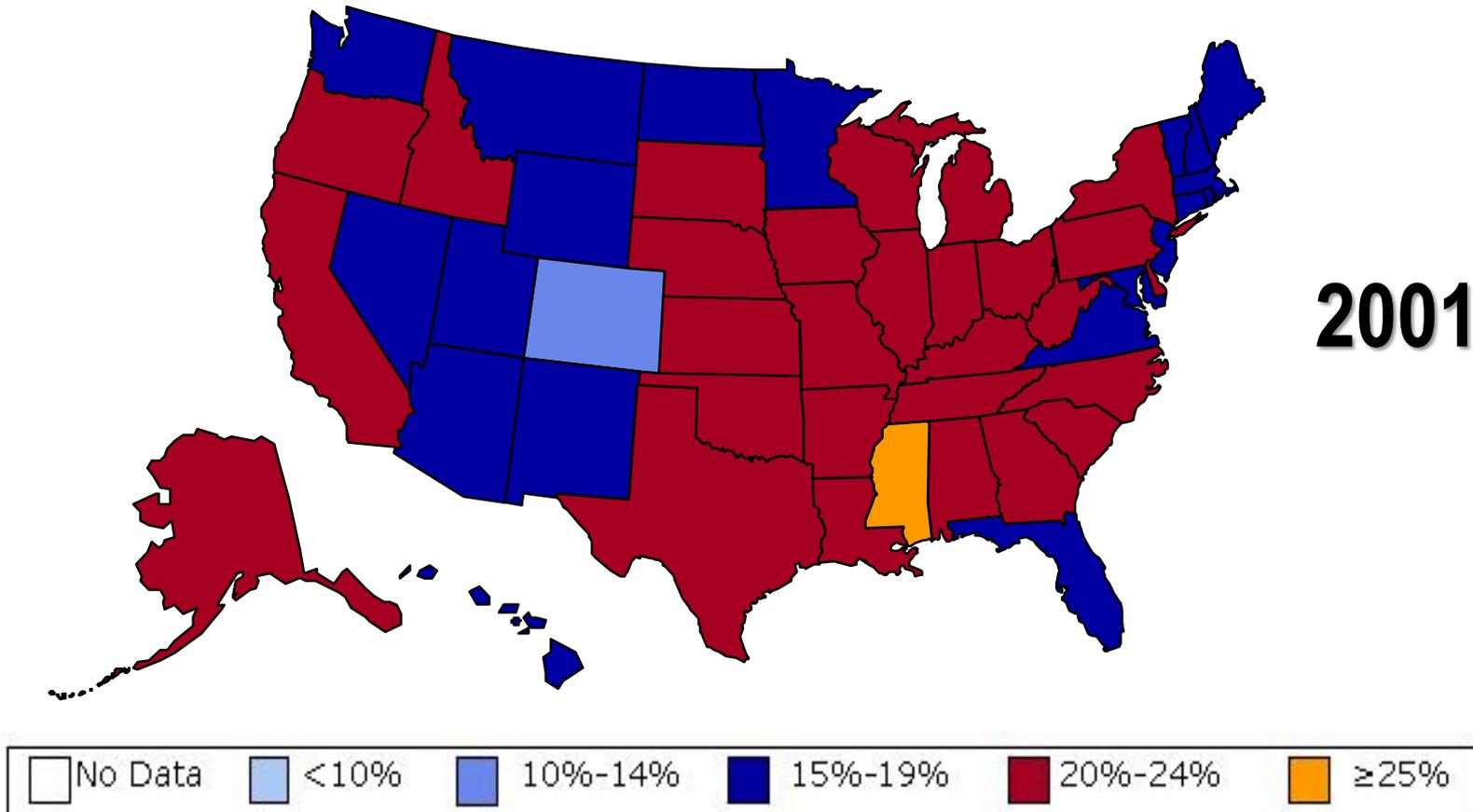


1-2% < 10% 10-15% > 15%

Problema obesità negli USA

BMI >30

2001



Morbidity in obesity

Metabolic Syndrome:

Insulin resistance, diabetes, dyslipidemia, hypertension



Cardiovascular diseases

Neoplasms

Gallstones

Osteoarthritis

Psychosocial disorders

Respiratory system:

Restrictive insufficiency (obese);

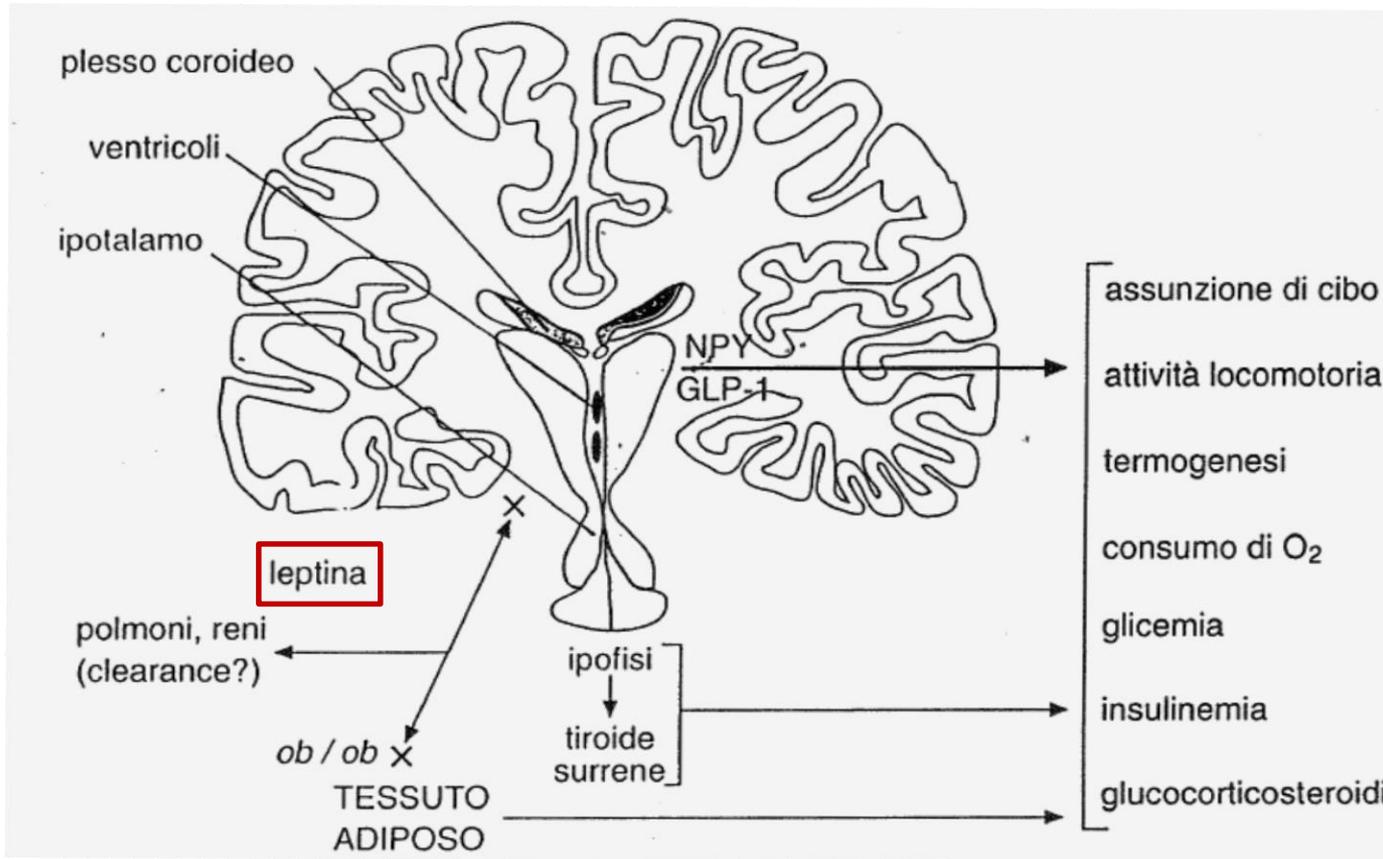
Obstructive sleep apnea (potential severe hypoxia)

Obesità e ormoni

L'obesità si associa a disordini endocrini, coinvolgendo sia ormoni peptidici, sia ormoni steroidi. La causa di tali alterazioni va cercata in momenti eziopatogenetici secondari all'obesità stessa, per cui si instaurerebbero delle modificazioni delle costellazioni ormonali in relazione al grasso corporeo, che regrediscono con il dimagrimento

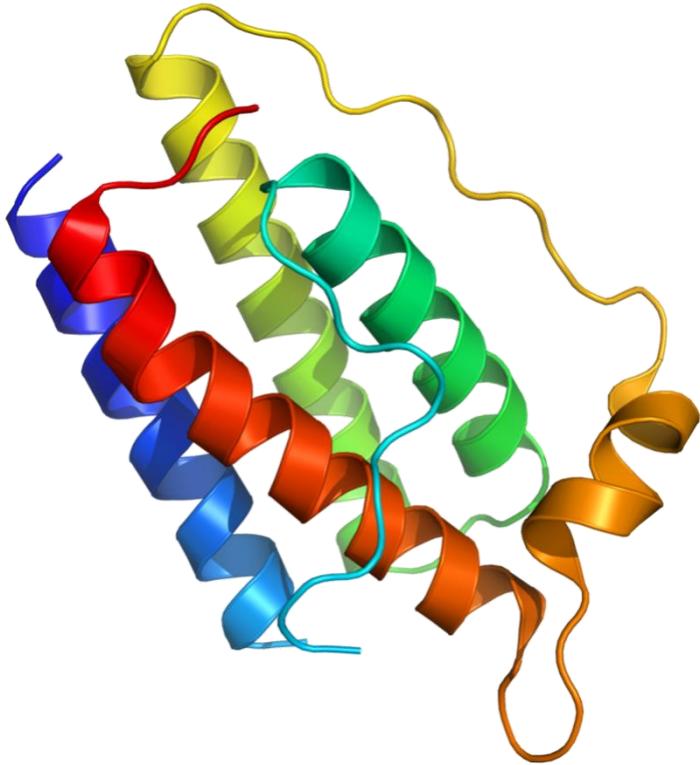


Controllo Neuro-Ormonale del Peso Corporeo



- La **leptina** è un ormone secreto dagli adipociti in risposta allo stato nutritivo e ai livelli di insulina e glucocorticoidi
- Attraverso il legame ai suoi recettori ipotalamici, regola il rilascio di peptidi oressizzanti, come il **NPY** (Neuropeptide Y), ed anoressizzanti, come il **GLP-1** (glucagon-like peptide 1)

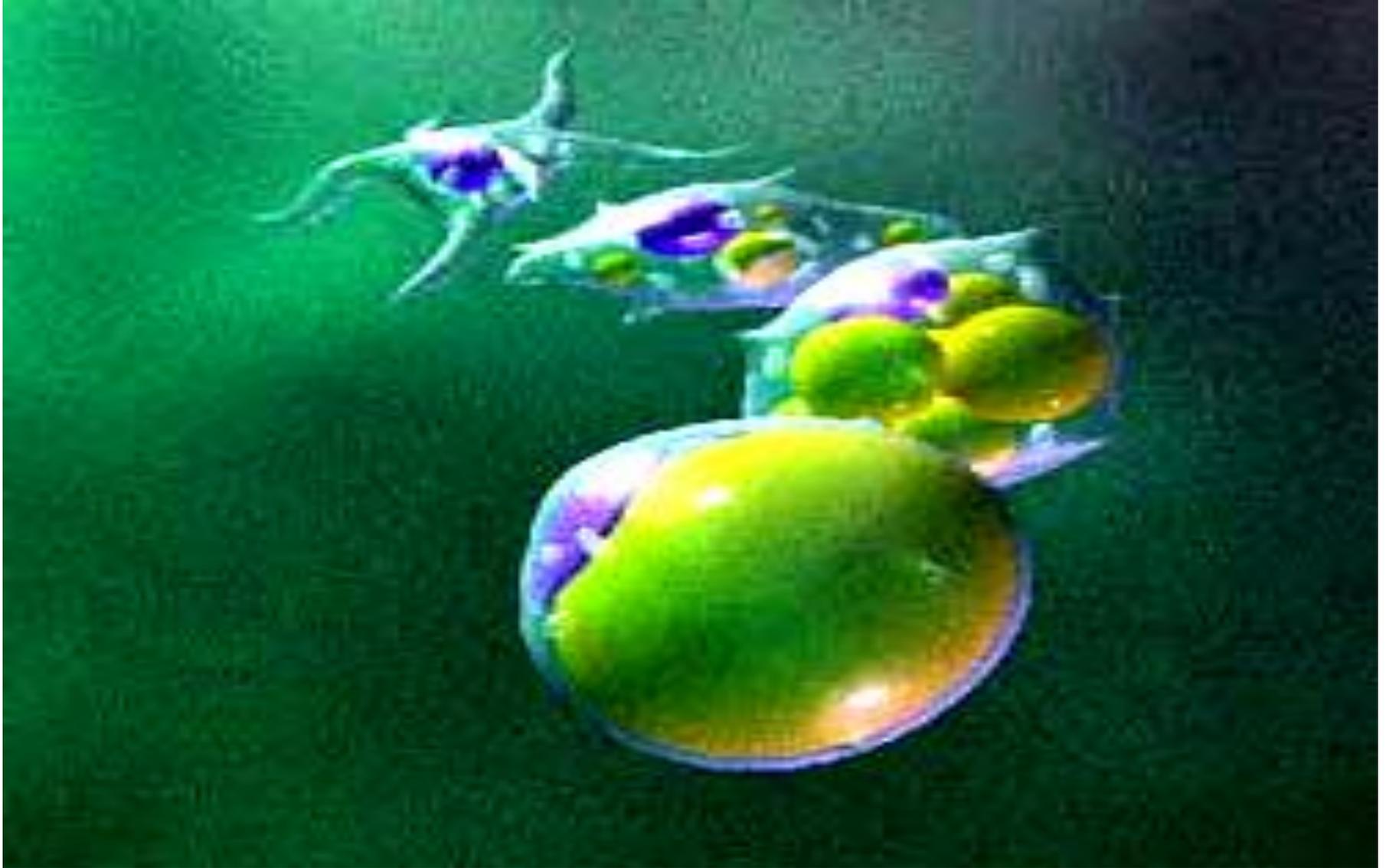
Controllo Neuro-Ormonale del Peso Corporeo



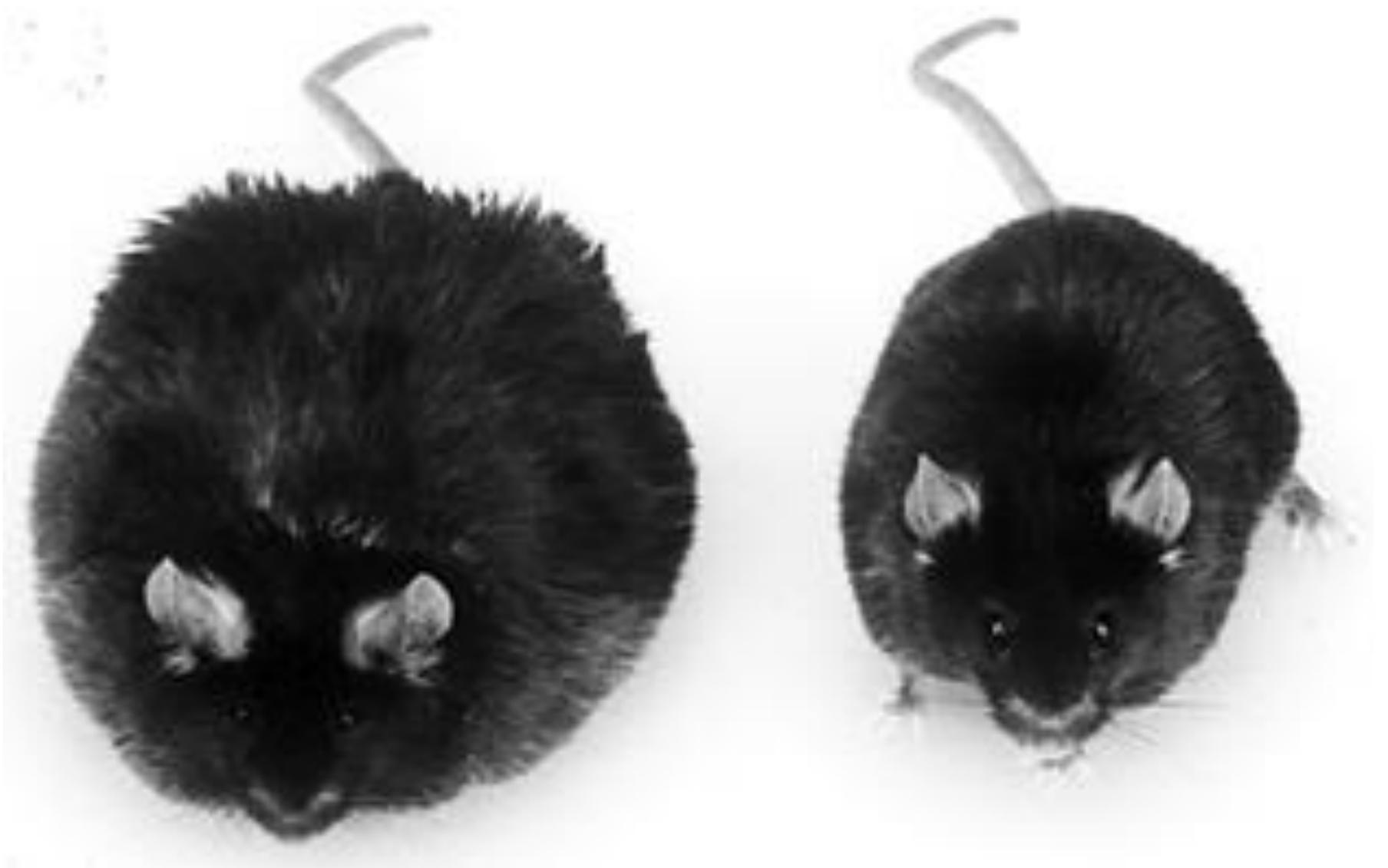
LEPTINA

- La *leptina* riduce il senso della fame (effetti anoressizzanti) ed aumenta la spesa energetica, favorendo la riduzione del peso corporeo e della massa grassa
- Al contrario, quando le riserve adipose diminuiscono, gli adipociti bianchi riducono la sintesi di leptina per segnalare all'ipotalamo che occorre aumentare l'assunzione di cibo e ridurre la spesa energetica
- In condizioni normali i livelli di leptina aumentano dopo il pasto e si riducono nel digiuno prolungato

Controllo Neuro-Ormonale del Peso Corporeo



Controllo Neuro-Ormonale del Peso Corporeo



Controllo Neuro-Ormonale del Peso Corporeo

Quando un obeso ingrassa, lo stimolo della leptina viene "ignorato" e con esso anche la sua azione anoressigena; al contrario, quando un obeso tenta di dimagrire, l'ipotalamo recepisce la diminuzione di leptina e spinge l'individuo alla ricerca del cibo



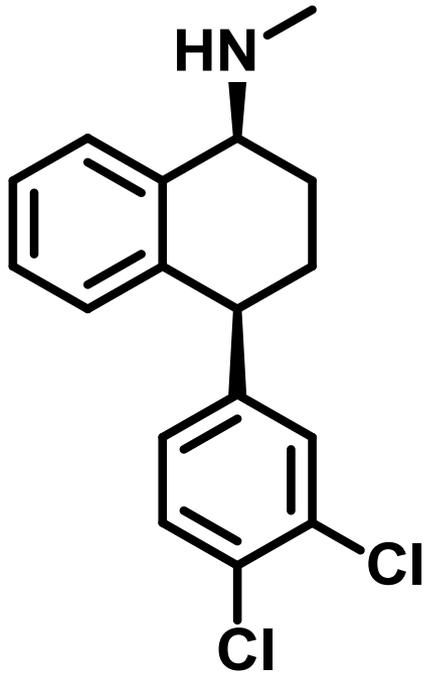
Obesità infantile

Fattori di rischio

- Aumentata disponibilità e varietà di cibi ad elevata densità calorica
- Campagne pubblicitarie
- Facile accesso a questi alimenti
- Abituale utilizzo di prodotti ad alto tenore zuccherino
- Sedentarietà anche nello svago quotidiano (TV, Playstation)
- Mangiucchiare davanti alla TV
- Catene di Fast-Food a grande attrazione

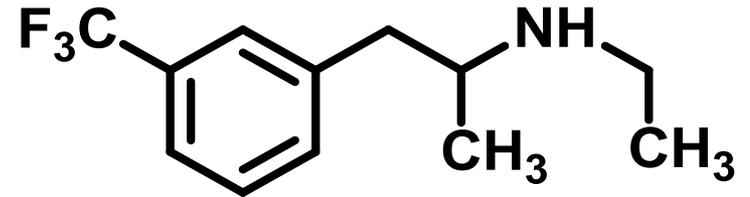


Anoressizzanti Serotoninergici

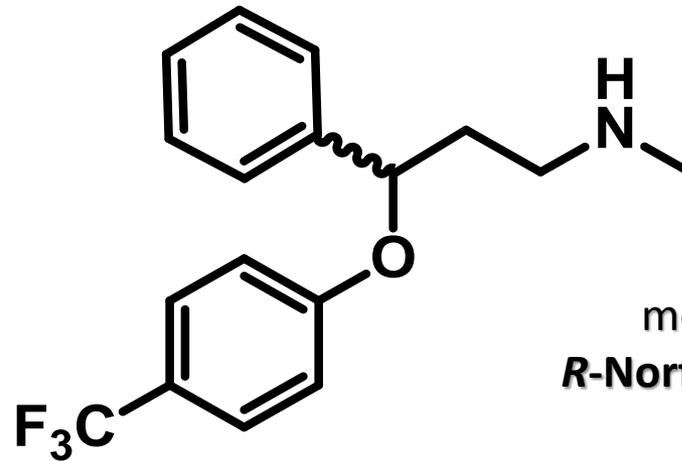


Sertralina

SSRI



Fenfluramina

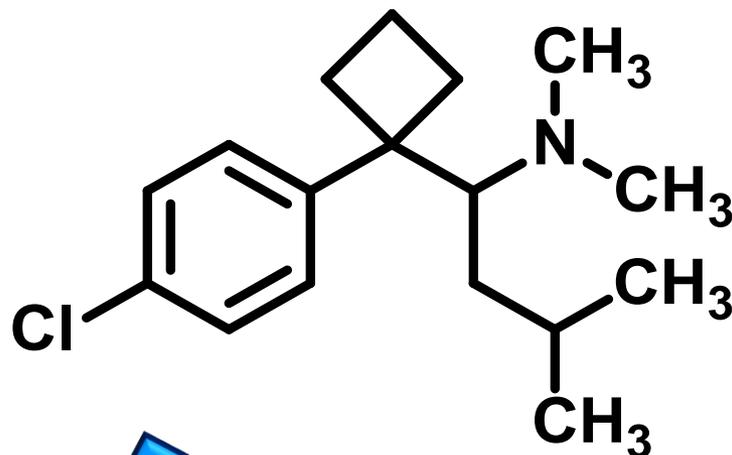


Fluoxetina

SSRI

metabolizzata a
R-Norfluoxetina (attiva)

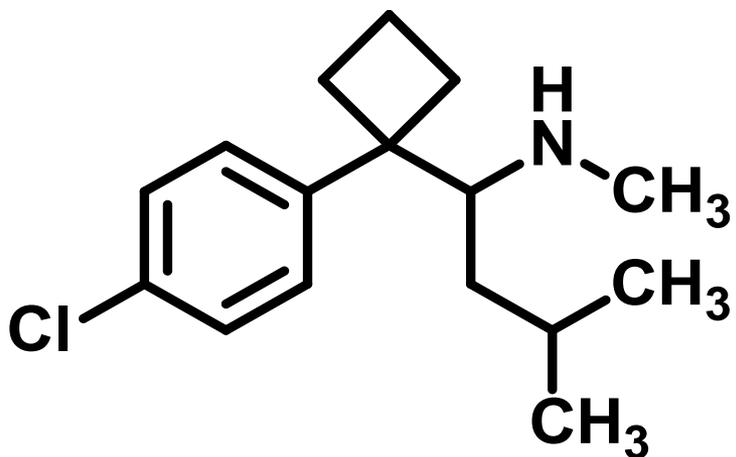
Anoressizzanti Noradrenergici-Serotoninergici



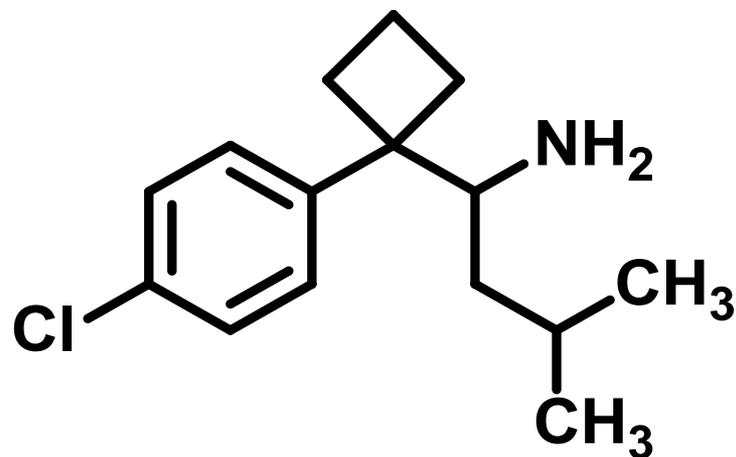
Sibutramina

Inibitore del *re-uptake*
di 5-HT e NA

in vivo

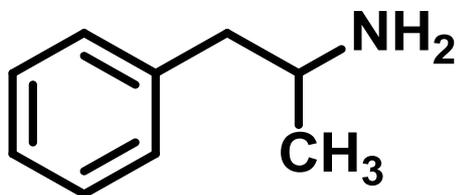


in vivo

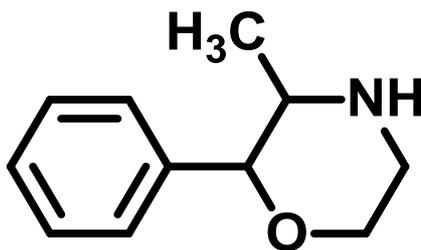


Metaboliti attivi

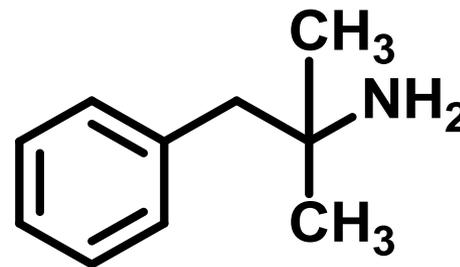
Anoressizzanti Adrenergici



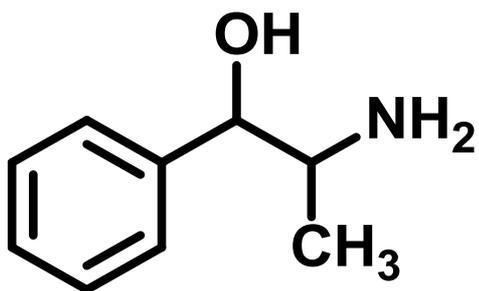
Amfetamina



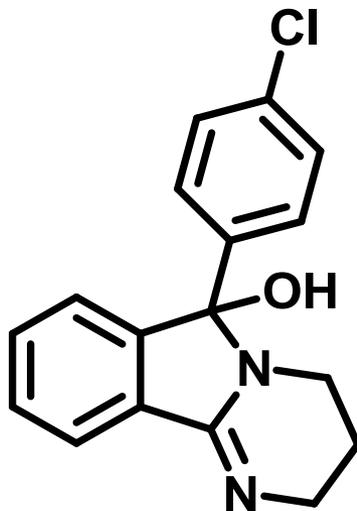
Fenmetrazina



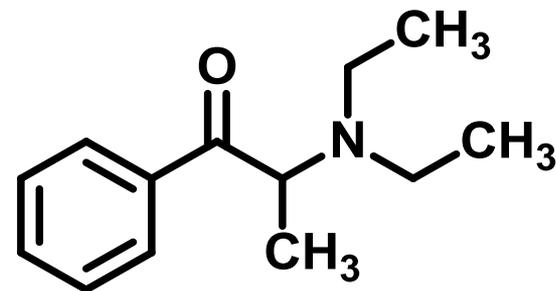
Fentermina



Fenilpropanolamina

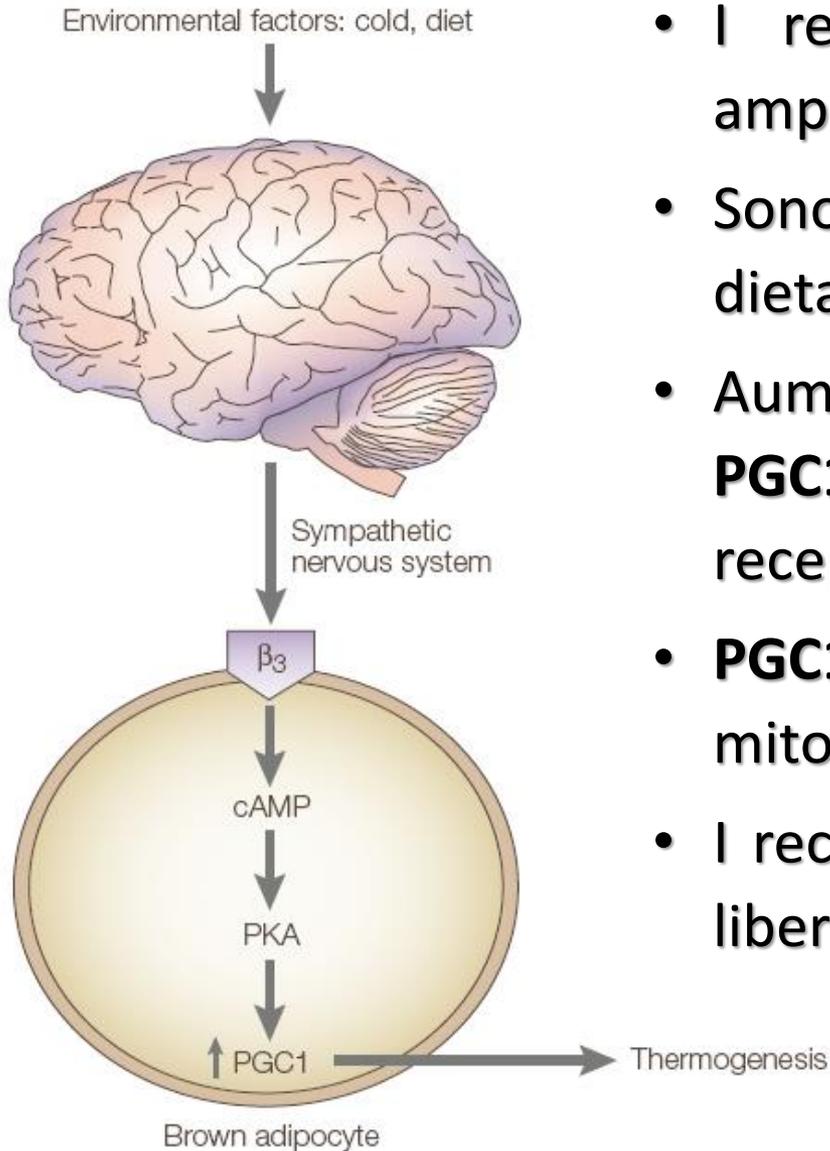


Mazindolo



Dietilpropione

Agonisti β_3 Adrenergici



- I recettori β_3 -adrenergici sono diffusi ampiamente nel tessuto adiposo
- Sono attivati in risposta al freddo e alla dieta
- Aumentano l'espressione della proteina **PGC1** - peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR- γ) co-activator 1
- **PGC1** incrementa la termogenesi mitocondriale
- I recettori β_3 attivano inoltre le lipasi che liberano gli acidi grassi dai trigliceridi

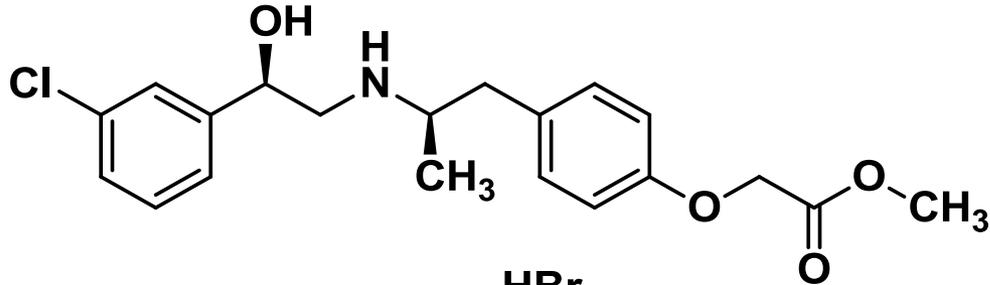
β_3 -Agonisti: Potenziali Usi Terapeutici



- **Contro il diabete di tipo II**
- **Antiobesità**
- **Disordini di ipermotilità intestinale**

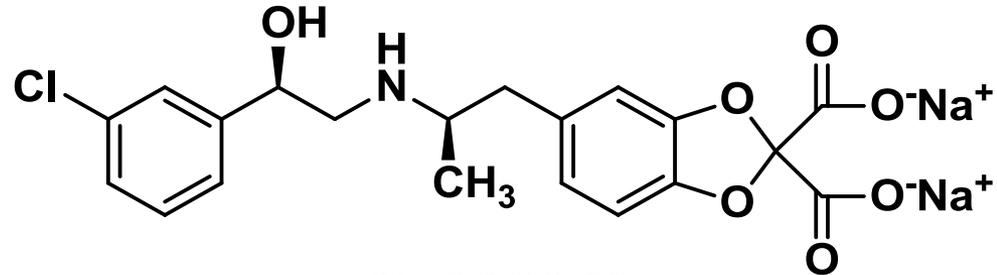
- Alcuni composti sono in sperimentazione clinica (Fase I, II).
- Soltanto parzialmente selettivi per recettori β_3 quindi presentano effetti collaterali:
 - Tachicardia (azione β_1 -agonista)
 - Tremori muscolari (azione β_2 -agonista)

Agonisti β_3 Adrenergici

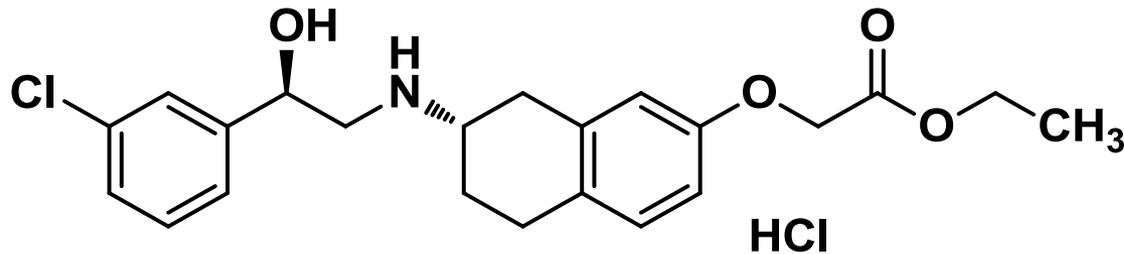


BRL-35135A

HBr

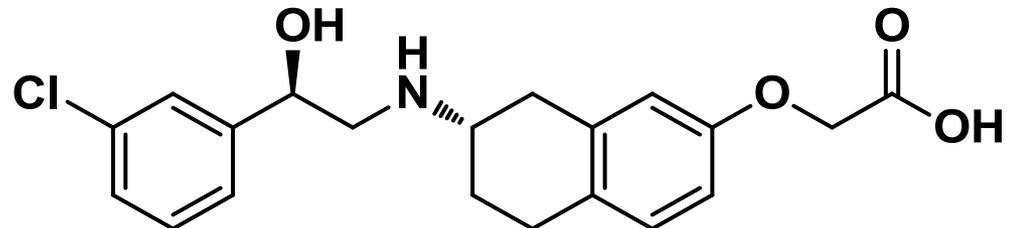


CL-316243



SR-58611A

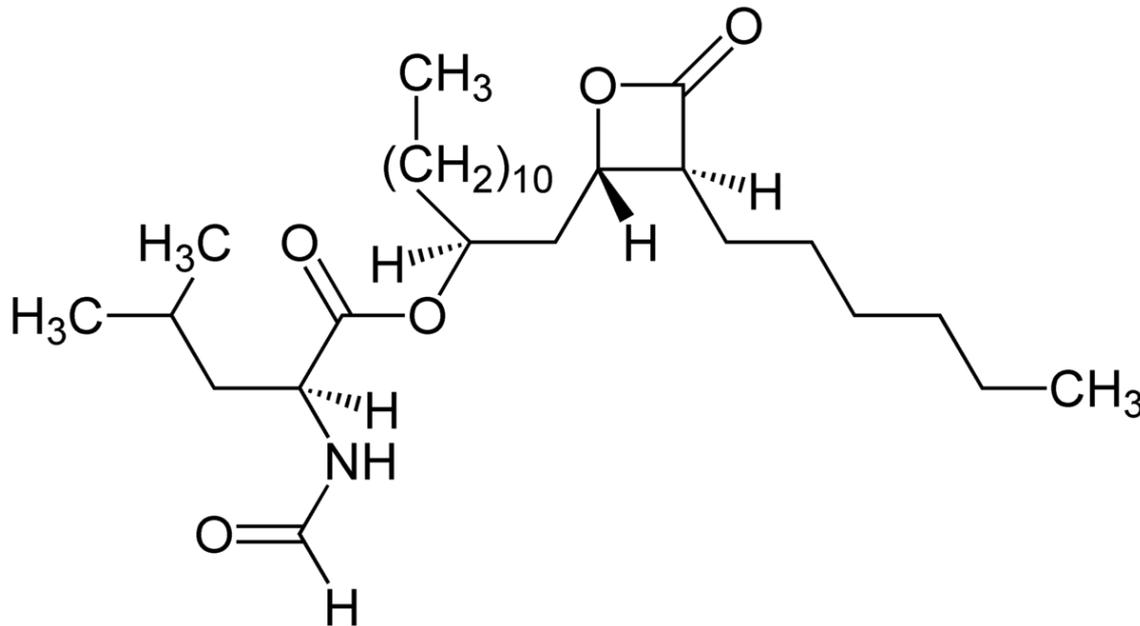
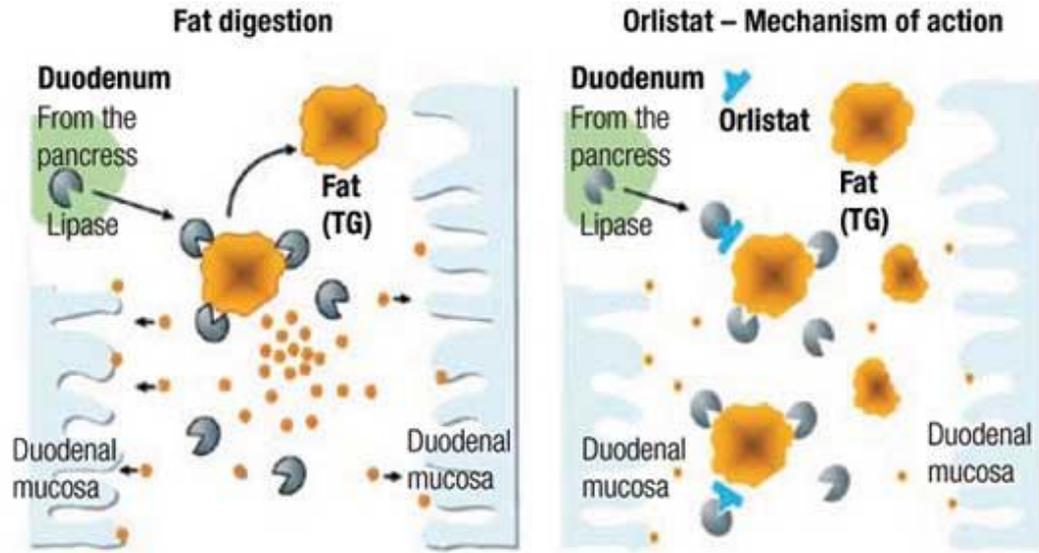
HCl



SR-58878

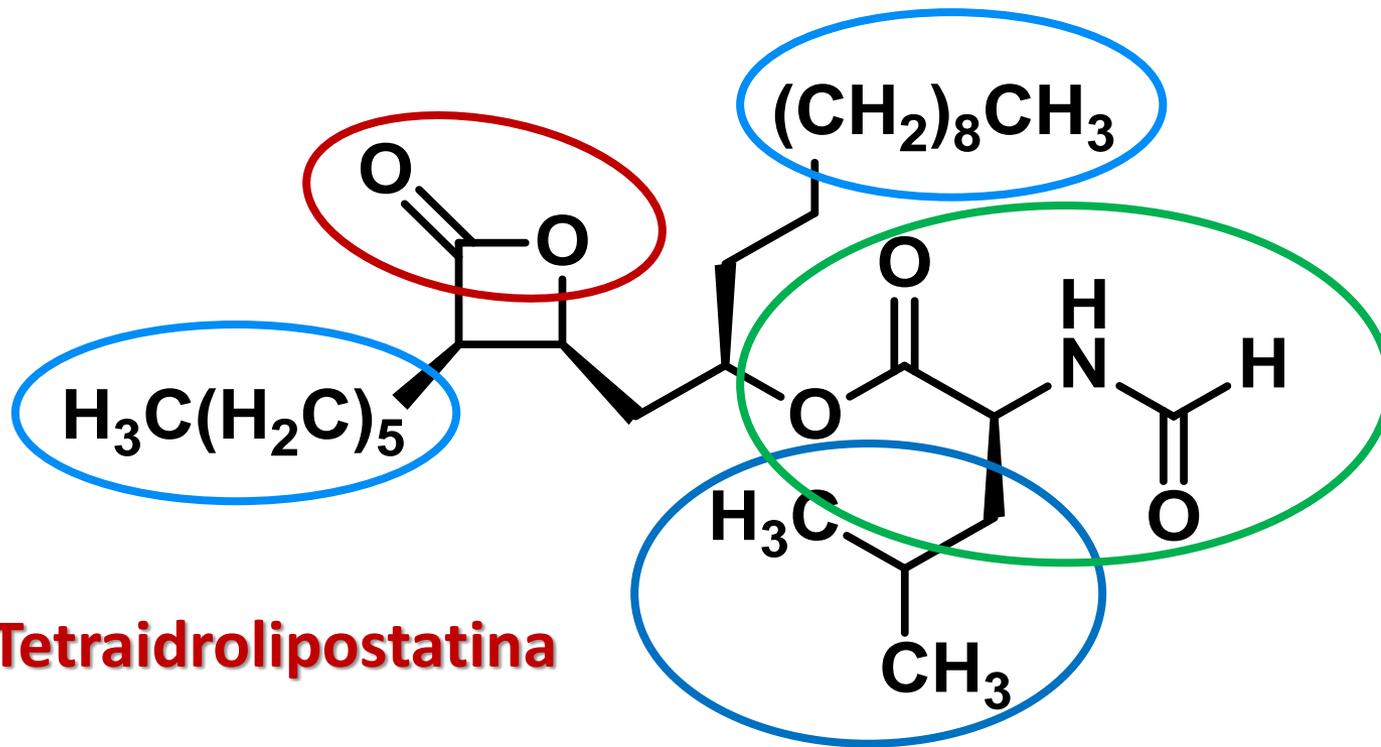
Inibitori Lipasi Pancreatica

- La **lipasi pancreatica** catalizza l'idrolisi dei trigliceridi in digliceridi, monogliceridi, acidi grassi liberi e glicerolo
- Tali reazioni consentono l'assorbimento dei grassi a livello intestinale



**Tetraidrolipostatina
(Orlistat)**

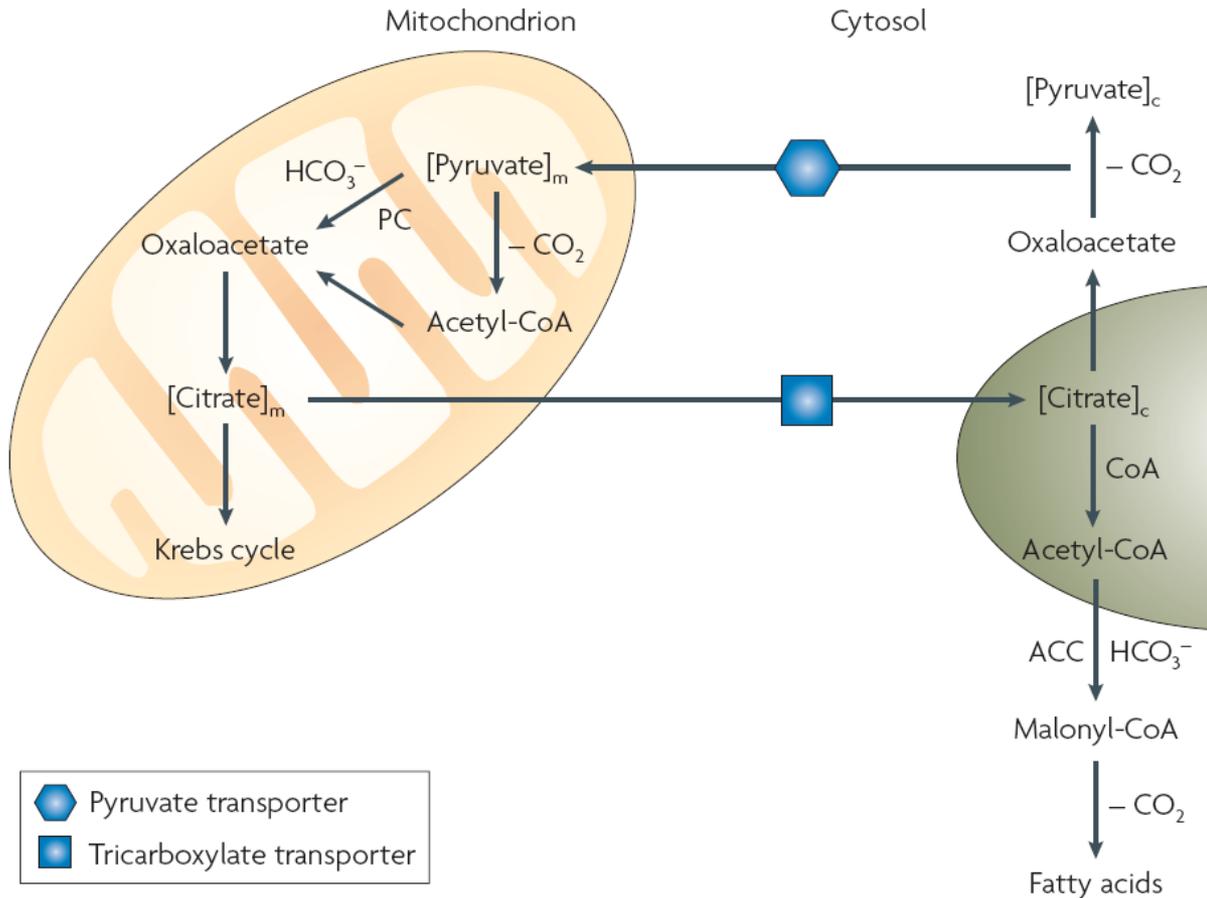
Inibitori Lipasi Pancreatica



Tetraidrolipostatina

- La funzione lattonica è responsabile dell'**inibizione irreversibile** dell'enzima
- I sostituenti lipofili mimano le catene alifatiche degli acidi grassi
- La porzione amido-esterea mima la scheletro glicerolico dei lipidi

Inibizione delle anidrasi carboniche (CAs) mitocondriali per ottenere agenti antiobesità

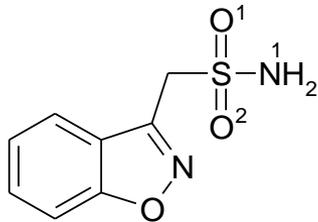


Side effects of topiramate or zonisamide treated patients: loss of weight

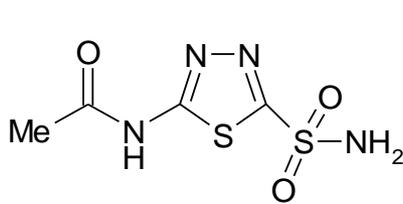
CA VA/B inhibition leads to fatty acid biosynthesis inhibition

TPM and ZNS used for obesity
 FDA approved TPM (Qnexa) in Feb 2012

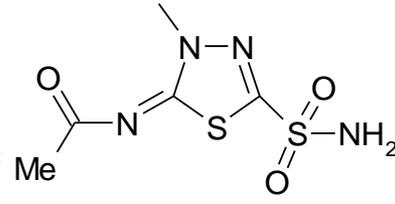
**Two widely used antiepileptic drugs show as “side effect” a pronounced weight loss in obese patients:
Zonisamide (ZNS) and Topiramate (TPM)**



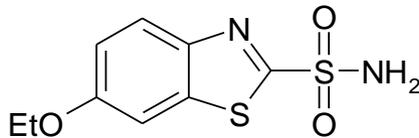
ZNS



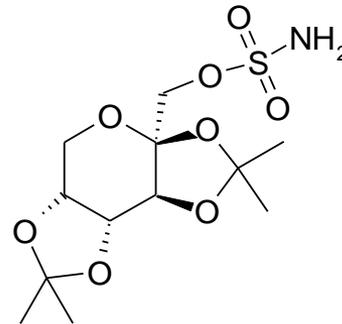
AZA



MZA

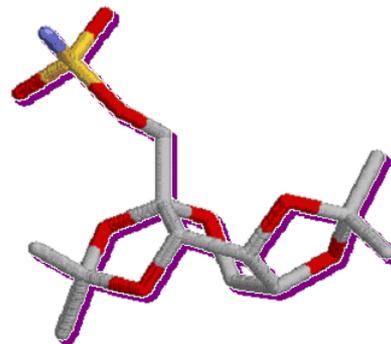
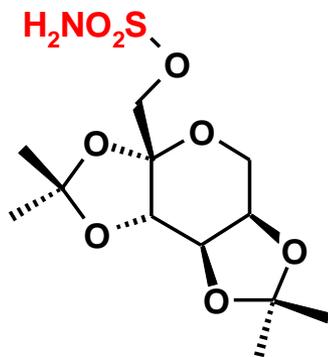


EZA



TPM

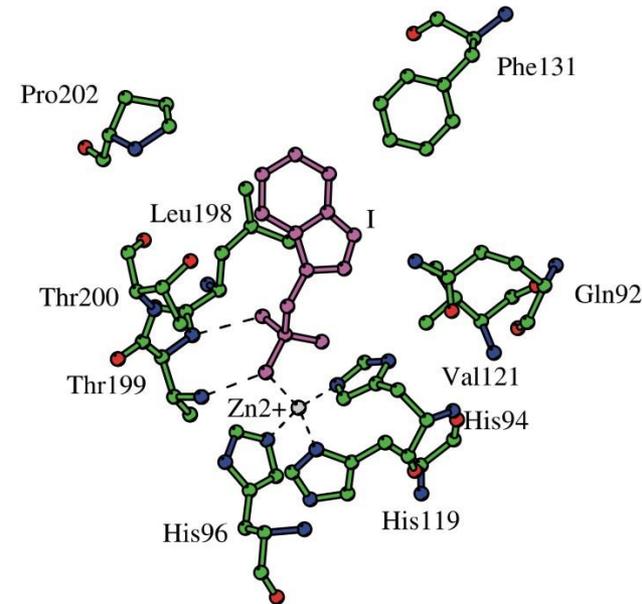
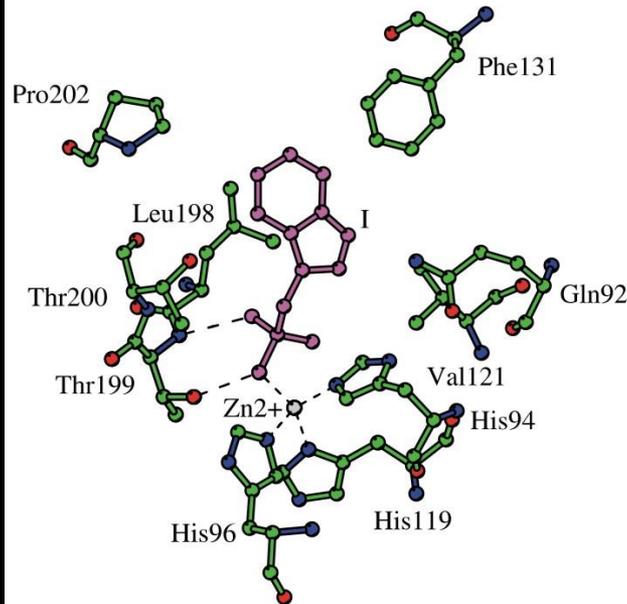
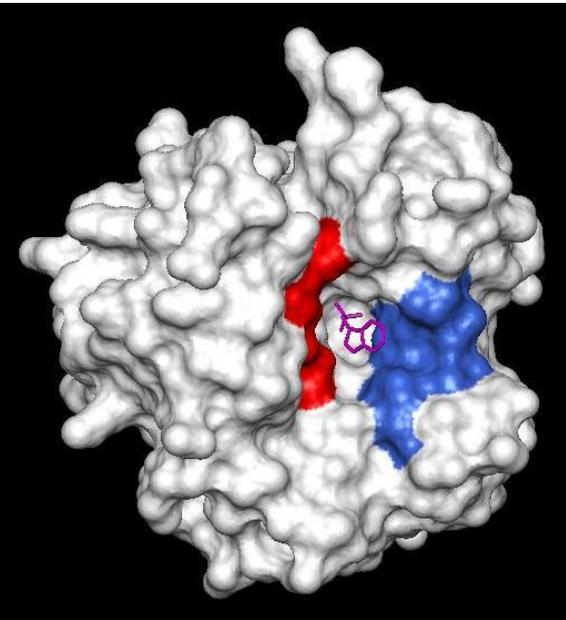
hCA II adduct with TOPIRAMATE



- Sugar derivative
- Different zinc binding group R-O-SO₂NH₂
- $K_i = 250 \text{ nM}$ (hCA I), 10 nM (hCA II),
 54 nM (hCA IV), 25.4 nM (hCA V)

A. Casini, J. Antel, F. Abbate, A. Scozzafava, S. David, H. Waldeck, S. Schäfer, C.T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 841-845

hCA II – zonisamide adduct



ZNS is a potent CAI: $K_i = 35 \text{ nM}$ (hCA II) and 20 nM (hCA V)
De Simone et al 2005

2000 v. Chr...



2000 n. Chr...



EVOLUTION...

T. Lisiansky '99

- **Nella preistoria** il corpo femminile viene rappresentato con caratteri sessuali e tessuti adiposi imponenti, che simbolizzano un'abbondante alimentazione, ma soprattutto una promessa di fecondità
- **Nell'antichità** il corpo femminile viene rappresentato come armonioso e le rotondità si limitano al seno e alle natiche. Invece il corpo maschile viene rappresentato via via sempre più robusto
- **Nel Medio Evo** assistiamo a una rappresentazione di corpi maschili e femminile magri, emaciati, spogli
- **Nel XIX secolo** la figura femminile deve essere sobria, tuttavia i caratteri sessuali secondari (seno e sedere) vengono espressamente esagerati dal particolare abbigliamento; nell'uomo, per contro, un grosso ventre diviene il simbolo d'opulenza, di ricchezza e di potere
- **Dopo il 1930**, il corpo viene via via esposto, pertanto deve proporsi come simbolo di salute esteriore e interiore, sino a divenire atletico
- **Oggi** assistiamo all'esibizione del corpo, che deve essere magro per adeguarsi a una norma sociale: oggi il corpo obeso rimanda infatti a tutta una serie di luoghi sociali psichici e medici
- **L'obeso, attraverso la sua "lipofilia"**, manifesta un segno di malessere sociale; nelle nostre società il corpo obeso è il marchio di basso livello socioeconomico che si caratterizza per un'alimentazione ipercalorica associata a una cattiva igiene di vita. L'obeso perde così il "controllo sociale" sul proprio corpo e viene colpevolizzato, tanto sul piano etico quanto in ambito medico

**Tuttavia, e
nonostante
tutto, questa
è la tendenza
attuale !!!**

