



# 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.

**Psicoanaletti**: 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

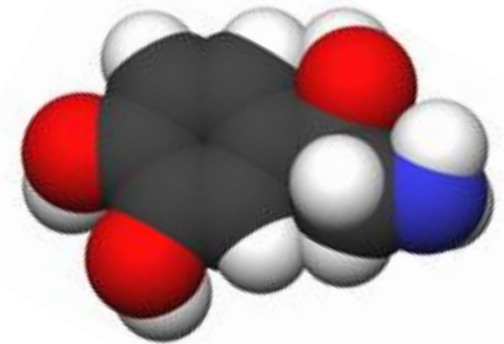
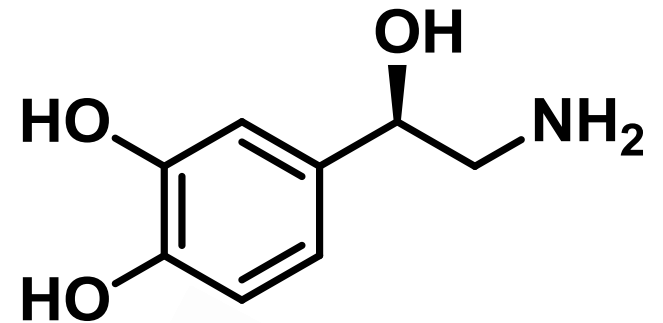
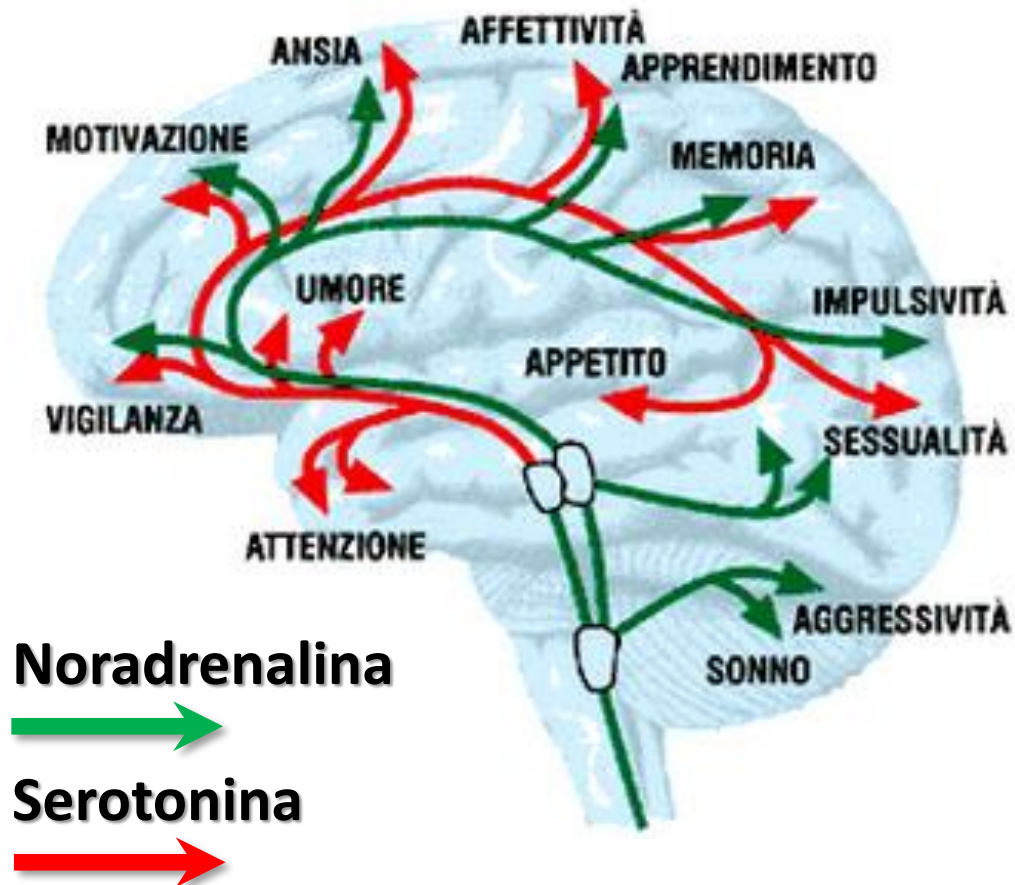


1. **Cannabinoidi sintetici**
2. **Catinoni sintetici**
3. **Fenetilammine**
4. **Ketamina e analoghi**
5. **Piperazine**
6. **Triptamine**
7. **Analoghi azepanici**
8. **Fentanili**
9. **Oppioidi**
10. **Analoghi della fenciclidina**



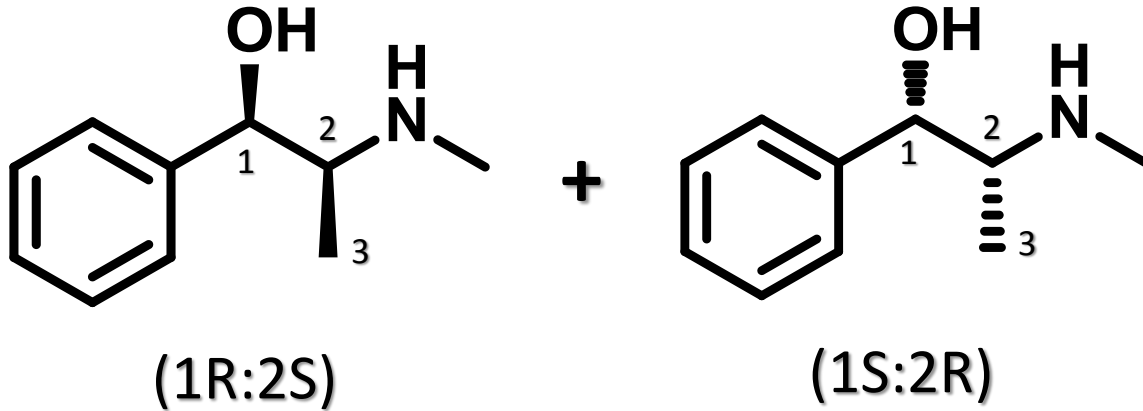
# Stimolanti Psicomotori

Agiscono sulle vie noradrenergiche del  
Sistema Nervoso Centrale



**Noradrenalina**

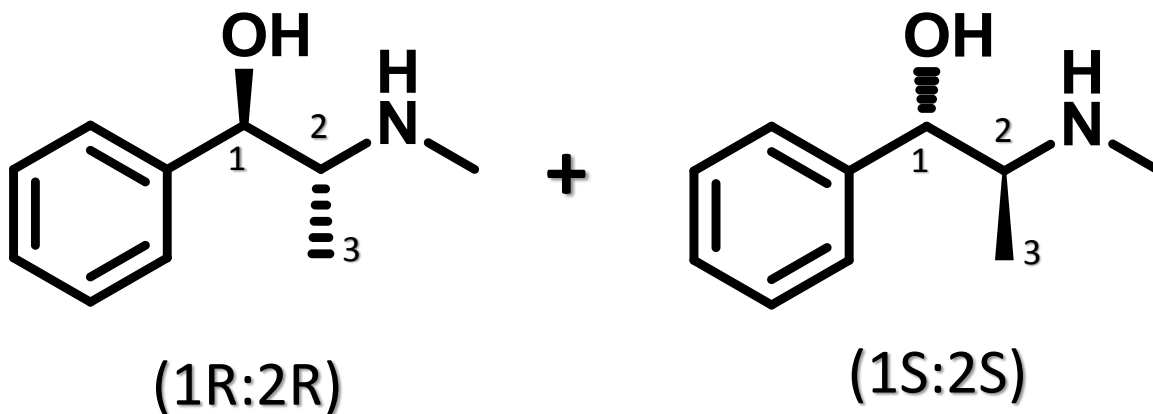
# Stimolanti Psicomotori



**Efedrina**



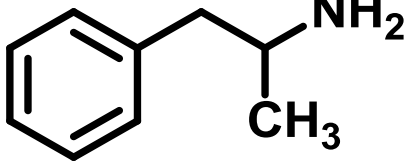
*Ephedra*



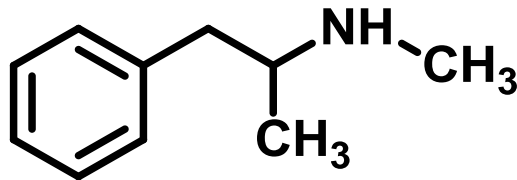
**Pseudoefedrina**

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

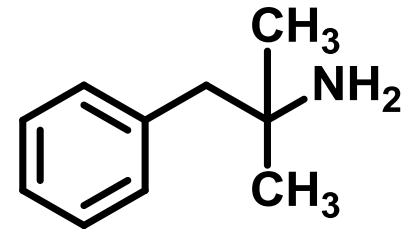
# Derivati dell' Amfetamina



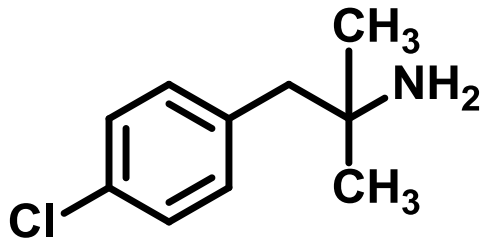
**Amfetamina**



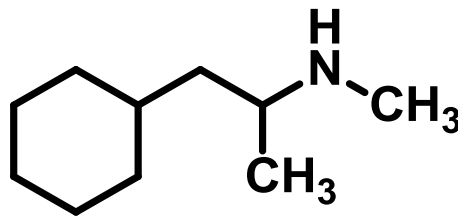
**Metamfetamina**



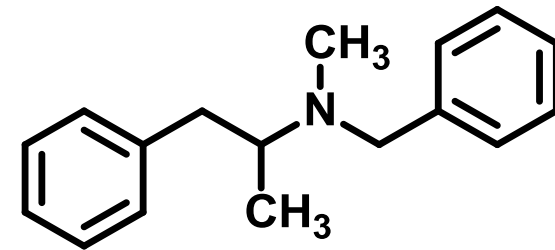
**Fentermina**



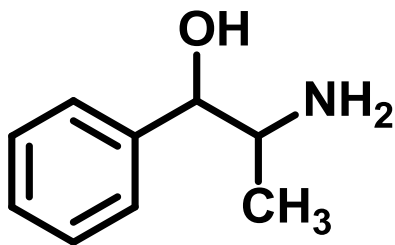
**Clorfentermina**



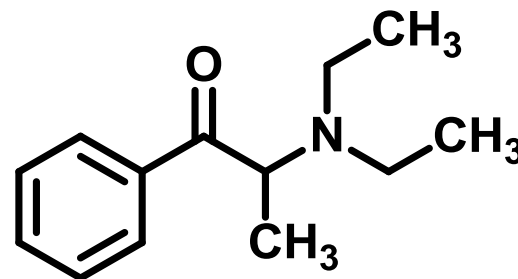
**Propilesedrina**



**Benzfetamina**

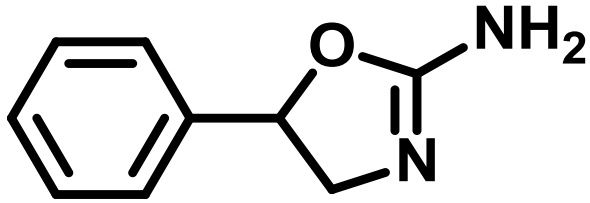


**Fenilpropanolamina**

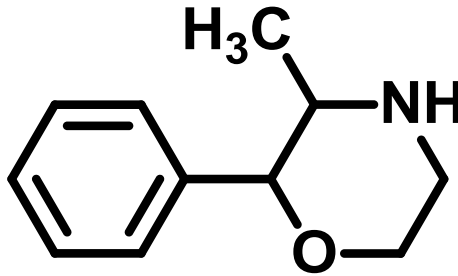


**Dietilpropione**

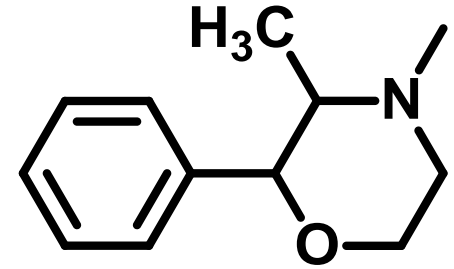
# Derivati dell' Amfetamina



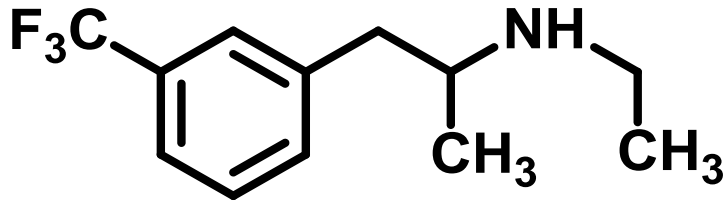
**Aminorex**



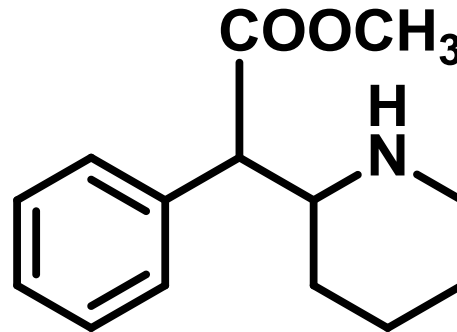
**Fenmetrazina**



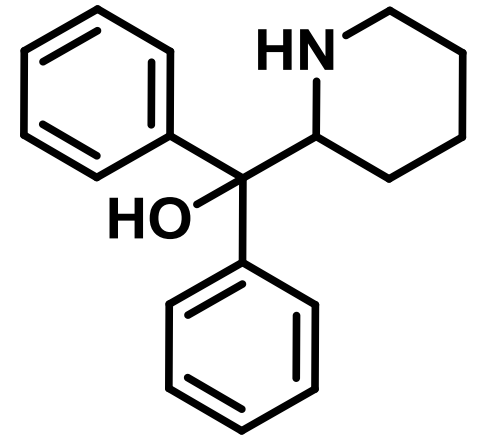
**Fendimetrazina**



**Fenfluramina**



**Metilfenidato**



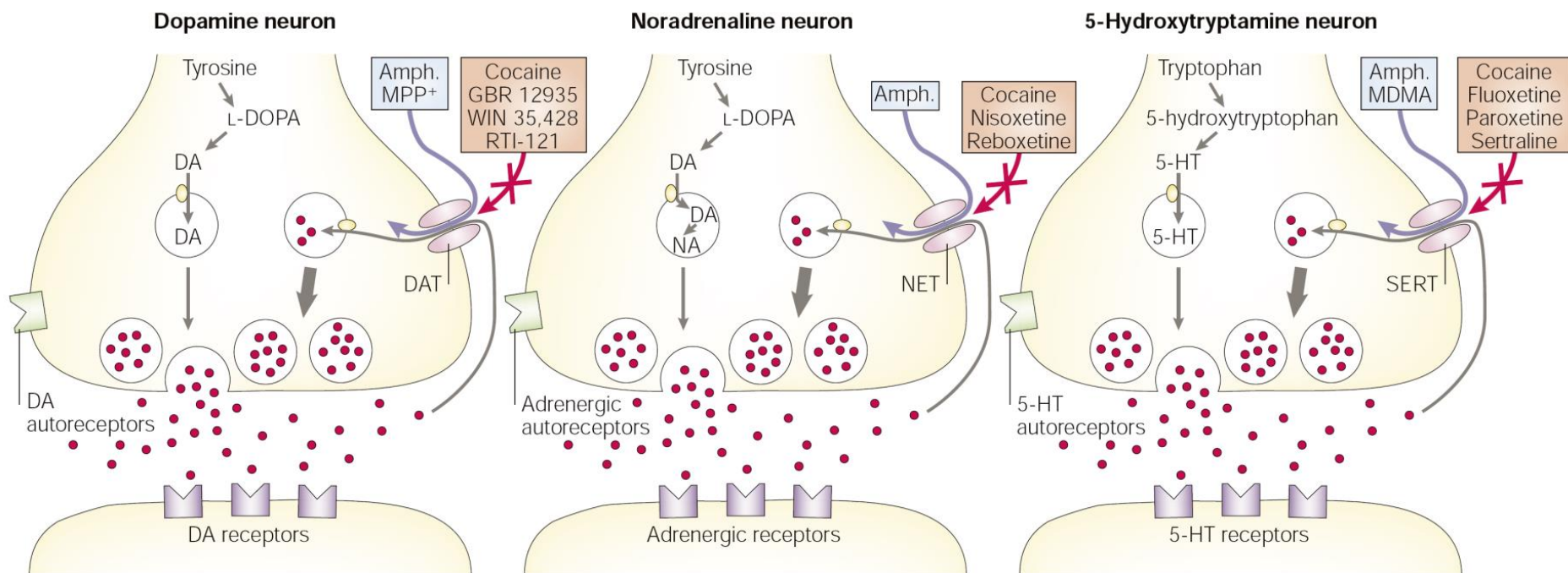
**Pipradolo**



# Anfetamine: Meccanismo D'azione

## Agonisti Indiretti

### Inibitori competitivi della ricaptazione delle ammine biogene



**DAT:** trasportatore della dopamina

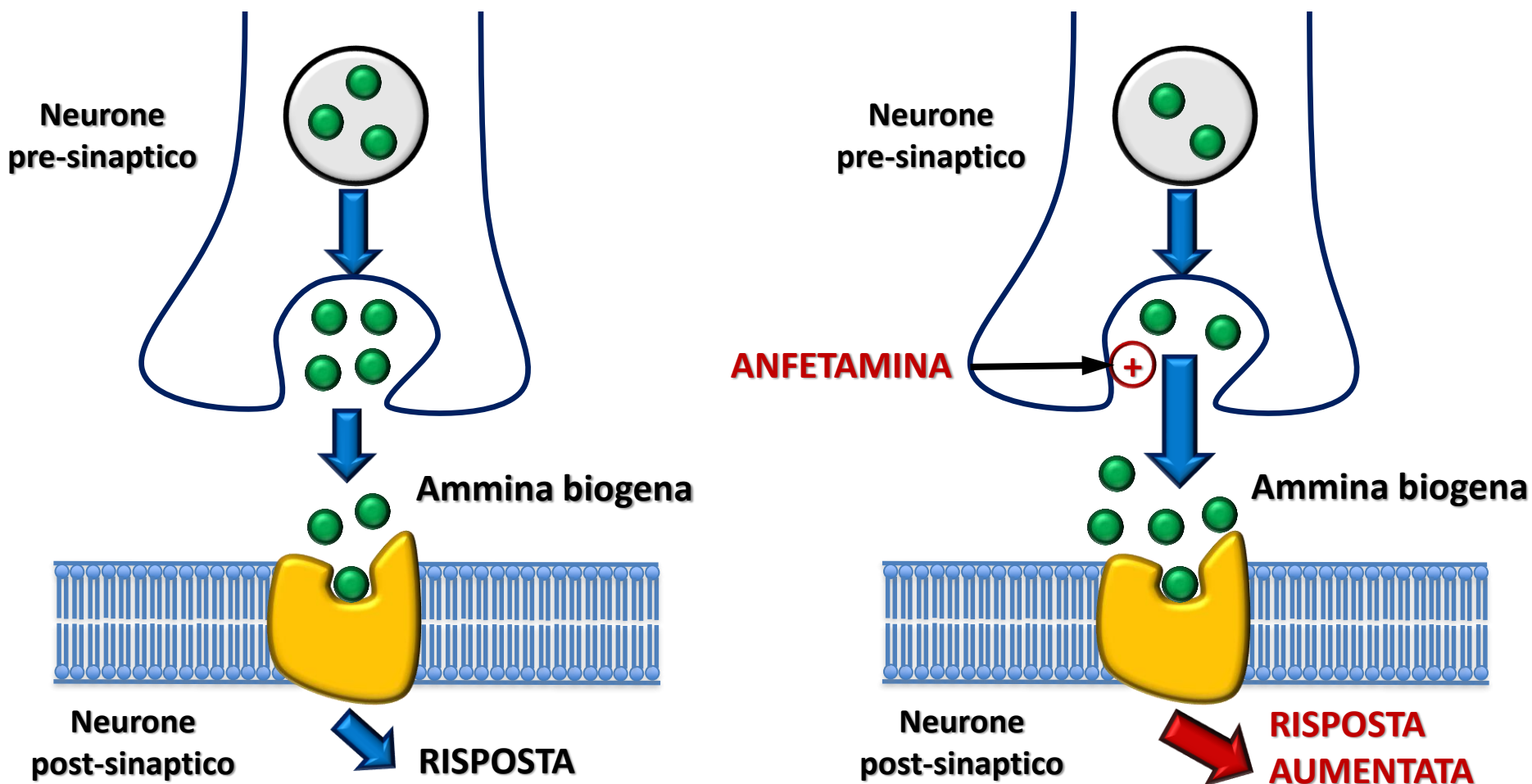
**NET:** trasportatore della noradrenalina

**SERT:** trasportatore della serotonina

# Anfetamine: Meccanismo D'azione

## Agonisti Indiretti

Inibitori competitivi della ricaptazione delle ammine biogene



# Amfetamine: Effetti Farmacologici

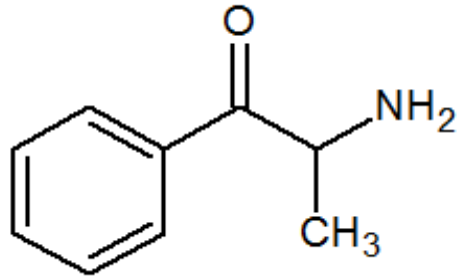
- **Sistema Nervoso Centrale:** aumento stato di allerta, diminuzione della fatica, depressione appetito e insonnia. L'uso prolungato provoca tolleranza e dipendenza psicologica.
- **Sistema Nervoso Simpatico:** forte stimolazione noradrenergica.
- **Controllo dell'Appetito:** riduzione appetito in seguito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

## Effetti Indesiderati

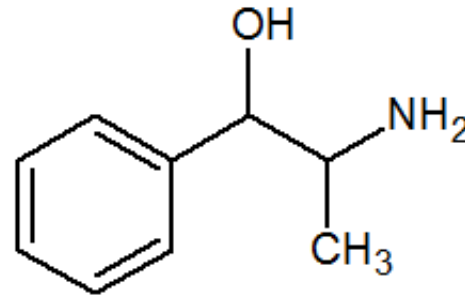
- **Effetti Centrali:** insonnia, irritabilità, debolezza, capogiri, tremori, confusioni, deliri, stati di panico. Tolleranza e dipendenza psichica e fisica.
- **Effetti Cardiovascolari:** palpitazioni, dolore anginoso, aritmie, ipertensione ed eventuale collasso.

# Catinoni: Derivati di origine naturale

**Catinone**



**Catina**

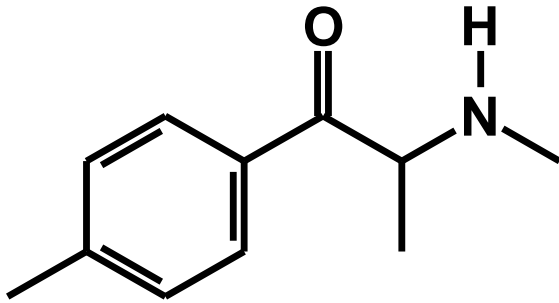


**Estratti dalla pianta della *Khat* (nel corno d'Africa)  
Effetti: eccitante, euforizzante, anoressizzante**

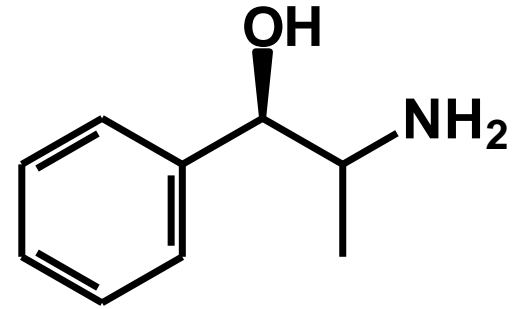




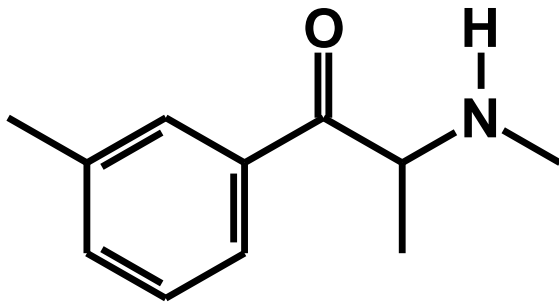
# Amfetamine vs Catinoni



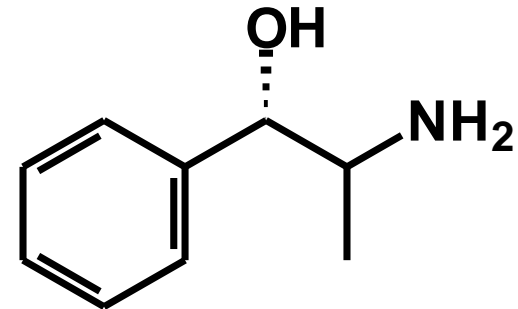
**Mefedrone**  
(4-Metilmetcatinone)



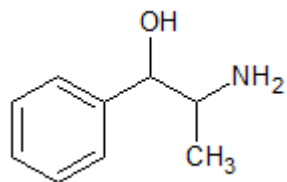
**Fenilpropanolamina**  
(sostanza non illecita)



**3-Metilmetcatinone**

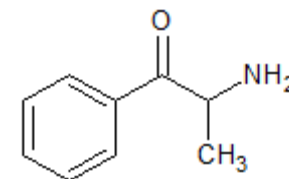


**Catina**  
(sostanza illecita)

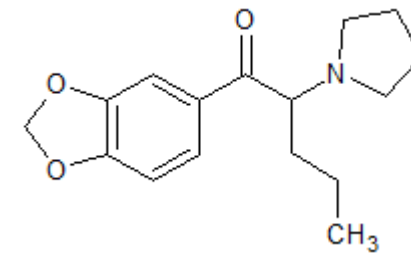
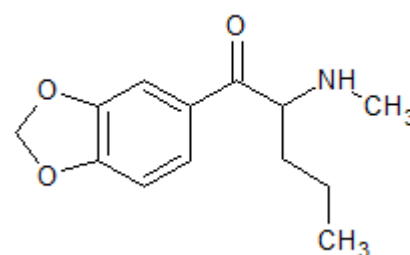
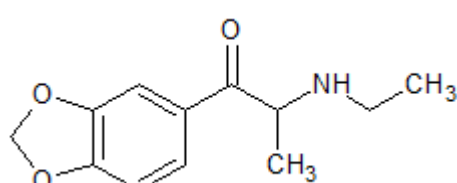
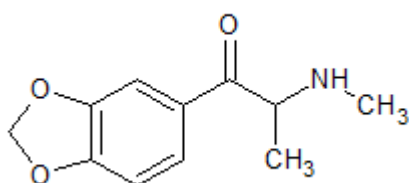
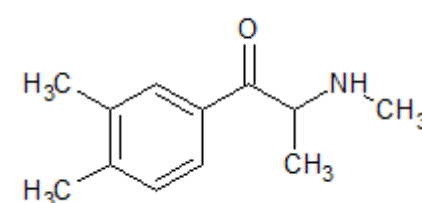
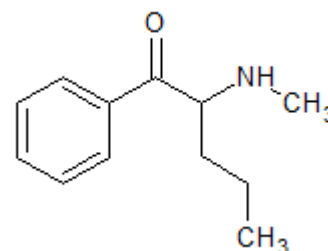
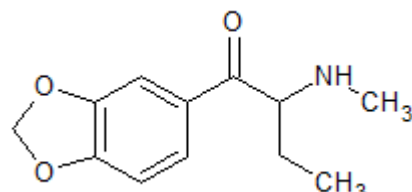
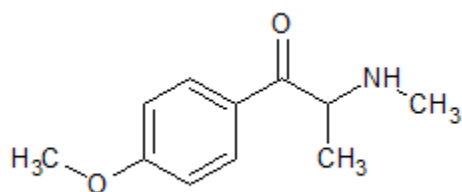
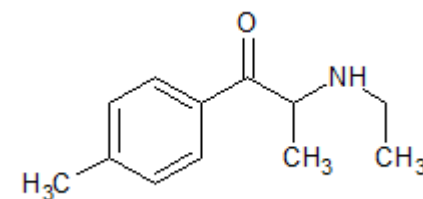
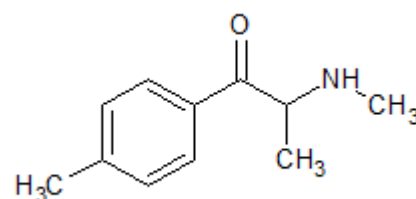
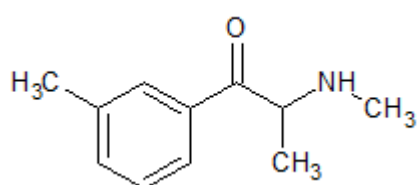
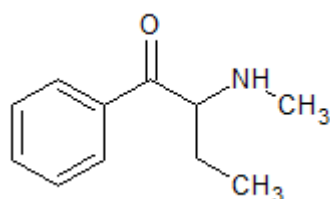
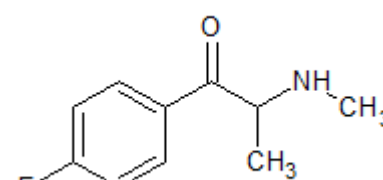
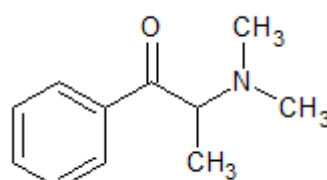
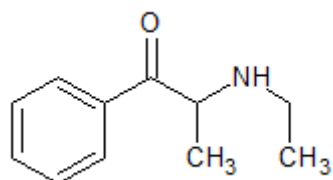
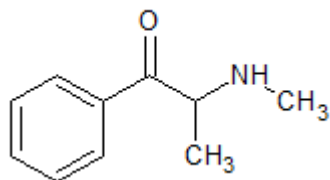


*Catina*

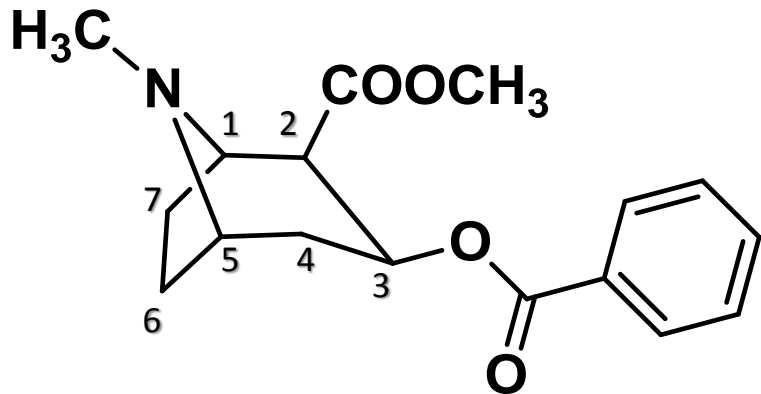
# Catinoni Sintetici



*Catinone*



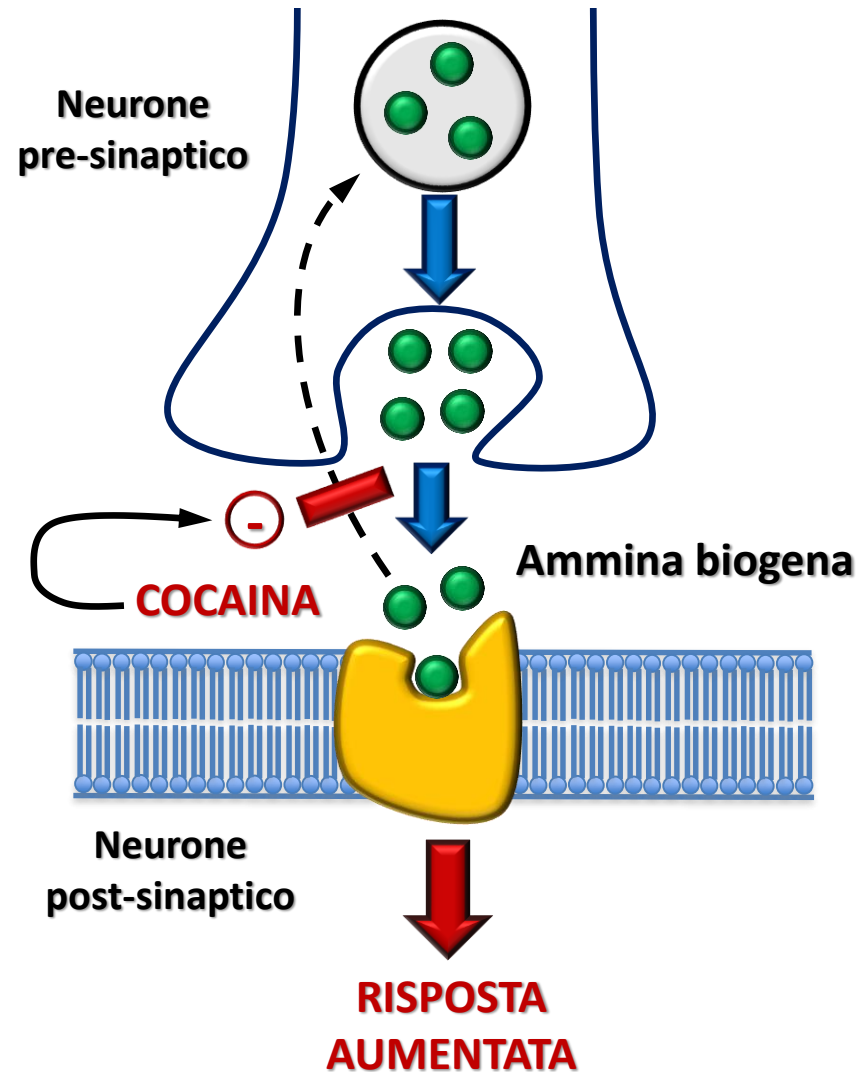
# Stimolanti Psicomotori: Cocaina



*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



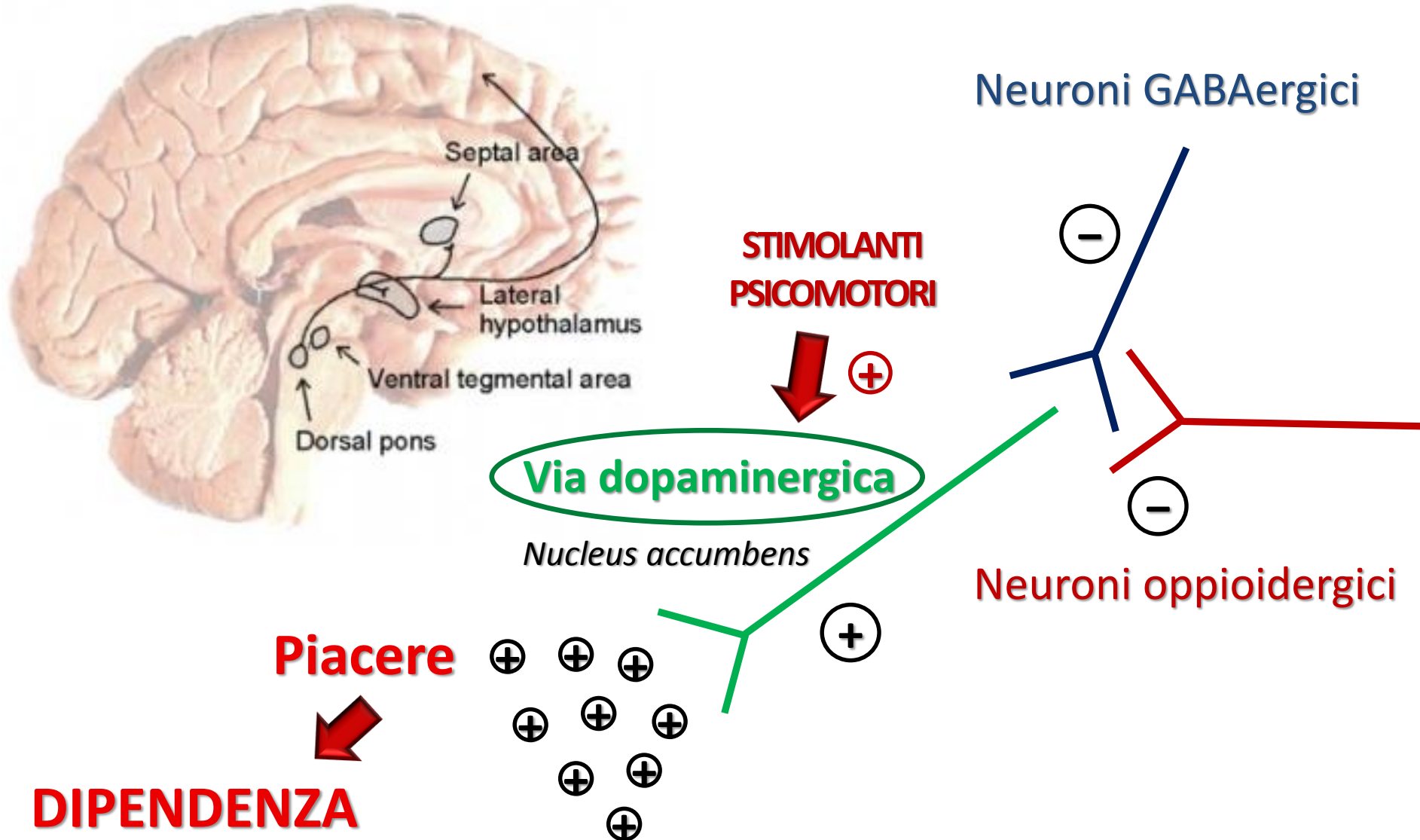
# Stimolanti Psicomotori: Cocaina

## Effetti indesiderati

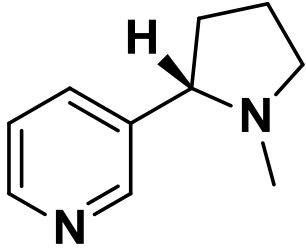
- **Ansia:** può scatenare reazioni ansiose acute, accompagnate da aumento della pressione sanguigna, sudorazione e paranoia.
- **Depressione:** dopo un uso prolungato la sospensione della cocaina è seguita da grave depressione fisica e dell'umore a causa della deplezione delle ammine biogene.
- **Perforazione 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

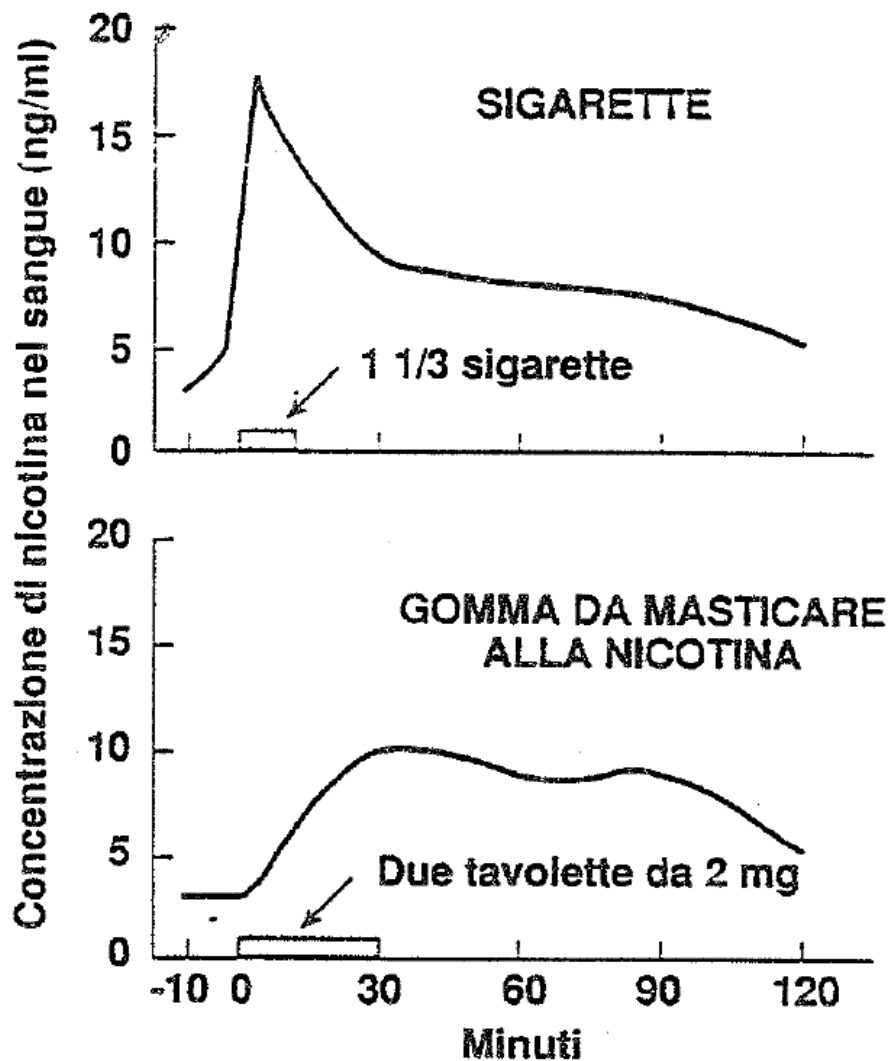
Sottotipi	Localizzazione	Risposta
<p><i>Muscolare</i> (<math>N_M</math>)</p> <p><math>(\alpha_1)_2\beta_1\delta\varepsilon</math> <math>(\alpha_1)_2\beta_1\delta\gamma</math></p>	Giunzione neuromuscolare: post-sinaptico	EPSP, $\uparrow\text{Na}^+$ $\downarrow\text{K}^+$ (contr. muscolo striato)
<p><i>Gangliare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

$\uparrow$  ingresso     $\downarrow$  fuoriuscita



# Stimolanti Psicomotori: Nicotina

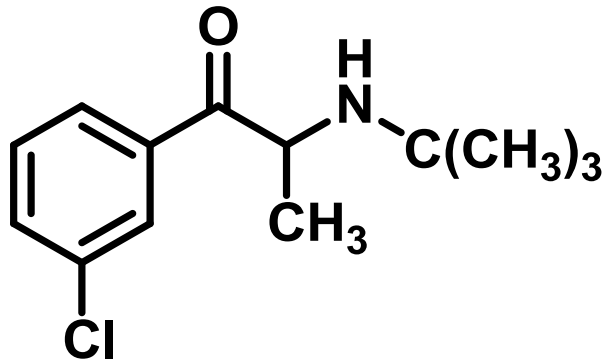
## Fumo di Sigaretta



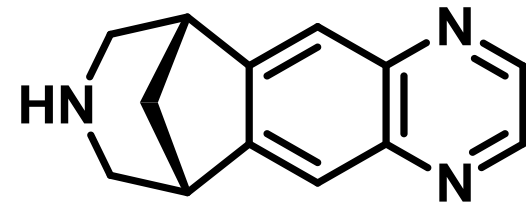
**Sigaretta  
elettronica**

# Stimolanti Psicomotori: Nicotina

## Fumo di Sigaretta



**Bupropione**

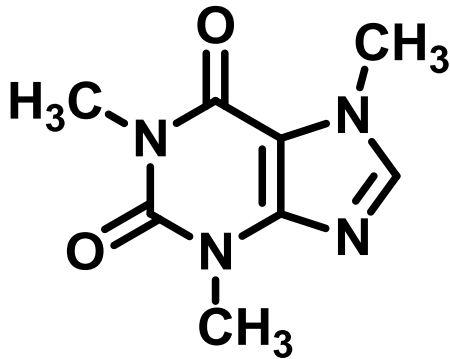


**Vareniclina**  
(*Champix*<sup>®</sup>)

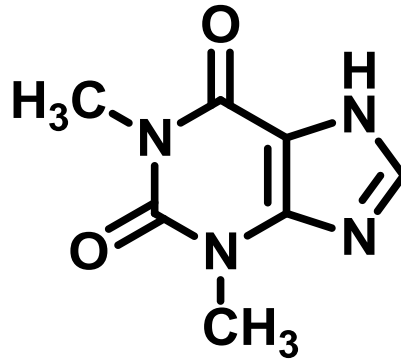
- Inibisce il *re-uptake* di dopamina (DA) nel «circuitto della gratificazione»
- Agonista parziale del recettore nicotino  $\alpha_4\beta_2$  e agonista pieno dei sottotipi nicotini  $\alpha_7$

**Utilizzati nella disassuefazione da nicotina**

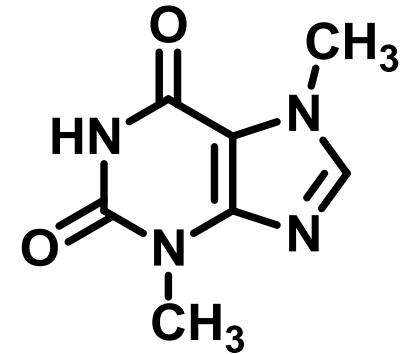
# Stimolanti Psicomotori: Xantine



**Caffeina**



**Teofillina**



**Teobromina**

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



*Coffea Arabica*

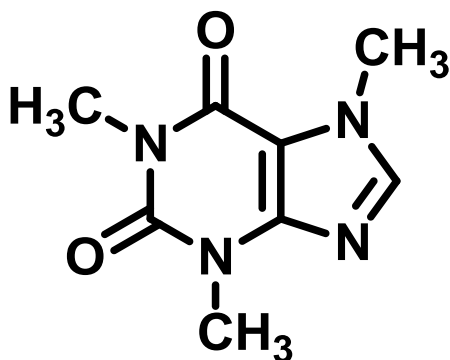


*Camelia sinensis*

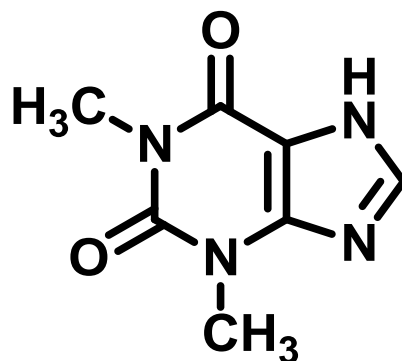


*Theobroma cacao*

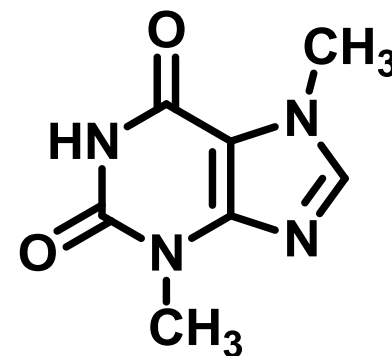
# Stimolanti Psicomotori: Xantine



**Caffeina**



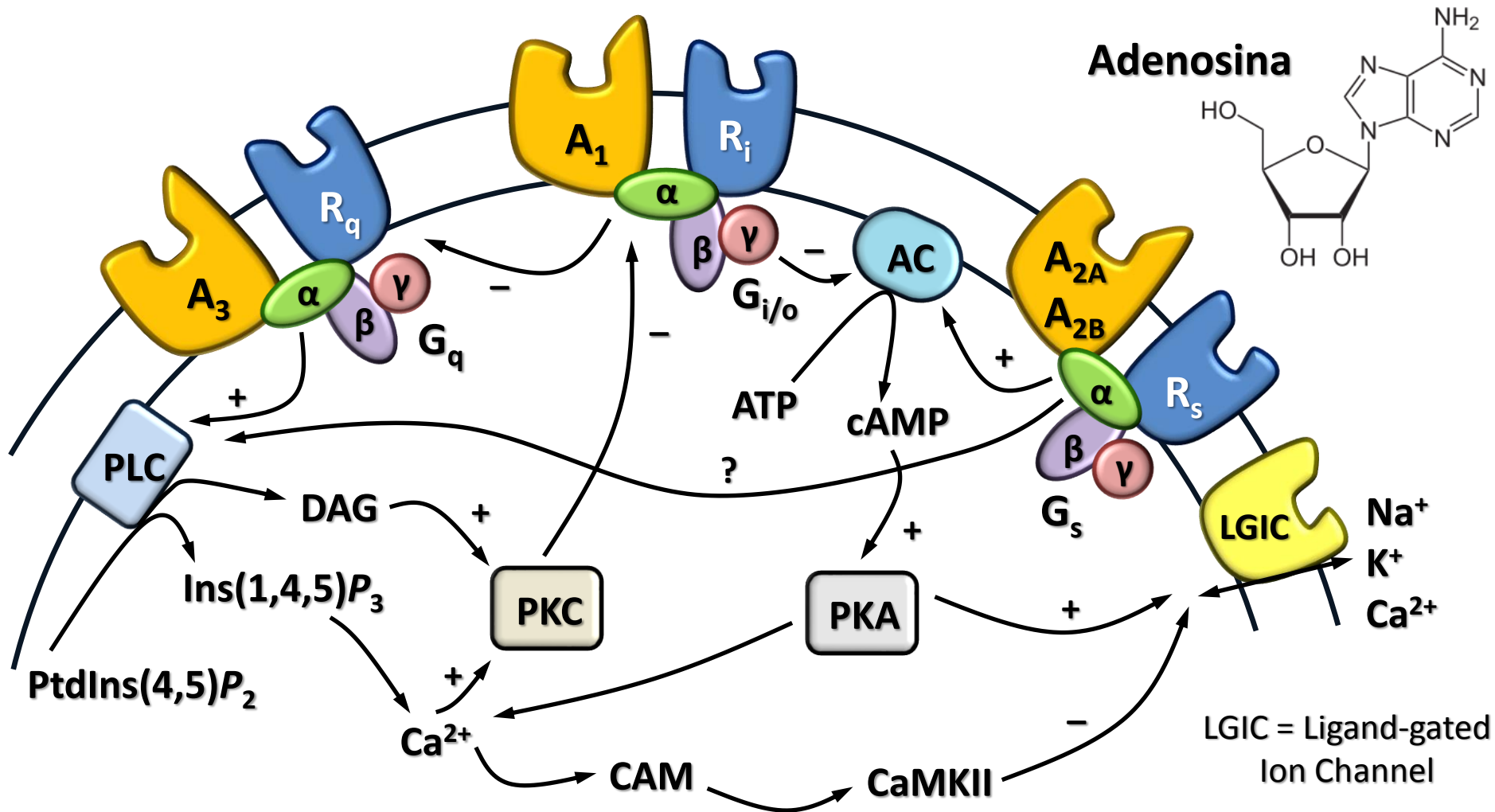
**Teofillina**



**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
<b>A<sub>1</sub></b>	G <sub>i/o</sub> (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cuore</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riduzione frequenza cardiaca</li></ul>
<b>A<sub>2A</sub></b>	G <sub>s</sub> (cAMP ↑)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Coronarie</li><li>• SNC</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vasodilatazione coronarica</li><li>• Riduzione tono dopaminergico SNC</li><li>• Riduzione eccitabilità neuronale SNC</li></ul>
<b>A<sub>2B</sub></b>	G <sub>s</sub> (cAMP ↑)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Apparato respiratorio</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Broncospasmo</li></ul>
<b>A<sub>3</sub></b>	G <sub>i/o</sub> (cAMP ↓)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cuore</li><li>• Muscolatura liscia</li><li>• Neutrofili</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Effetto inotropo negativo</li><li>• Contrazione muscolo liscio</li><li>• Inibizione della degranolazione dei neutrofili</li></ul>

# Xantine: Effetti Farmacologici

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

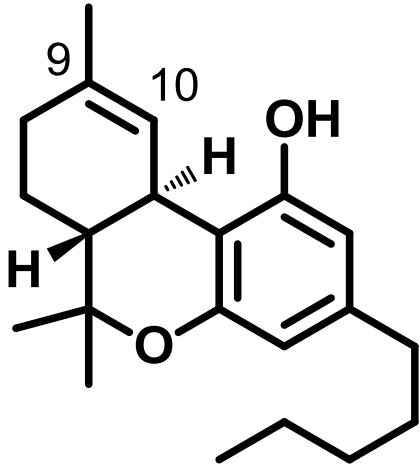
**CANNABINOIDI**

**DERIVATI**

**INDOLAMMINICI**

**FENETILAMMINE**

# Cannabinoidi



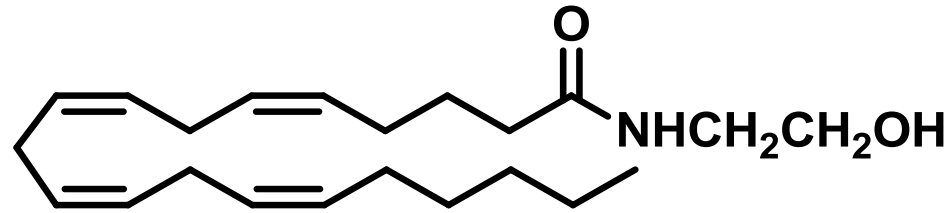
*Cannabis sativa*

**Δ<sup>9</sup>-Tetraidrocannabinolo**

**Δ<sup>9</sup>-THC**



- Principio attivo della *Cannabis sativa*
- Si lega ai recettori **CB<sub>1</sub>** e **CB<sub>2</sub>** dei cannabinoidi provocando una sensazione di piacere



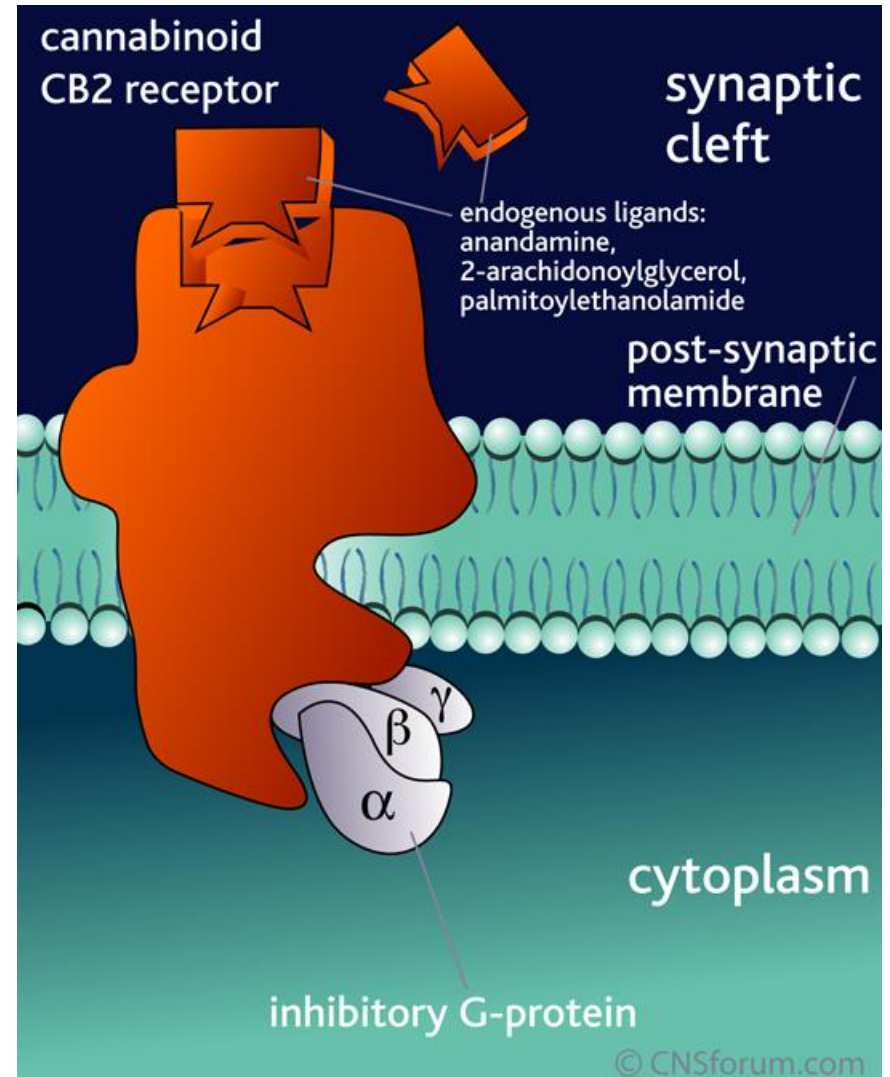
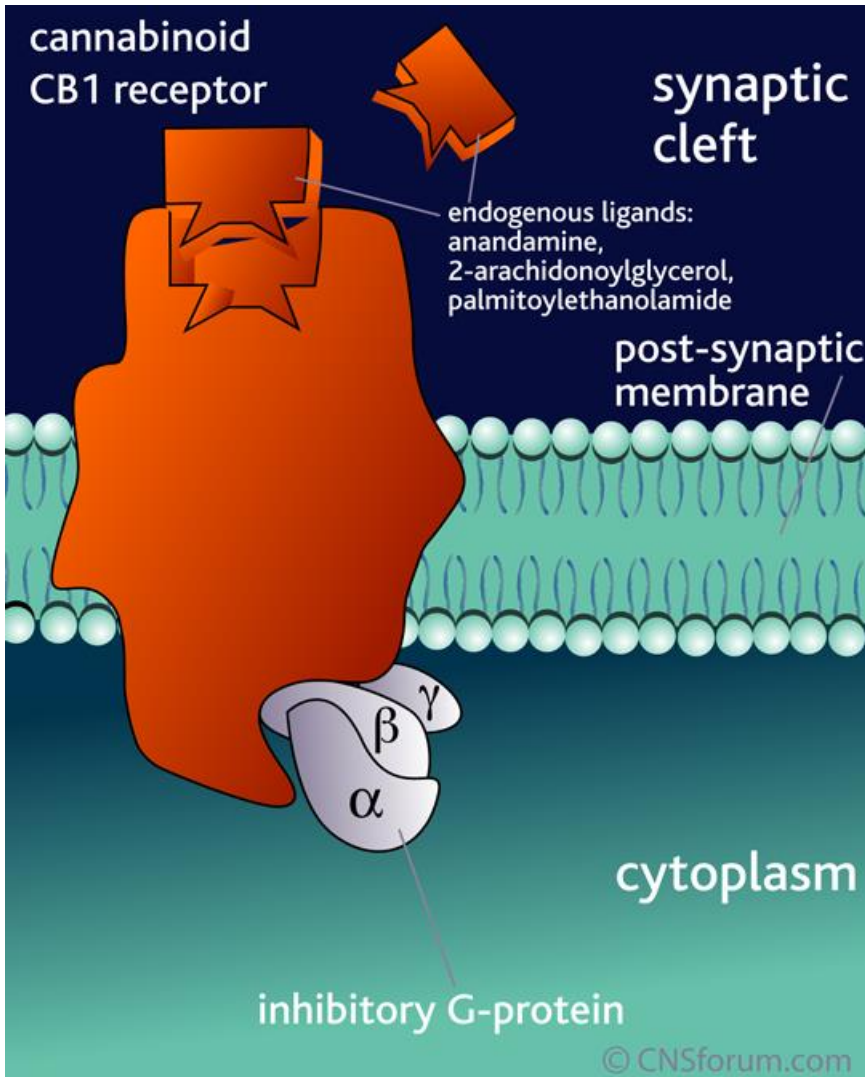
**Anandamide**



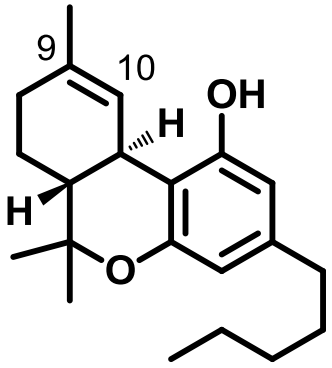
- Sostanze endogena, formata a partire dai fosfolipidi di membrana
- Agonista diretto dei recettori dei cannabinoidi **CB<sub>1</sub>** e **CB<sub>2</sub>**

# Cannabinoidi

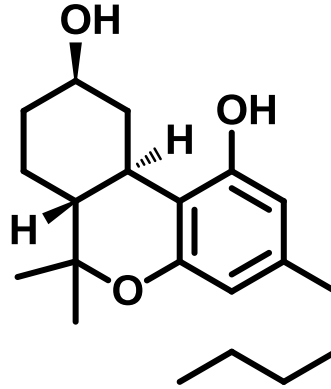
## Recettori CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>



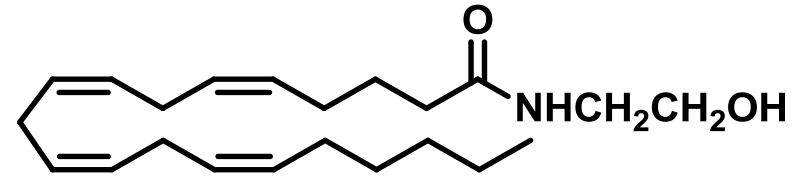
# Cannabinoidi: similarità strutturali



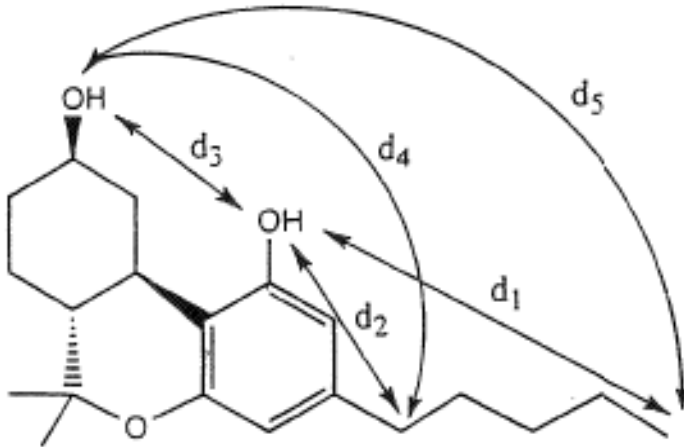
$\Delta^9$ -Tetraidrocannabinolo  
THC



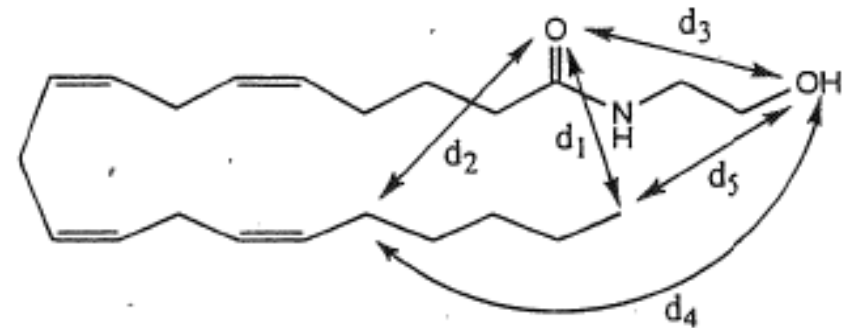
9-nor-9 $\beta$ -OH-esaidro-cannabinolo  
HHC



Anandamide



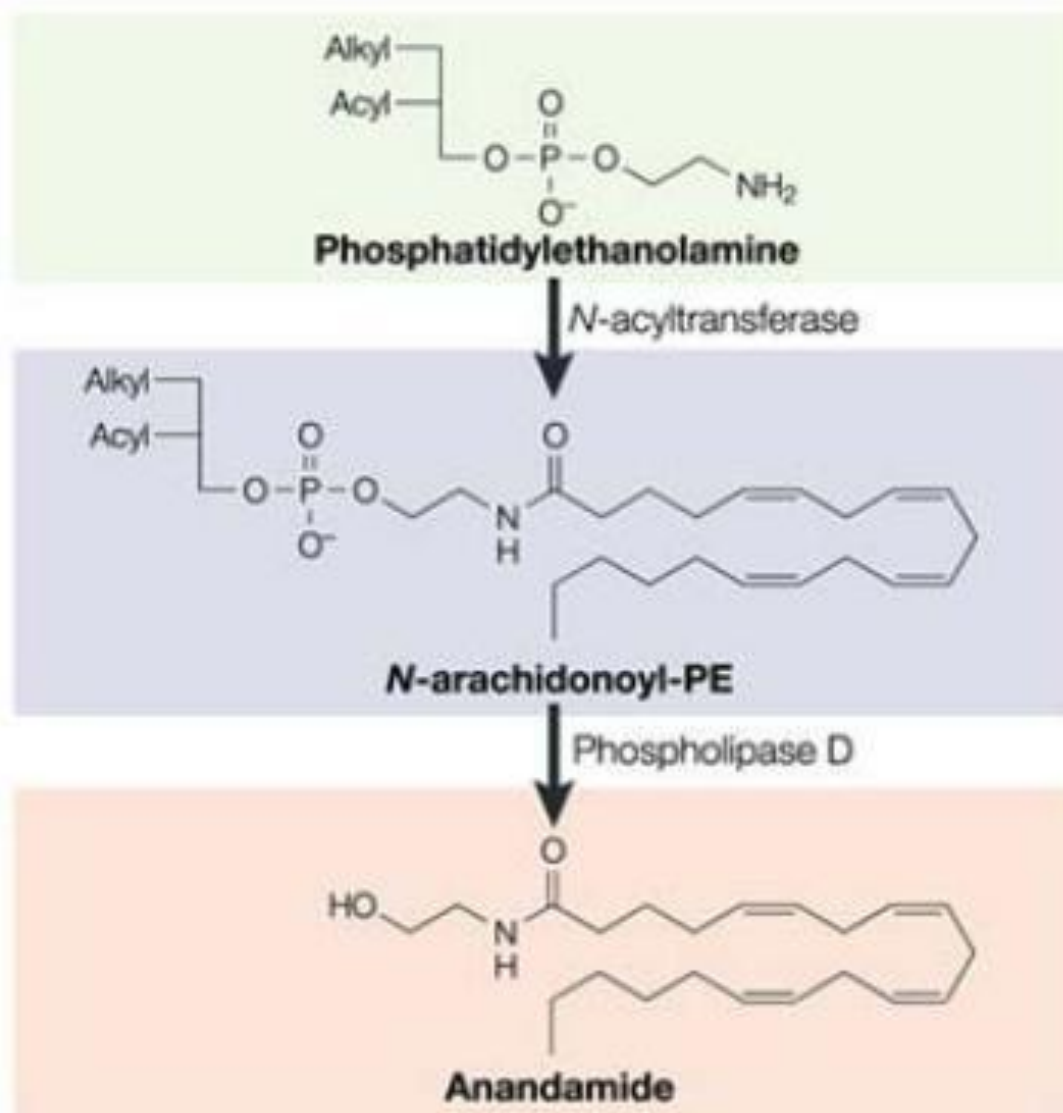
9-nor-9 $\beta$ -OH-esaidro-cannabinolo  
HHC



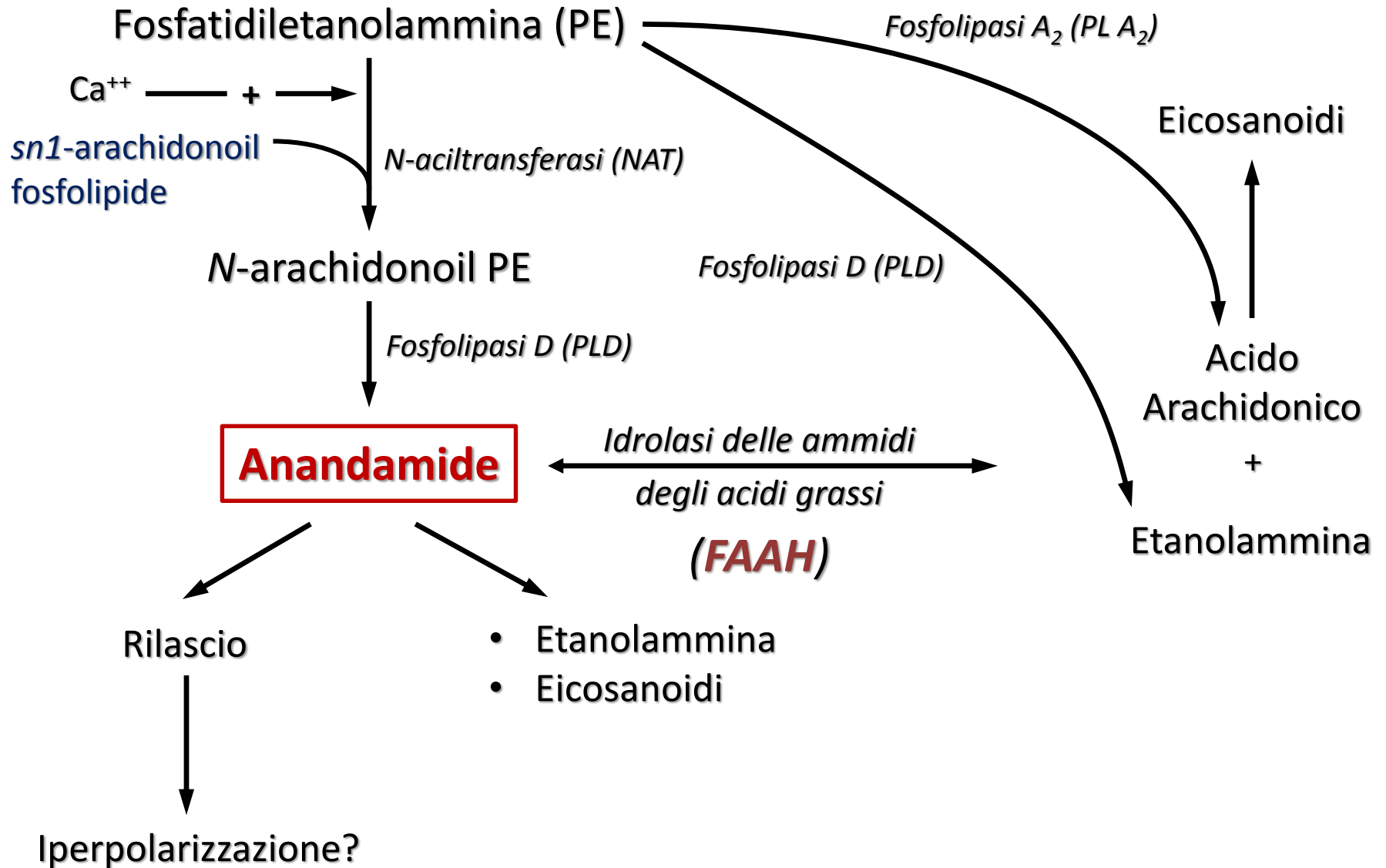
Anandamide



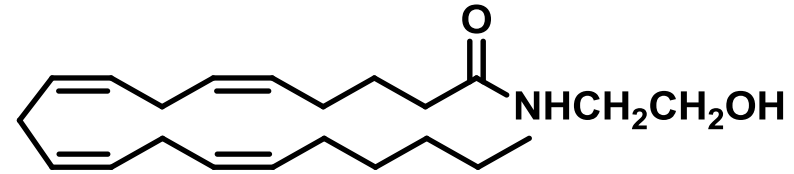
# Endocannabinoidi: Sintesi e Metabolismo



# Endocannabinoidi: Sintesi e Metabolismo

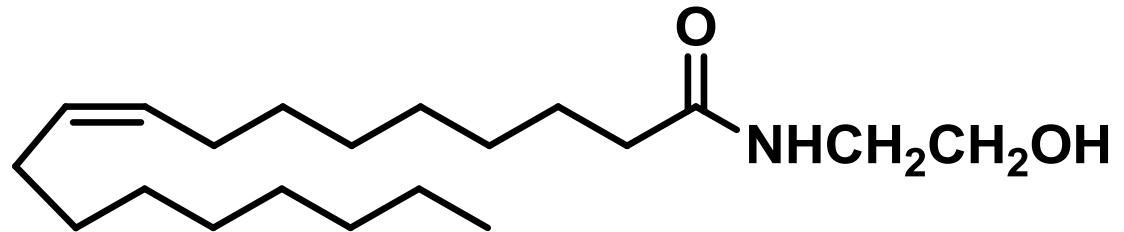


# Cioccolata & Piacere...



Anandamide

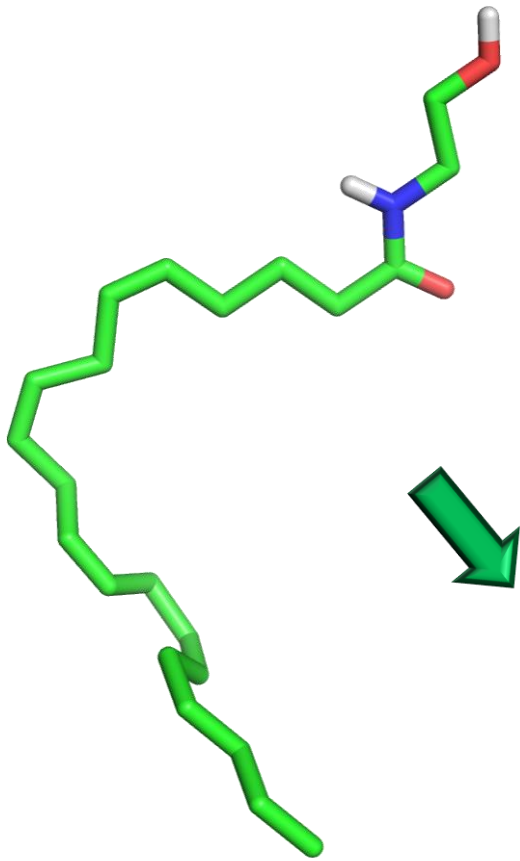
Etanolammide  
dell'acido oleico



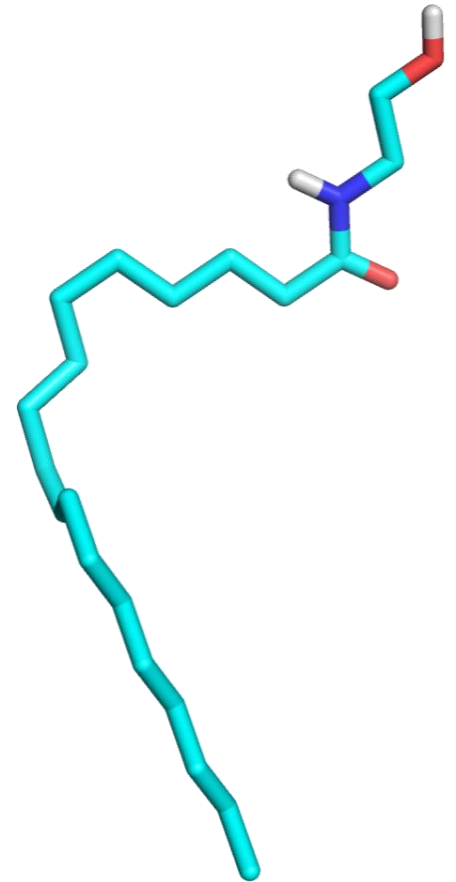
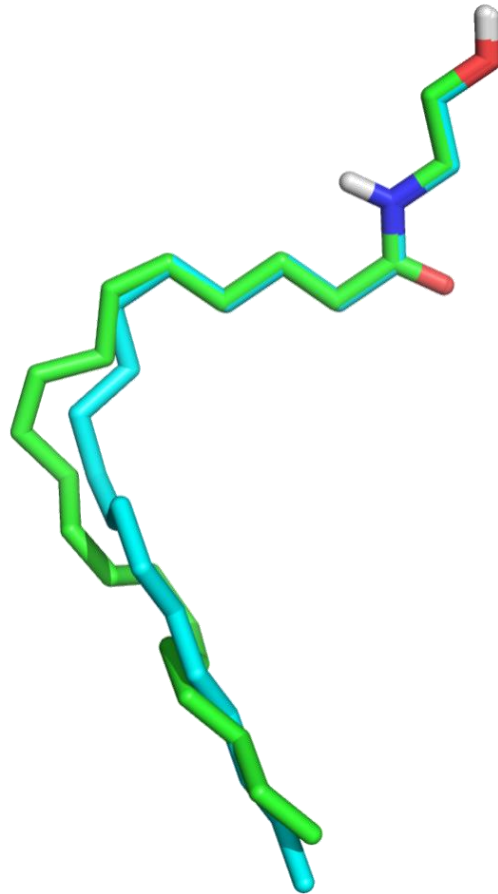
- Composto contenuto nella cioccolata (fondente)
- Agisce come inibitore competitivo dell'enzima che idrolizza la Anandamide (FAAH) → **agonista indiretto** dei recettori **CB<sub>1</sub>** e **CB<sub>2</sub>**

***Mangiare Cioccolata dà un intensa sensazione di piacere!!***

# Cioccolata & Piacere...

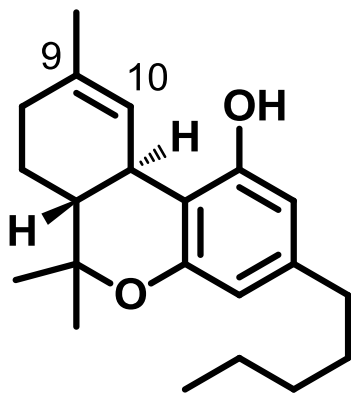


Anandamide

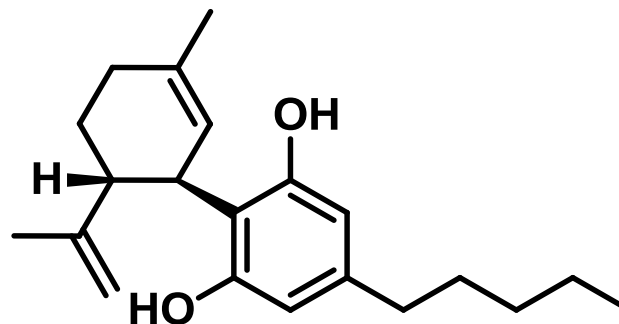


Etanolammide  
dell'acido oleico

# Cannabinoidi



**Δ<sup>9</sup>-Tetraidrocannabinolo**  
**THC**



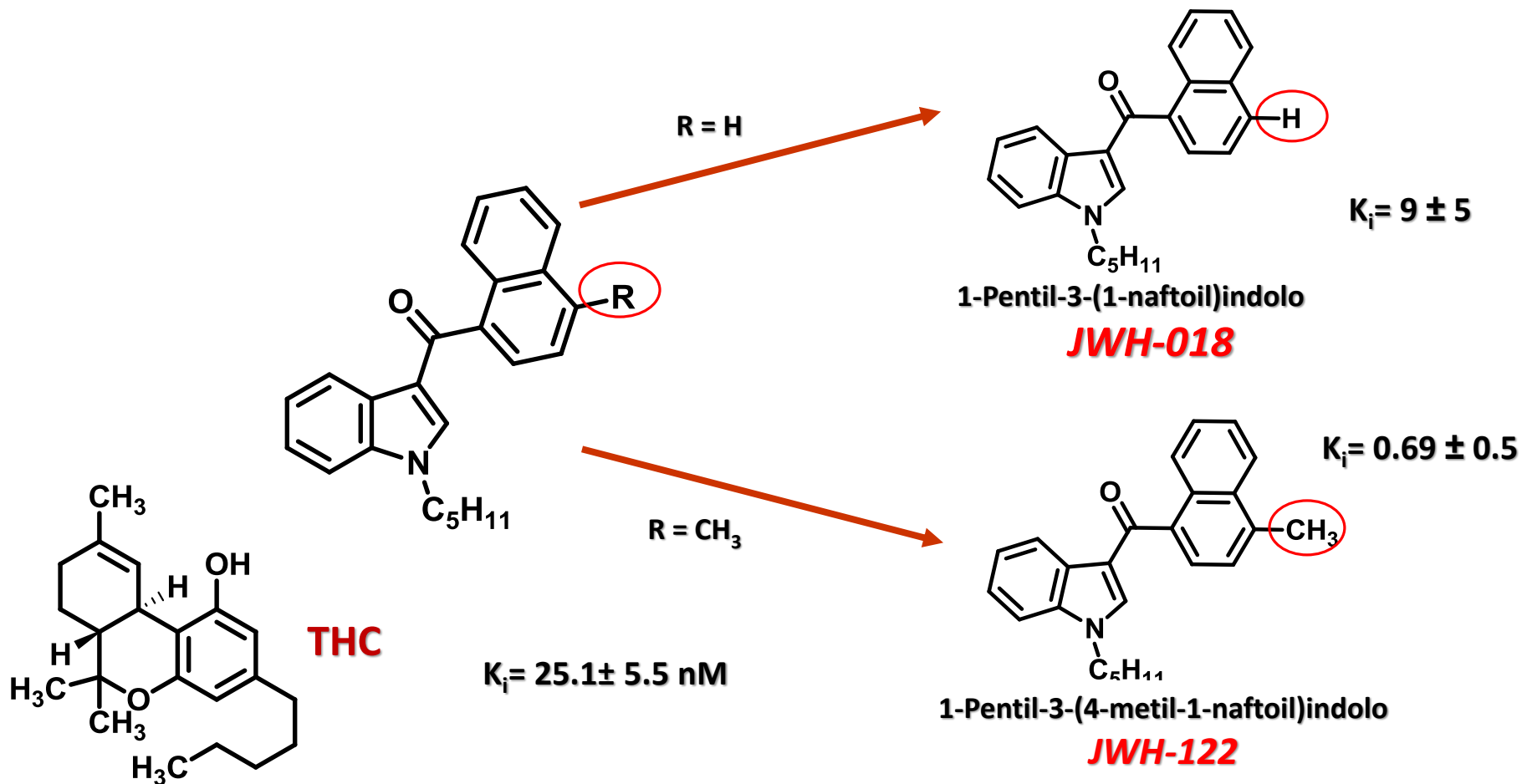
**Cannabidiolo**  
**CBD**

## **SATIVEX<sup>®</sup>**

- Formulazione a base di **Δ<sup>9</sup>-Tetraidrocannabinolo (THC)** e **cannabidiolo (CBD)**
- Il **CBD**:
  - è antagonista indiretto dei recettori dei cannabinoidi GPR55 e modulatore allosterico dei recettori oppioidi  $\mu$  e  $\delta$
  - 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

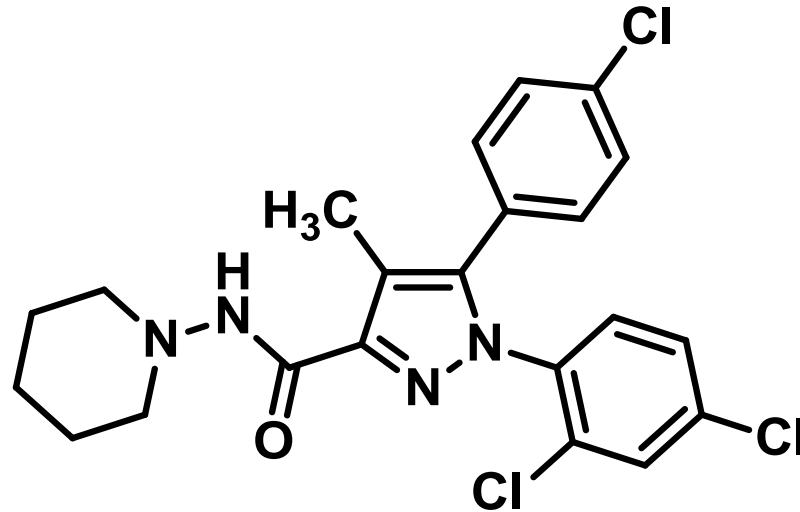
**JWH-122** [1-pentil-3(4-metil-1-naftoil)indolo] è un **derivato metilato** in posizione 4 sull'anello naftilico



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



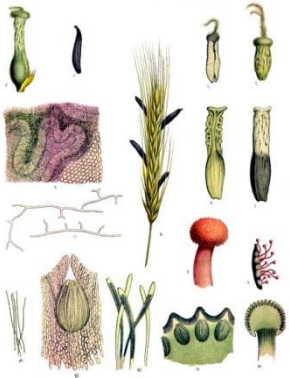
# Cannabinoidi: Antagonisti Recettoriali



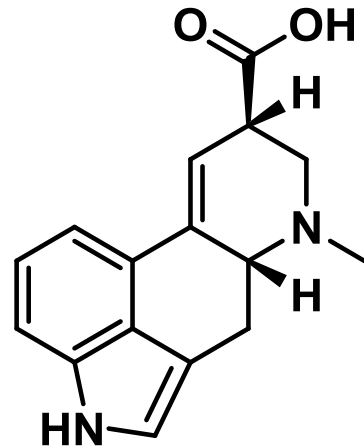
**Rimonabant**

- **Agonista inverso selettivo** dei recettori **CB<sub>1</sub>**
- 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

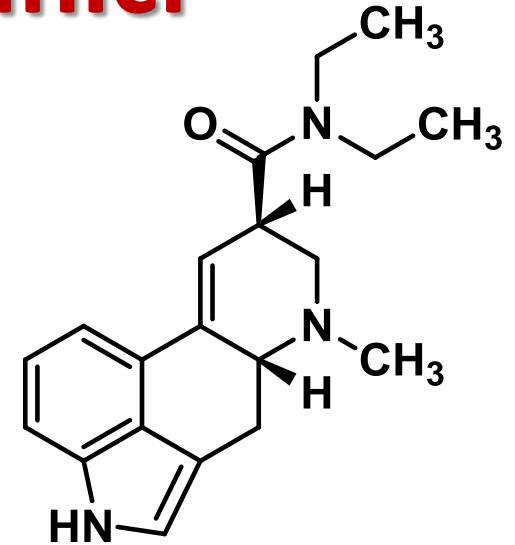
# Derivati Indolamminici



*Claviceps purpurea*

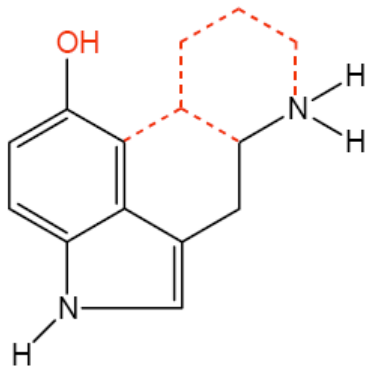


**Acido Lisergico**

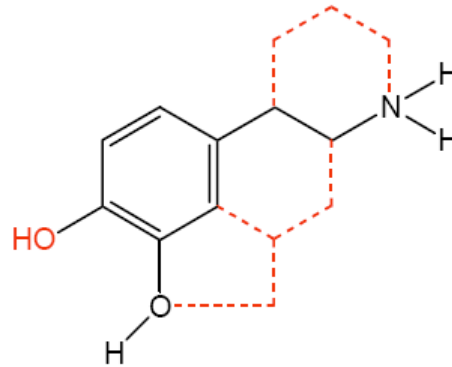


**Diethylamide dell'Acido Lisergico (LSD)**

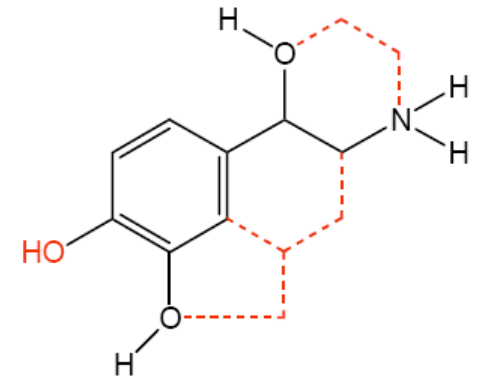
## Correlazione strutturale con le ammine biogene



**Serotonina**



**Dopamina**



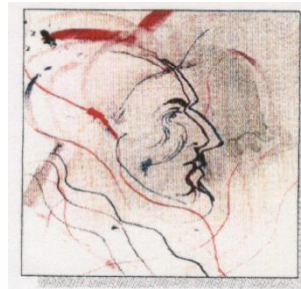
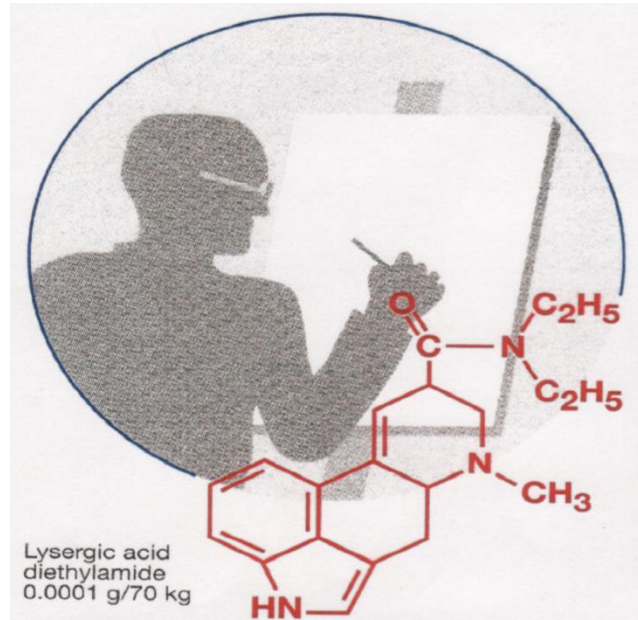
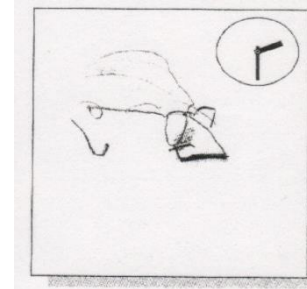
**Noradrenalina**

# 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



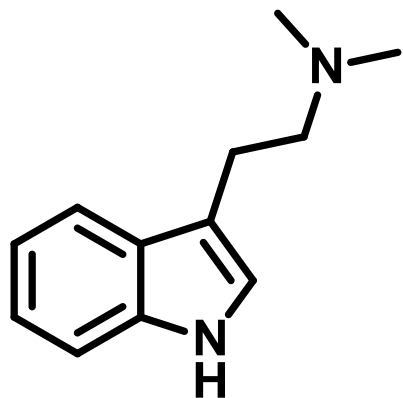
# Esperienza Psichedelica Indotta da LSD





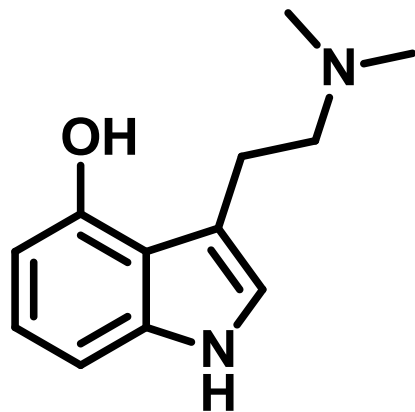
# Derivati Indolamminici

Azione serotoninergica centrale



**DMT**

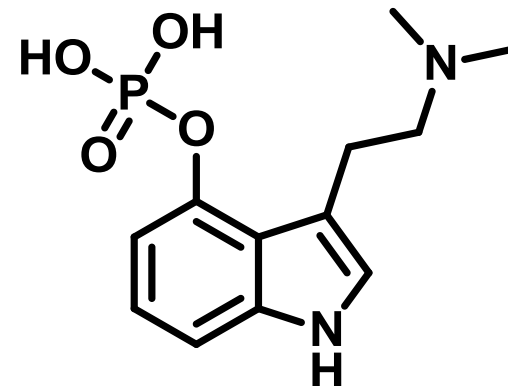
dimetiltriptamina



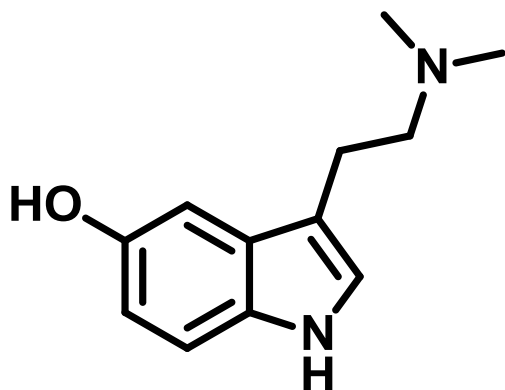
**Psilocina**



*Psilocybe cyanescens*



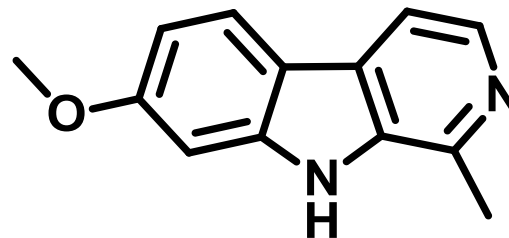
**Psilocibina**



**Bufotenina**



*Anadenanthera peregrina*



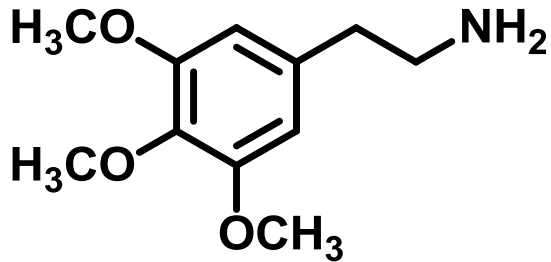
**Armina**



*Peganum harmala*

# Fenetilammine

## Derivati di origine naturale



**Mescalina**

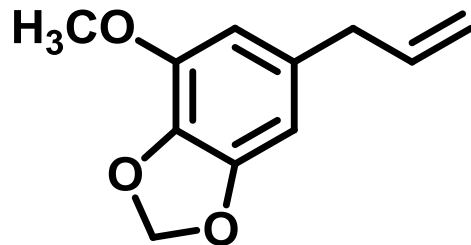


*Lophophora williamsii*  
**Peyote**

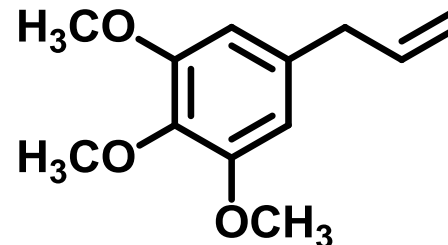
«**Superagonisti  
Adrenergici**»



*Portenschlagiella  
ramosissima*  
**Finocchiella di  
Lucania**



**Miristicina**



**Elemicina**



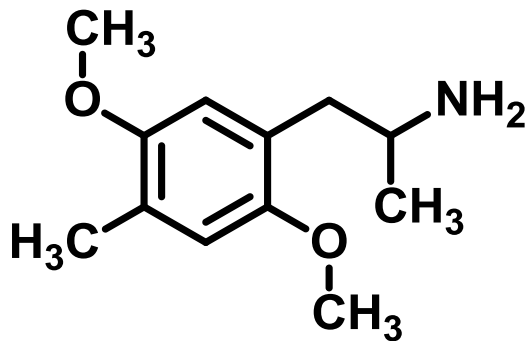
*Myristica fragrans*  
**Noce Moscata**

Trasformate nelle rispettive ammine bioattive  
per addizione di  $\text{NH}_3$  al doppio legame

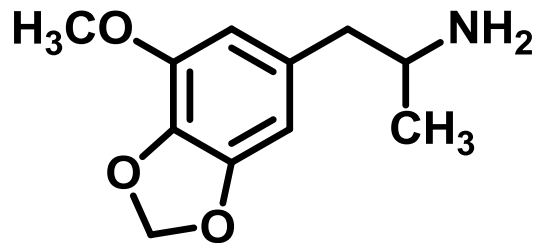


# Fenetilammine

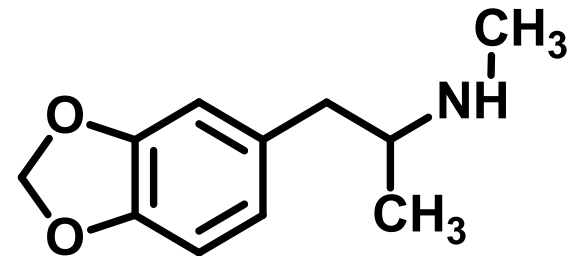
## Derivati Semisintetici



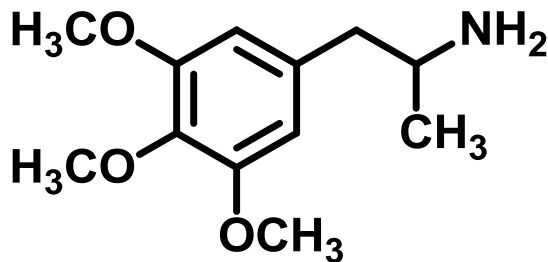
**DOM (STP)**



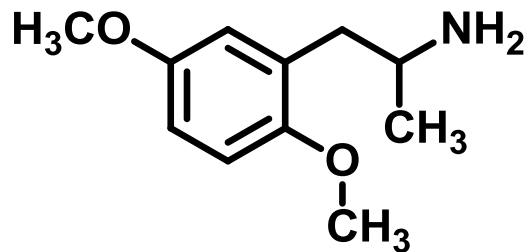
**MDMA**



**MDMA «ecstasy»**



**TMA**

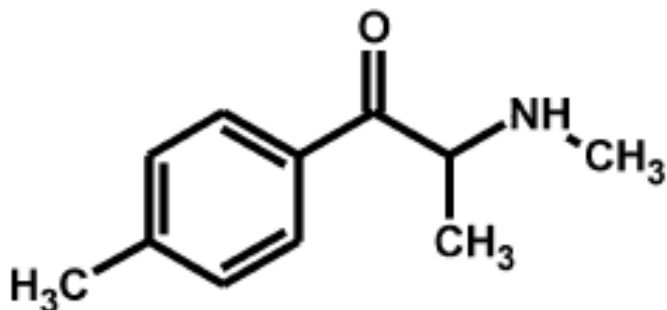


**DMA**

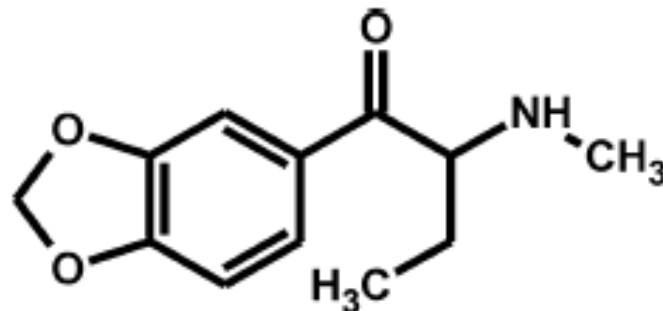
**«Superagonisti  
Adrenergici»**

# Fenetilammine

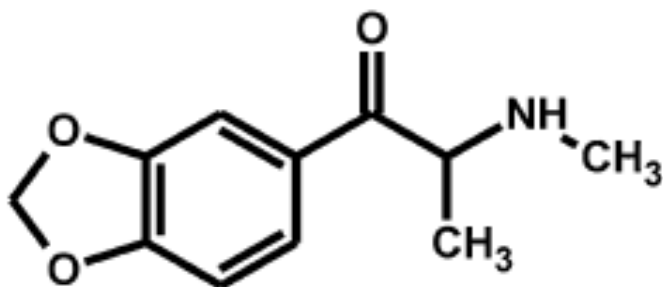
## Derivati Semisintetici



Mephedrone

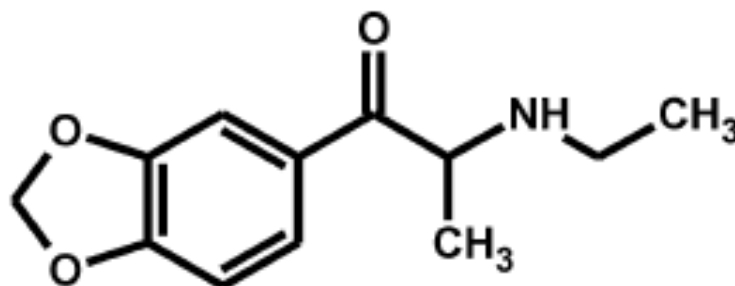


bk-MBDB



bk-MDMA

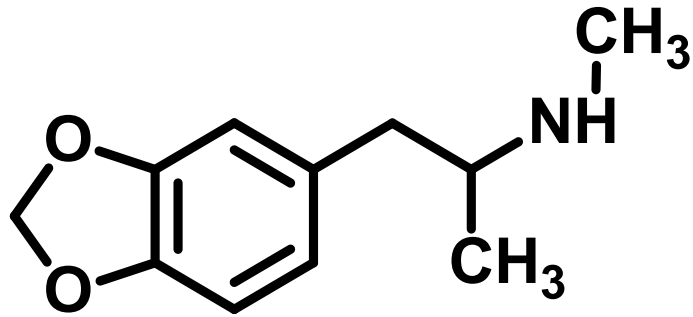
**Metilone**



bk-MDEA

**Etilone**

# Fenetilammine



**MDMA «ecstasy»**



# Fenetilammine

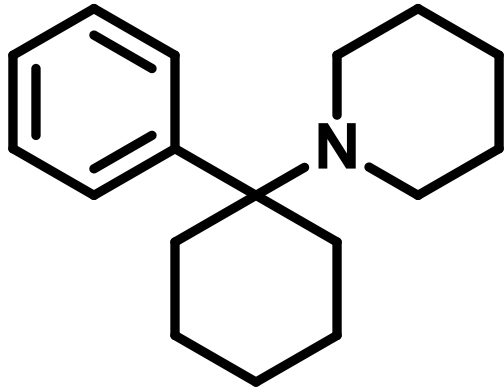
## Meccanismo d'azione

- 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)



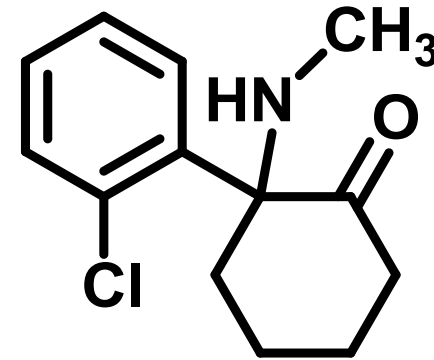
- Inversione della direzione del trasporto delle monoamine, che quindi vengono prelevate dal citosol e immesse nel vallo sinaptico

# 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  $\mu$**  degli **oppioidi** e **recettori sigma**
- Non modificando la neurotrasmissione della serotonina
- Agiscono sui «recettori **PCP**», recentemente identificati

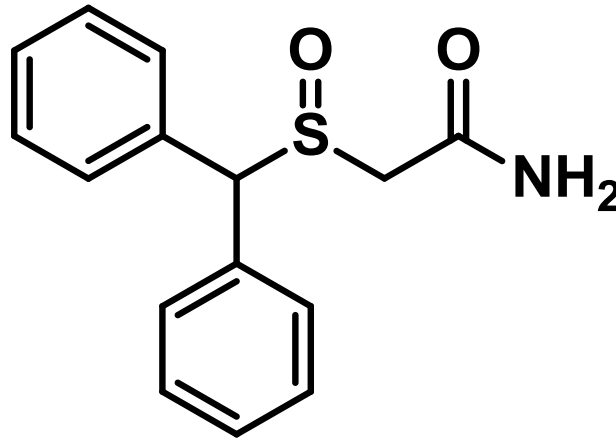


# Ketamina





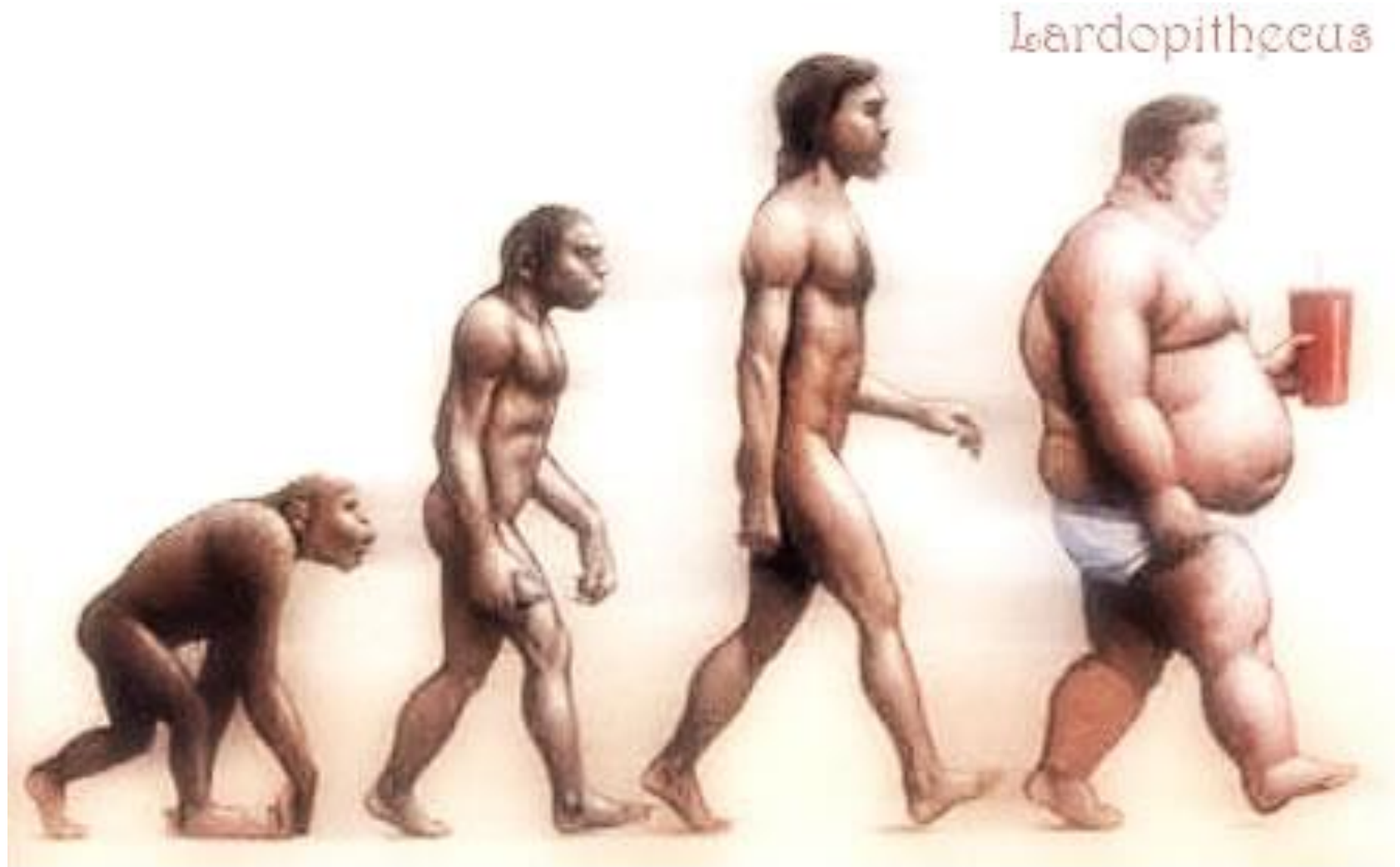
# Sostanze Dopaminergiche



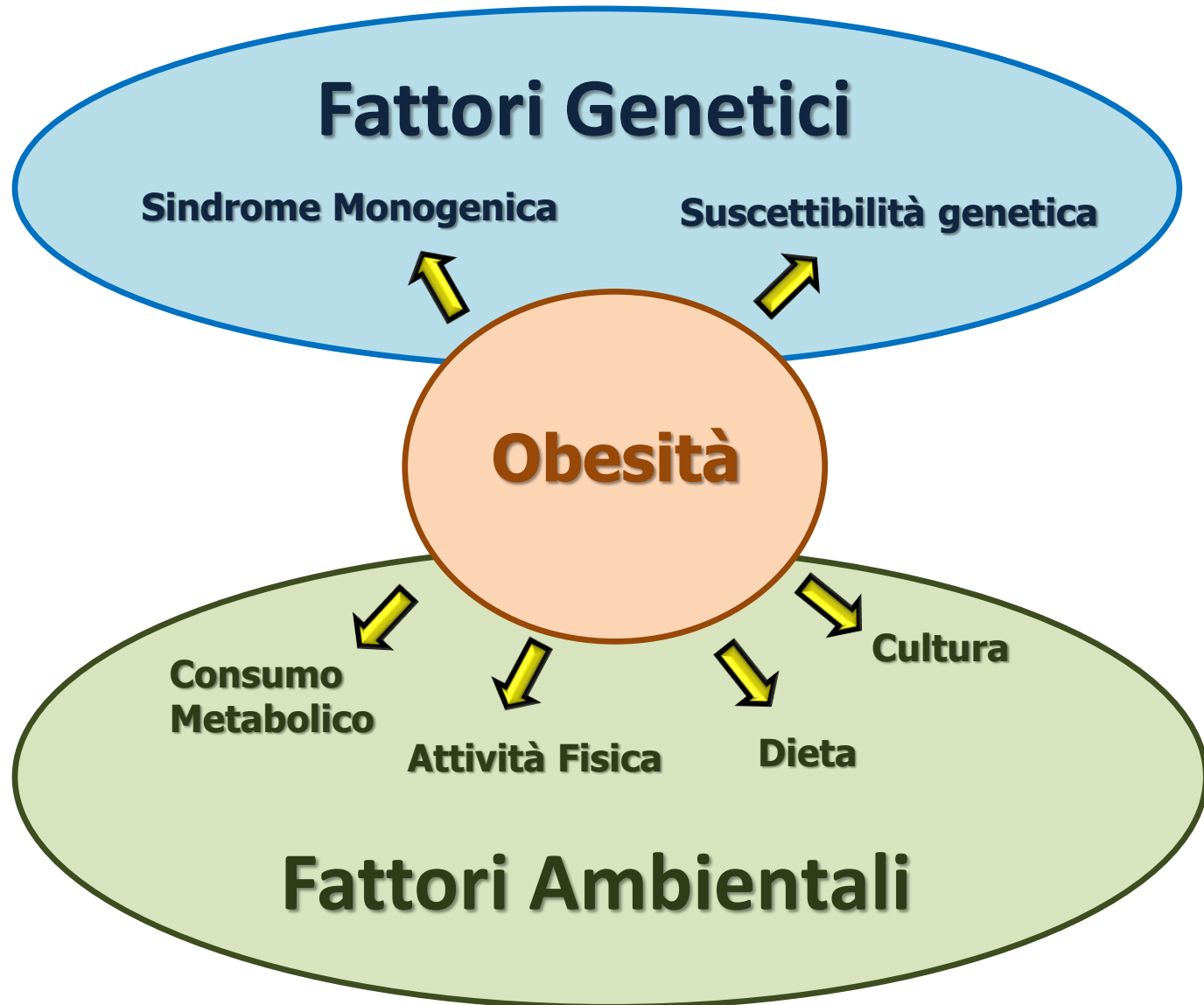
**Modafinil**

- 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



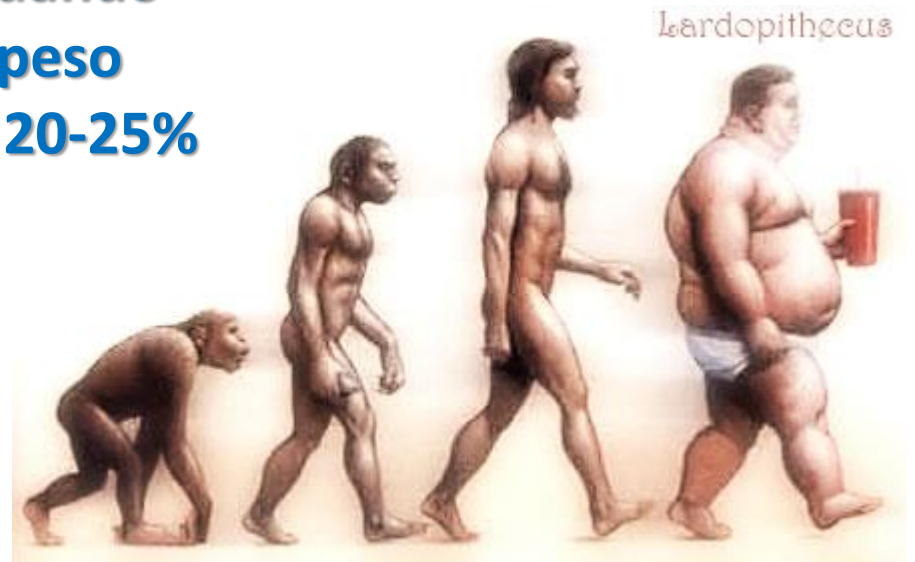
# Fattori che influenzano lo sviluppo dell'Obesità



# Fattori Genetici

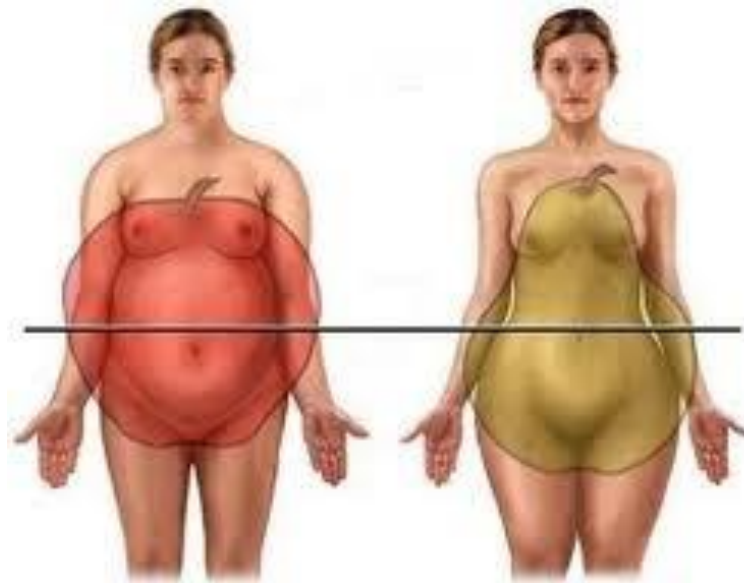
- **Alterazione dei meccanismi di controllo della fame e della sazietà**
- **Disfunzione dei meccanismi che regolano la spesa energetica**

**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/m<sup>2</sup>)

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

<b>&lt; 18.5</b>	<b>= Sottopeso</b>
<b>18.5 - 24.9</b>	<b>= Normopeso</b>
<b>25.0 - 29.9</b>	<b>= Sovrappeso</b>
<b>30.0 - 34.9</b>	<b>= Obesità classe I</b>
<b>35.0 - 39.9</b>	<b>= Obesità classe II</b>
<b>≥ 40</b>	<b>= Obesità classe III</b>

# La Circonferenza in Vita



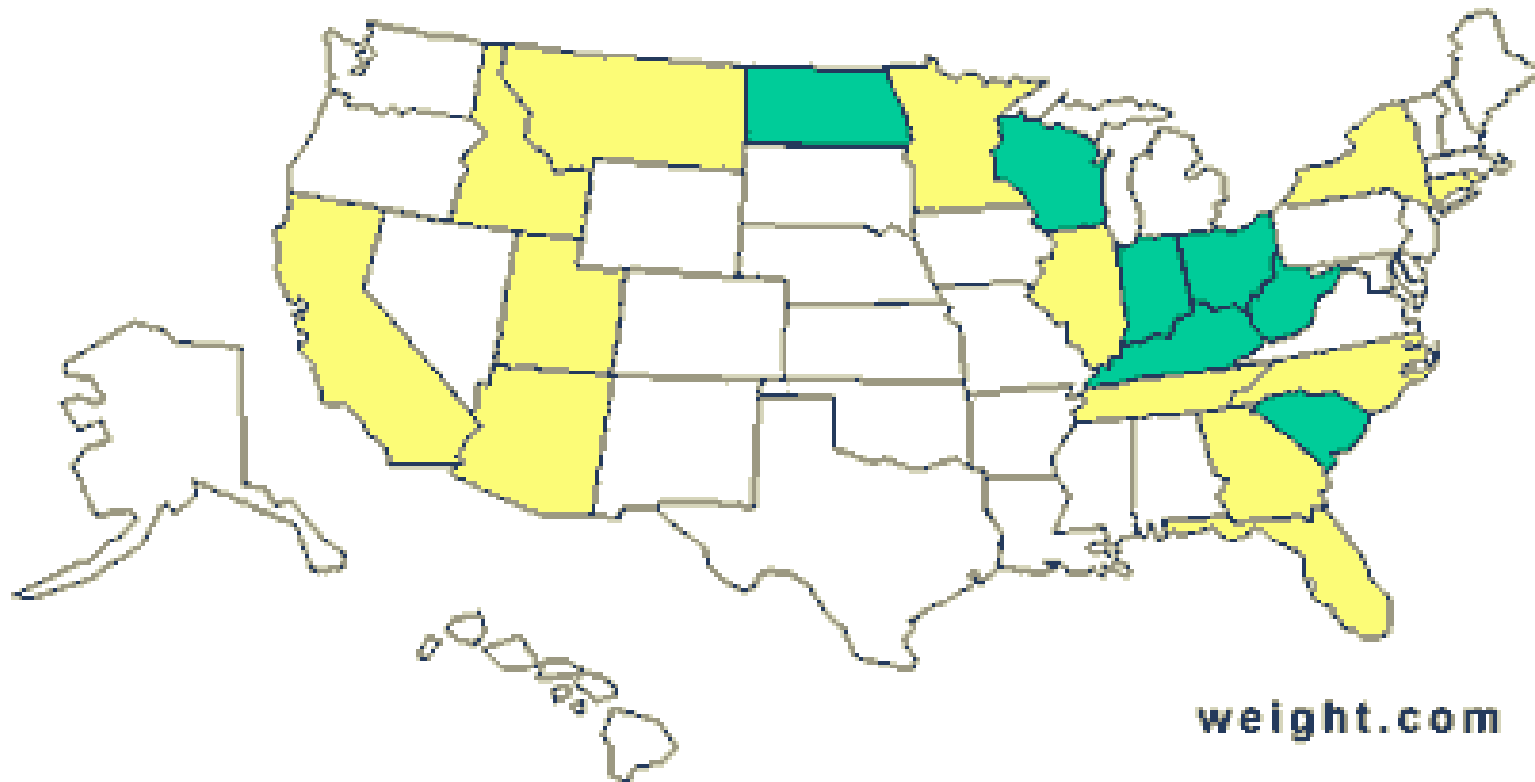
Il giro vita si misura con un comune metro a nastro flessibile posto orizzontalmente a metà strada tra la cresta iliaca e il bordo inferiore della gabbia toracica

**Donna > 88 cm = Aumento rischio**

**Uomo > 102 cm = Aumento rischio**

# Problema obesità negli USA

1985

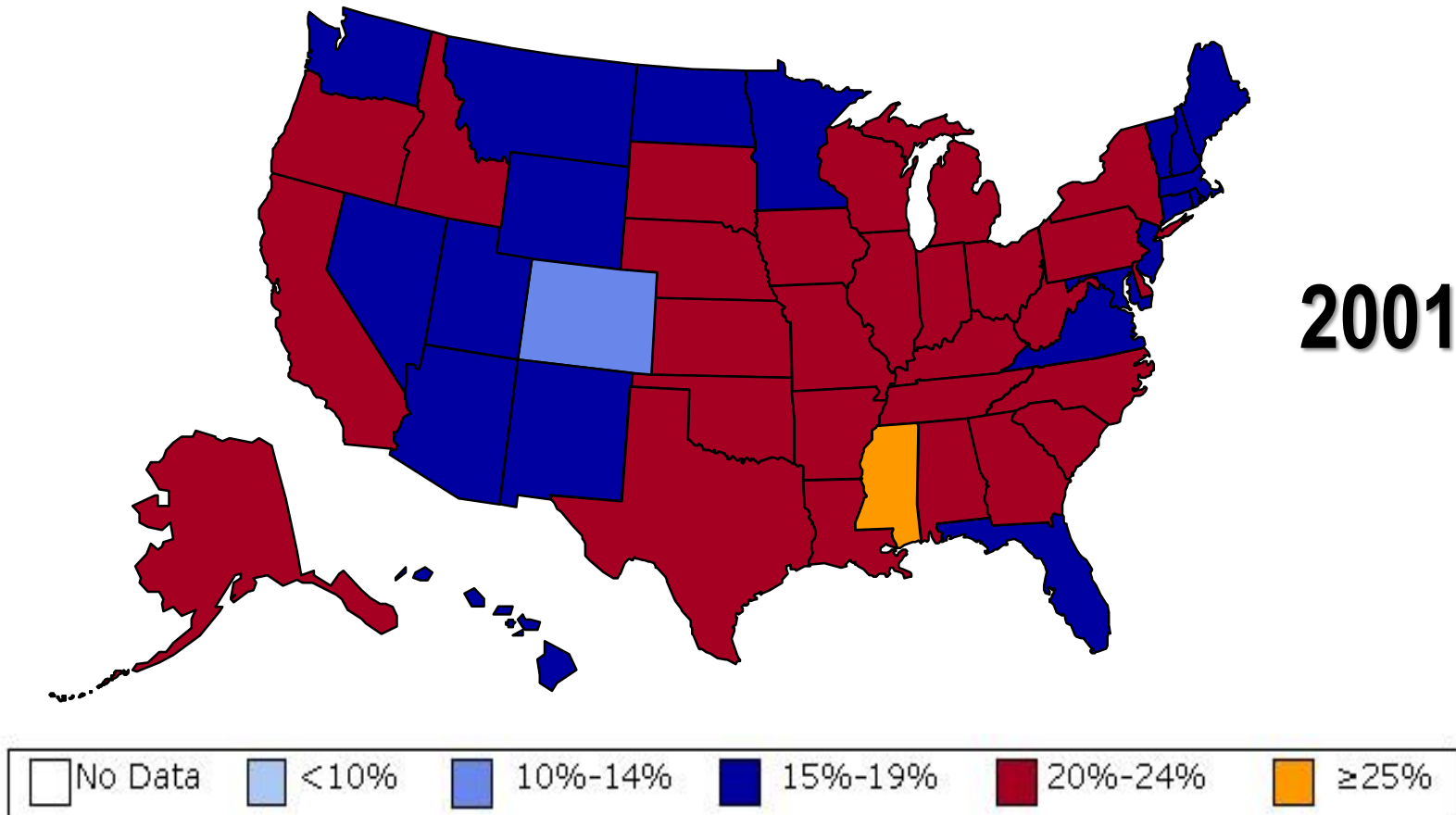


1-2%   < 10%   10-15%   > 15%

# Problema obesità negli USA

**BMI >30**

**2001**



# Morbidity in obesity

## Metabolic Syndrome:

*Insulin resistance, diabetes, dyslipidemia, hypertension*



**Cardiovascular diseases**

**Neoplasias**

**Cholelithiasis**

**Osteoarthritis**

**Psychosocial disorders**

**Respiratory system:**

*Restrictive insufficiency (obese);*

*Obstructive sleep apnea (potential severe hypoxia)*

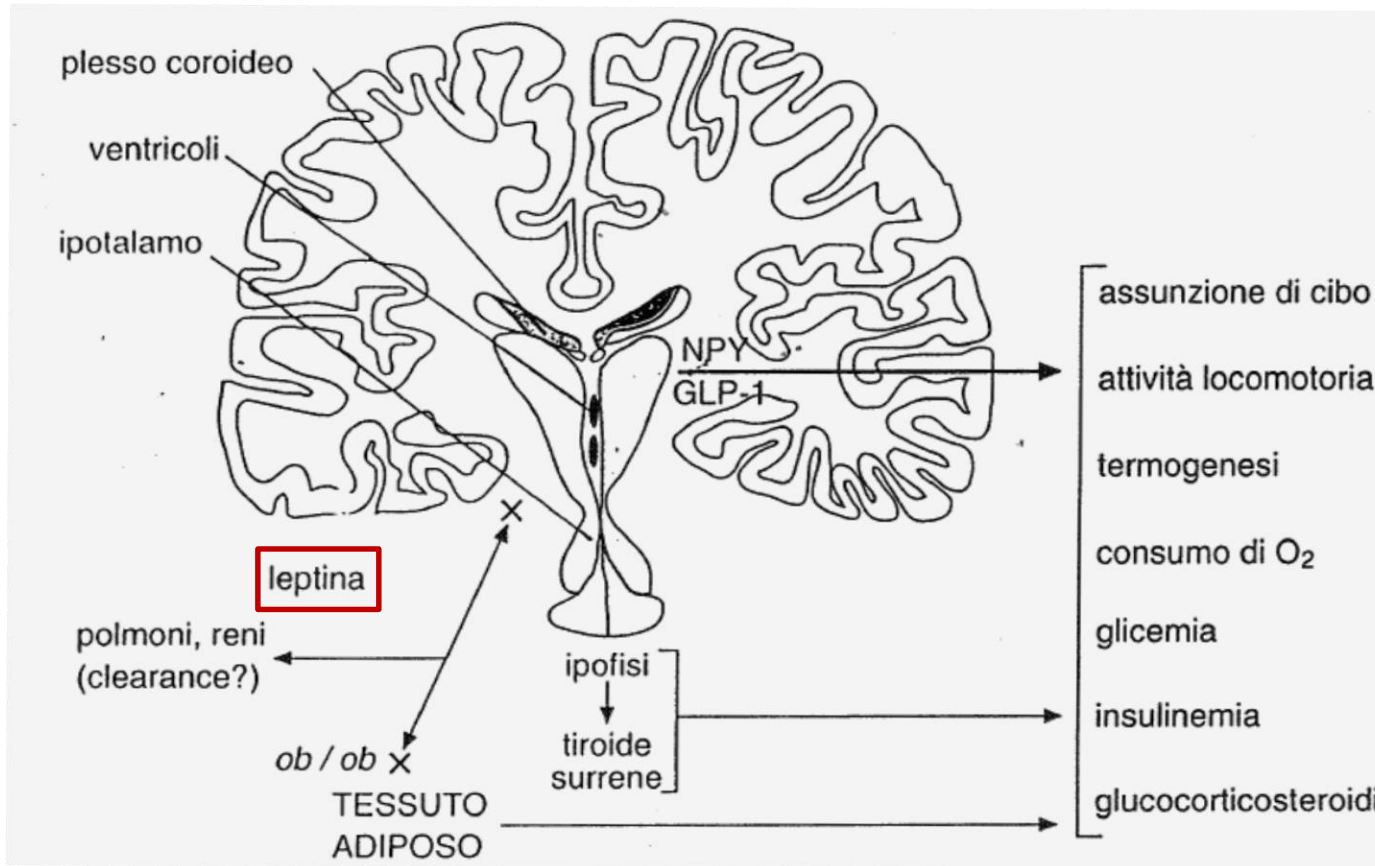
# Obesità e ormoni

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



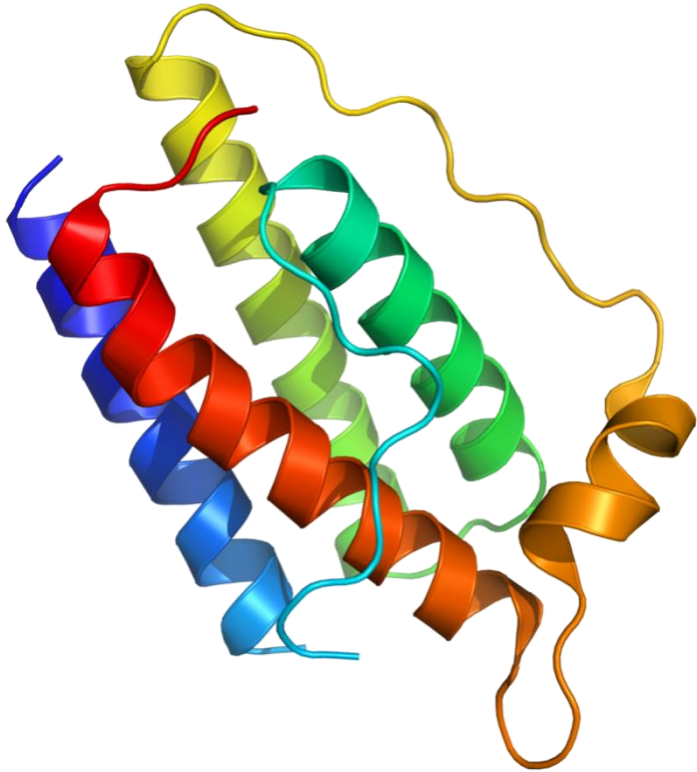
**LEPTINA**

↓

**Attivazione  
vie  
serotoninergiche**

- 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



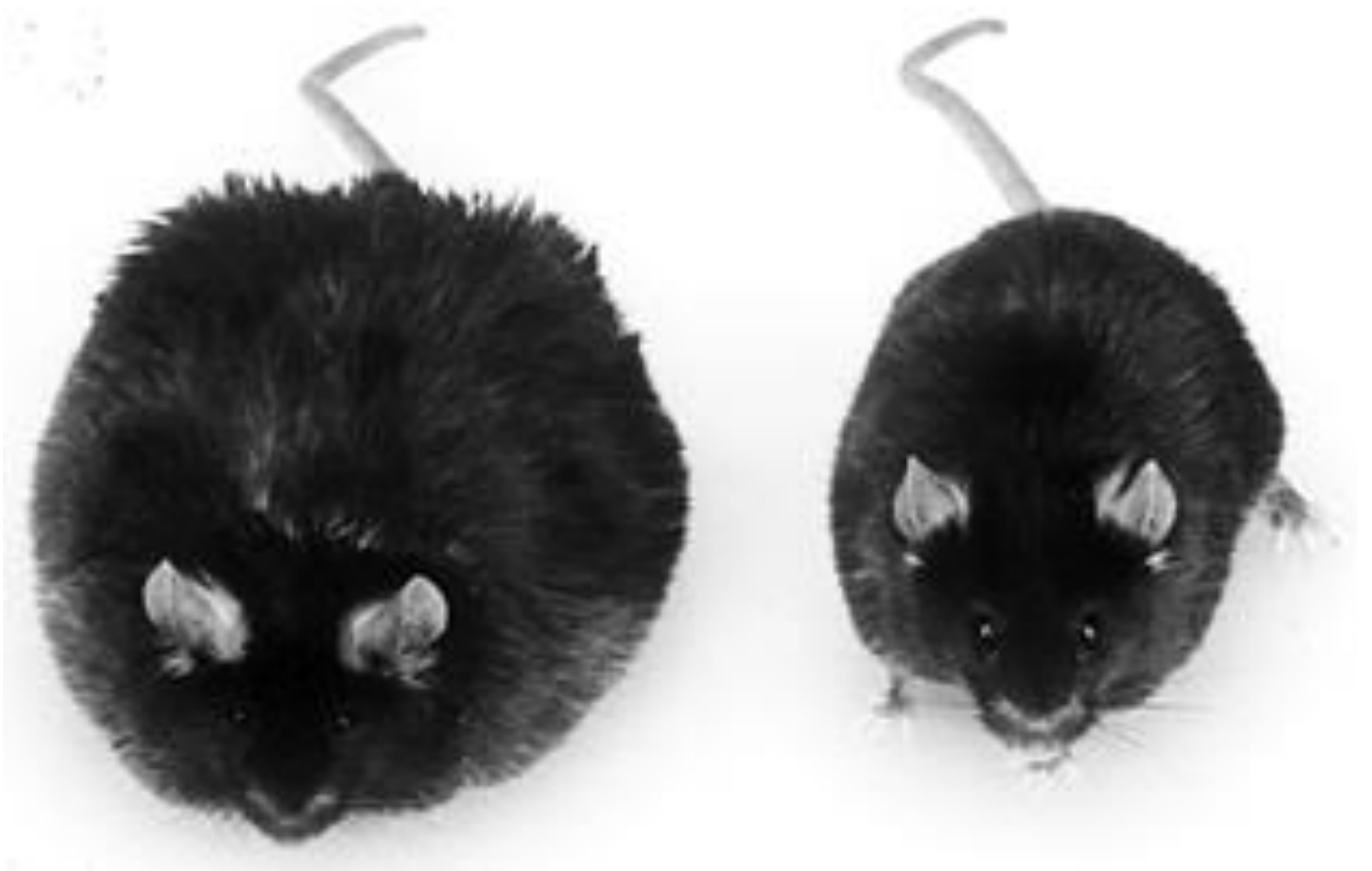
**LEPTINA**

- 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



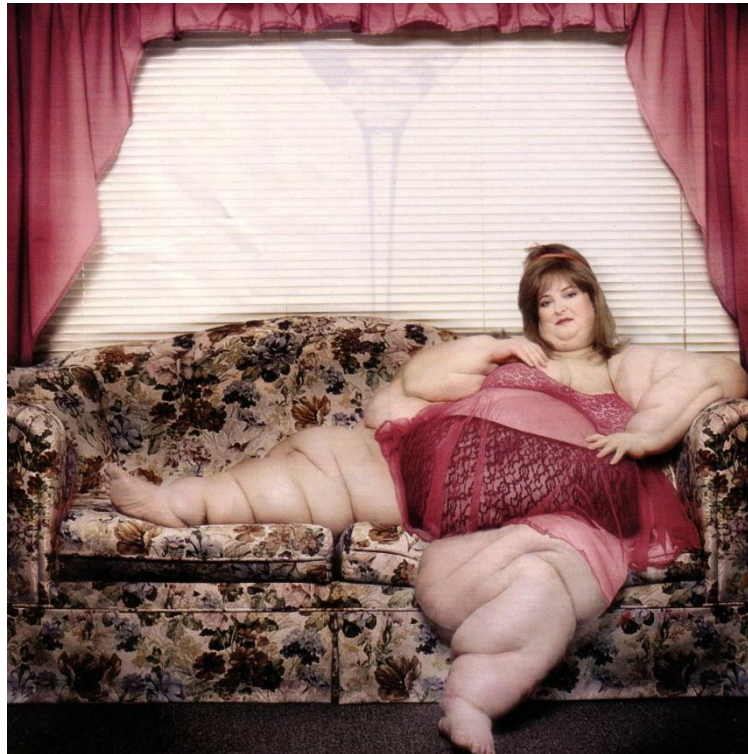
# Controllo Neuro-Ormonale del Peso Corporeo





# 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

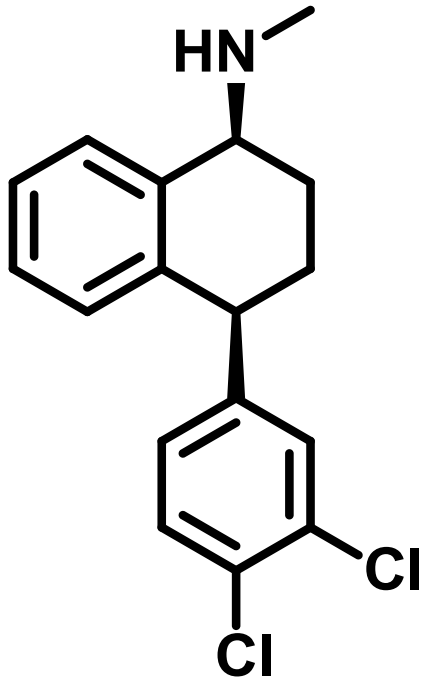
## Fattori di rischio

- 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



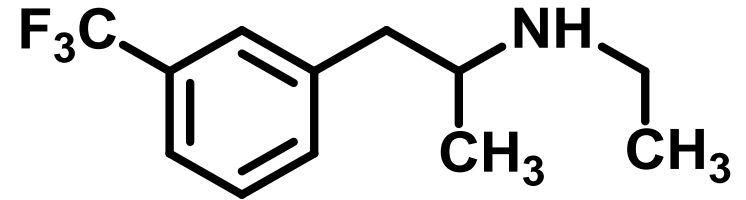


# Anoressizzanti Serotoninergici

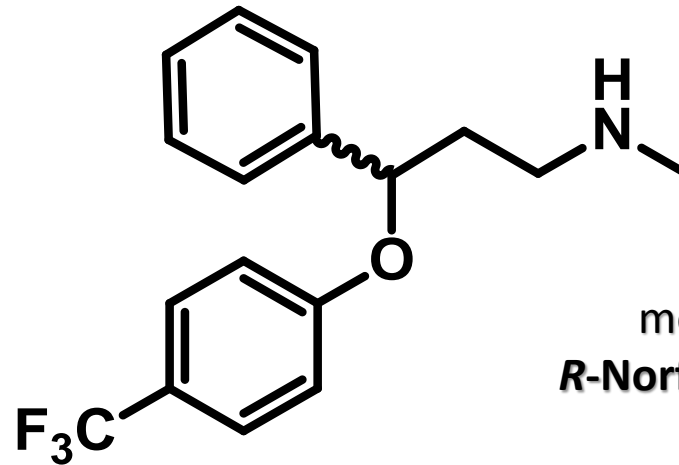


**Sertralina**

*SSRI*



**Fenfluramina**

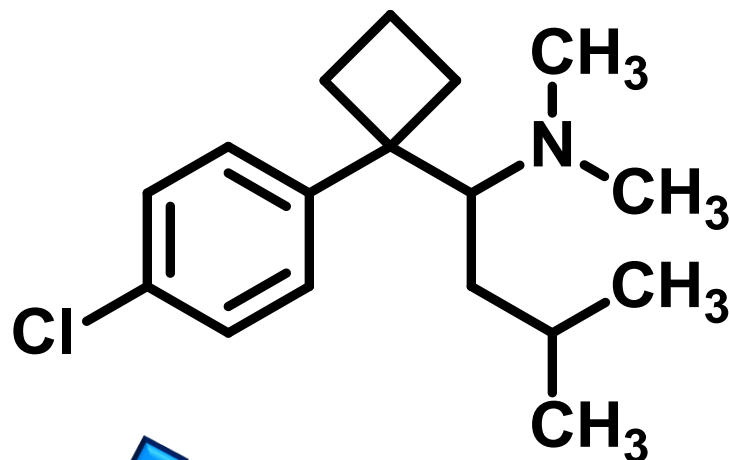


**Fluoxetina**

*SSRI*

metabolizzata a  
*R-Norfluoxetina* (attiva)

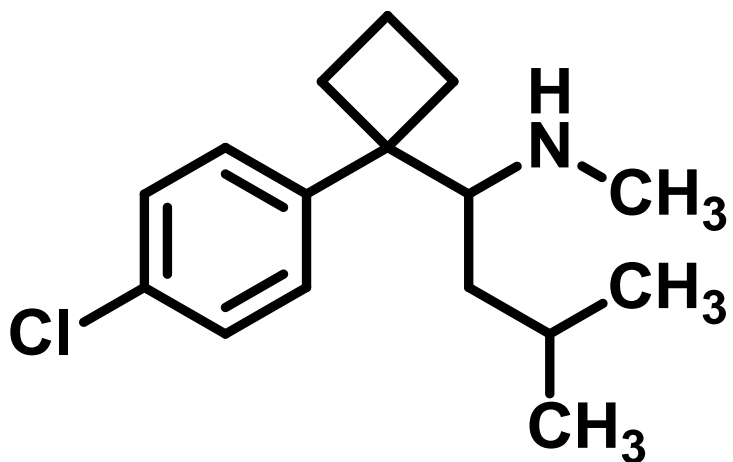
# Anoressizzanti Noradrenergici-Serotoninergici



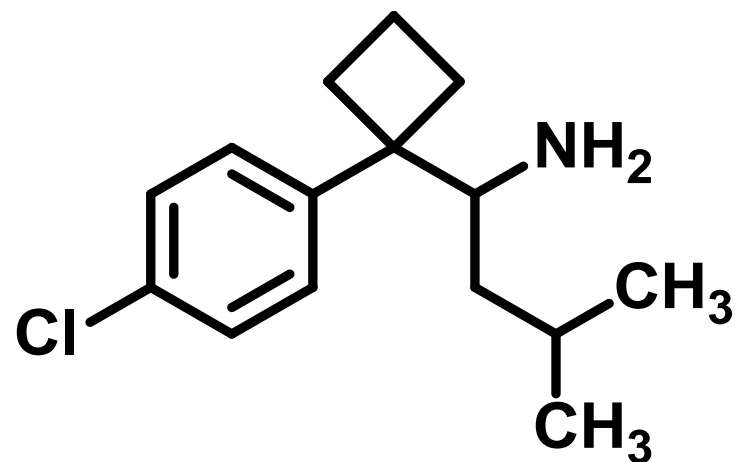
**Sibutramina**

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

*in vivo*

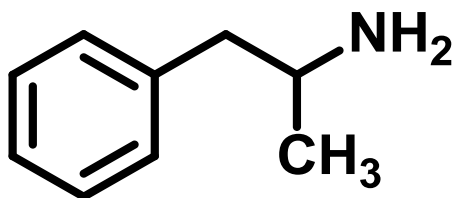


*in vivo*

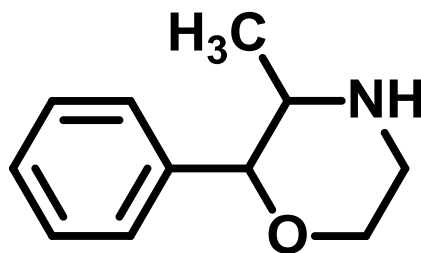


**Metaboliti attivi**

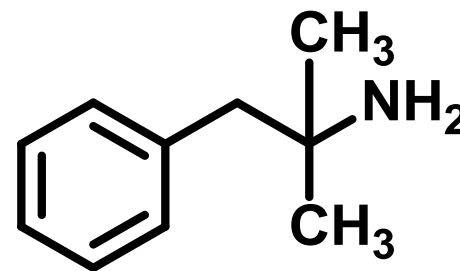
# Anoressizzanti Adrenergici



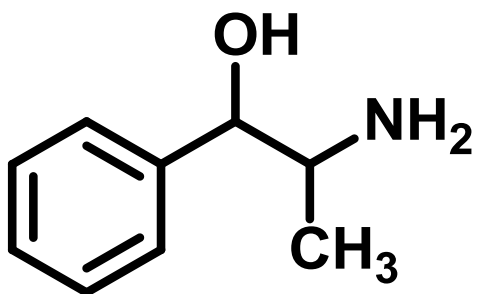
Amfetamina



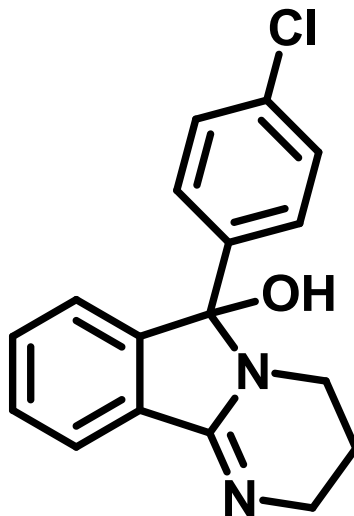
Fenmetrazina



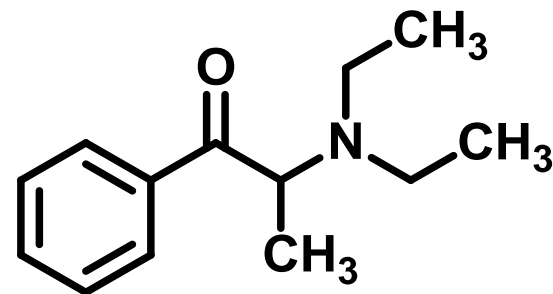
Fentermina



Fenilpropanolamina

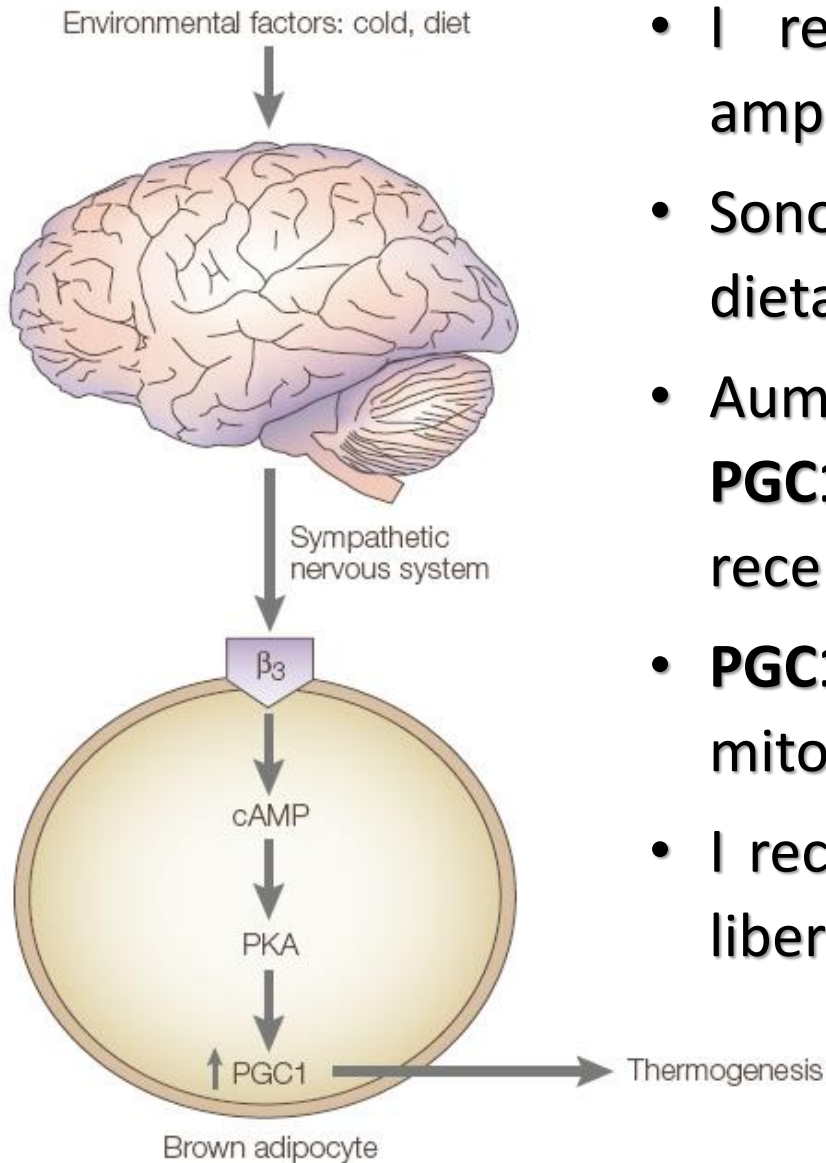


Mazindolo



Dietilpropione

# Agonisti $\beta_3$ Adrenergici



- I recettori  $\beta_3$ -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- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) co-activator 1
- **PGC1** incrementa la termogenesi mitocondriale
- I recettori  $\beta_3$  attivano inoltre le lipasi che liberano gli acidi grassi dai trigliceridi

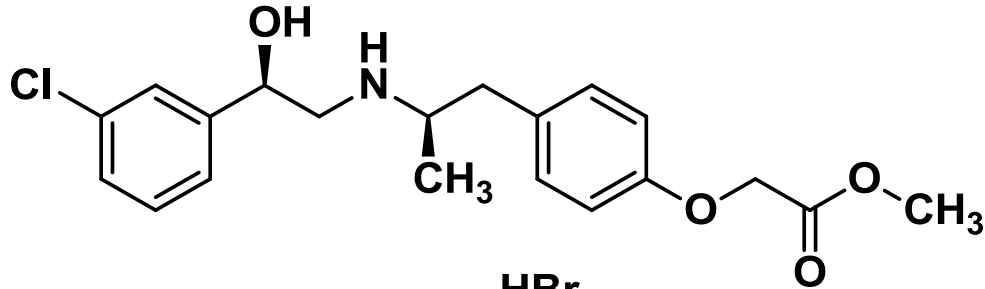
# $\beta_3$ -Agonisti: Potenziali Usi Terapeutici



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

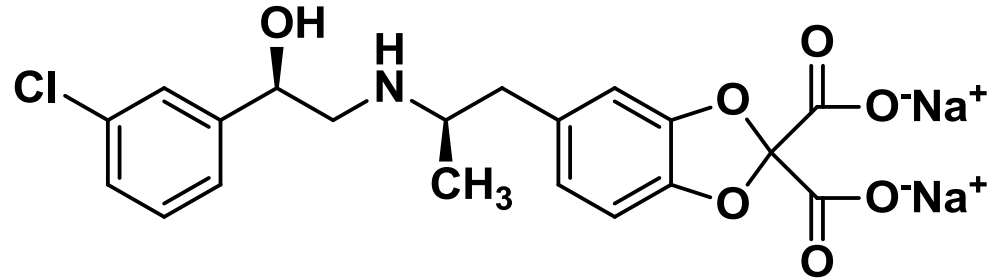
- Alcuni composti sono in sperimentazione clinica (Fase I, II).
- Soltanto parzialmente selettivi per recettori  $\beta_3$  quindi presentano effetti collaterali:
  - Tachicardia (azione  $\beta_1$ -agonista)
  - Tremori muscolari (azione  $\beta_2$ -agonista)

# Agonisti $\beta_3$ Adrenergici

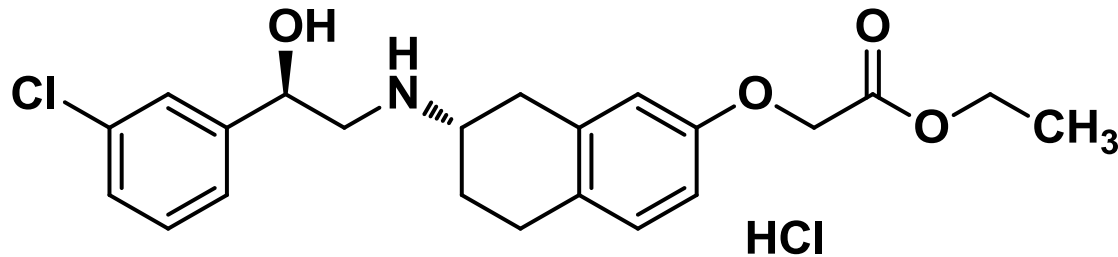


**BRL-35135A**

HBr

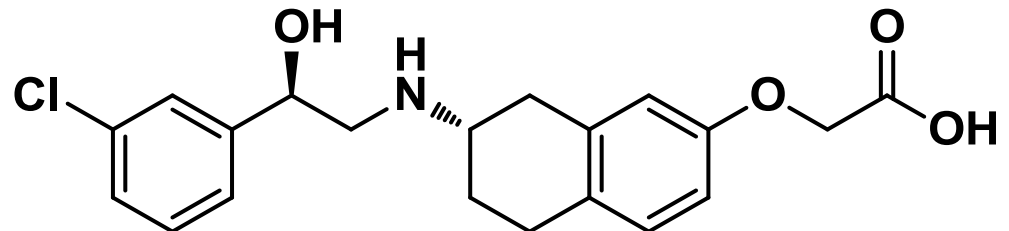


**CL-316243**



**SR-58611A**

HCl

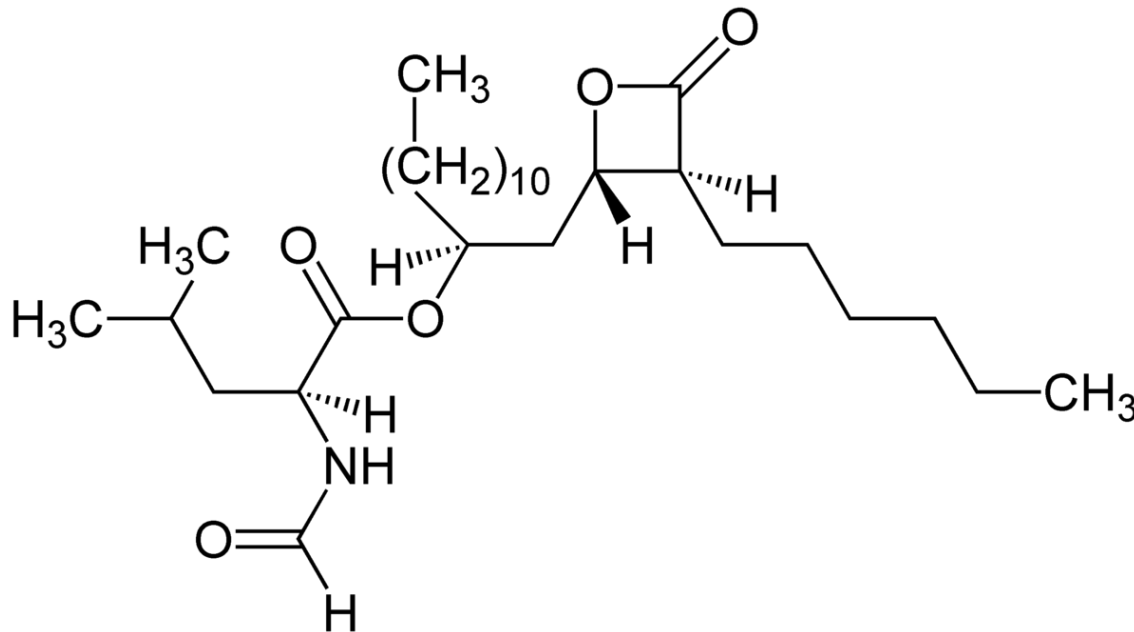
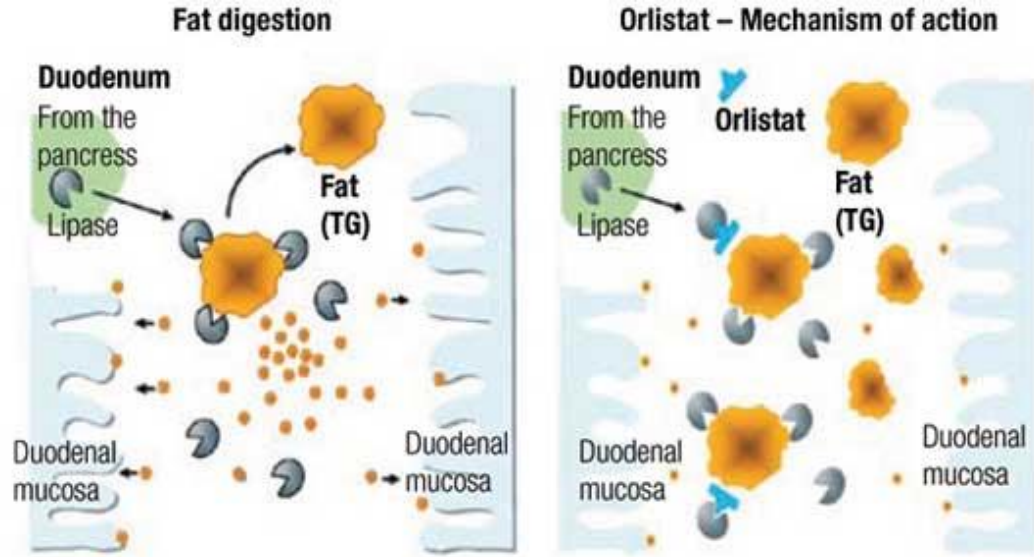


**SR-58878**



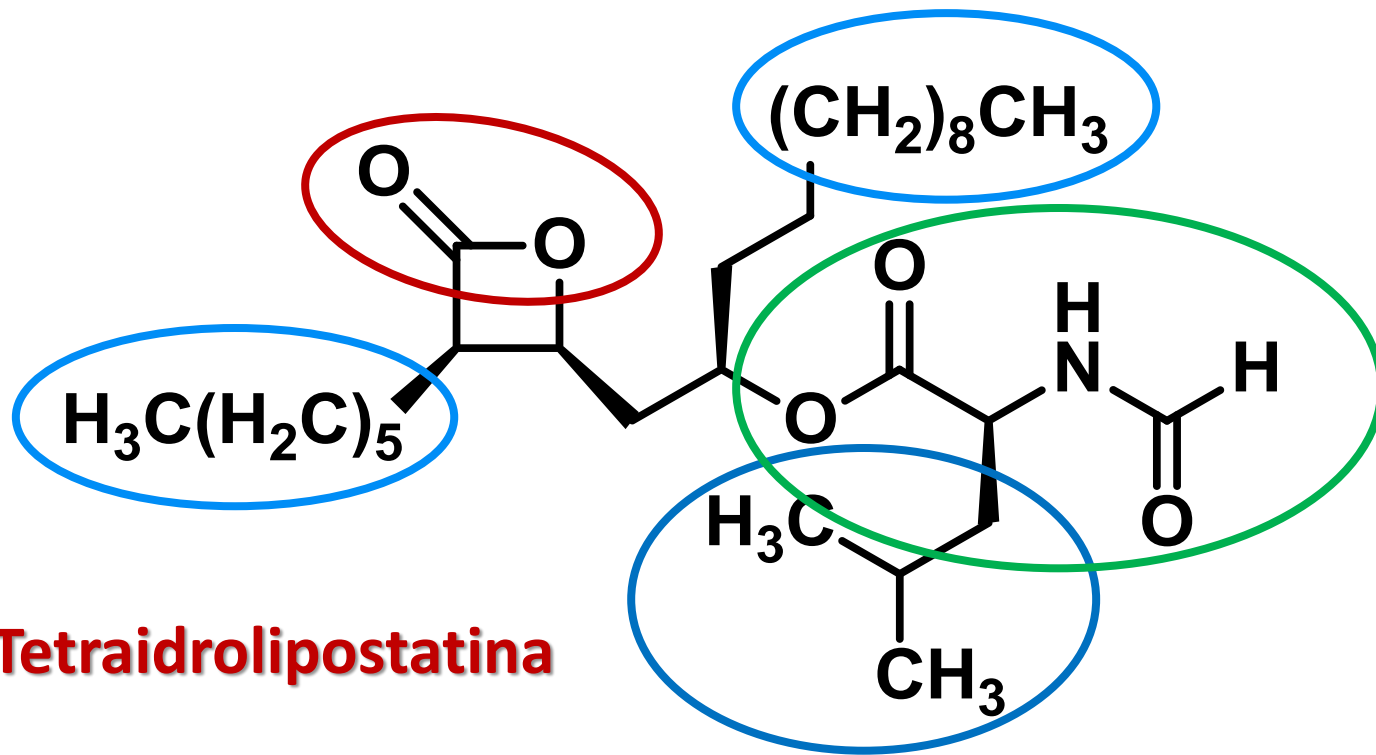
# Inibitori Lipasi Pancreatica

- 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



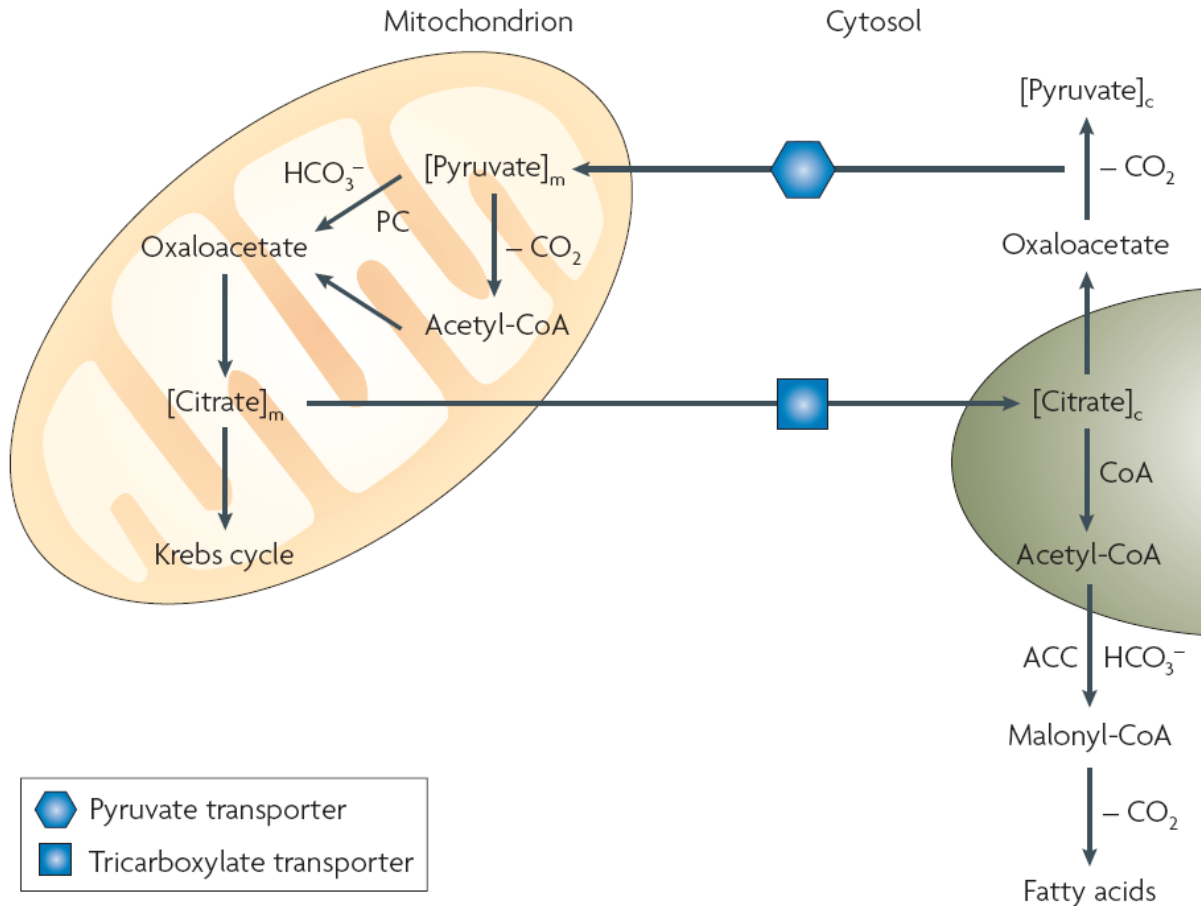
**Tetrahydrolipostatina  
(Orlistat)**

# Inibitori Lipasi Pancreatica



- 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

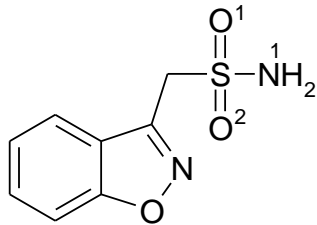


Side effects of topiramate or zonisamide treated patients: loss of weight

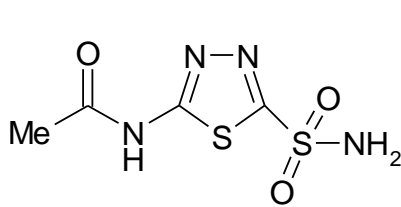
CA VA/B inhibition leads to fatty acid biosynthesis inhibition

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

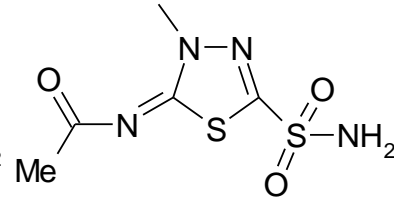
**Two widely used antiepileptic drugs show as “side effect” a pronounced weight loss in obese patients: Zonisamide (ZNS) and Topiramate (TPM)**



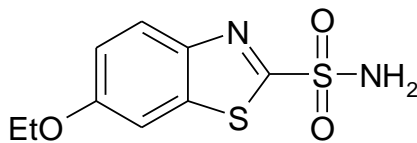
**ZNS**



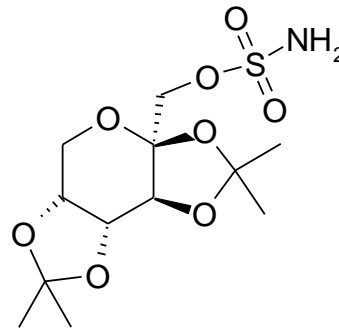
**AZA**



**MZA**

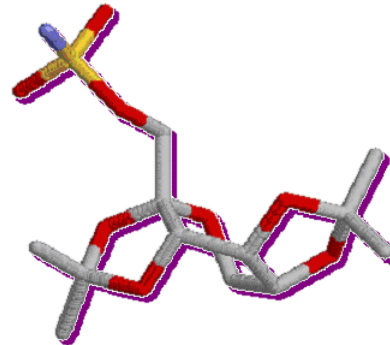
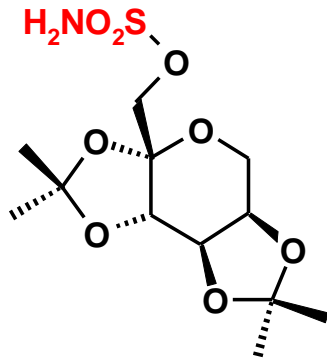


**EZA**



**TPM**

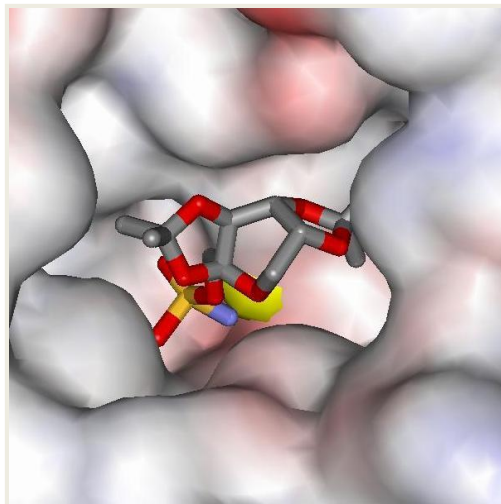
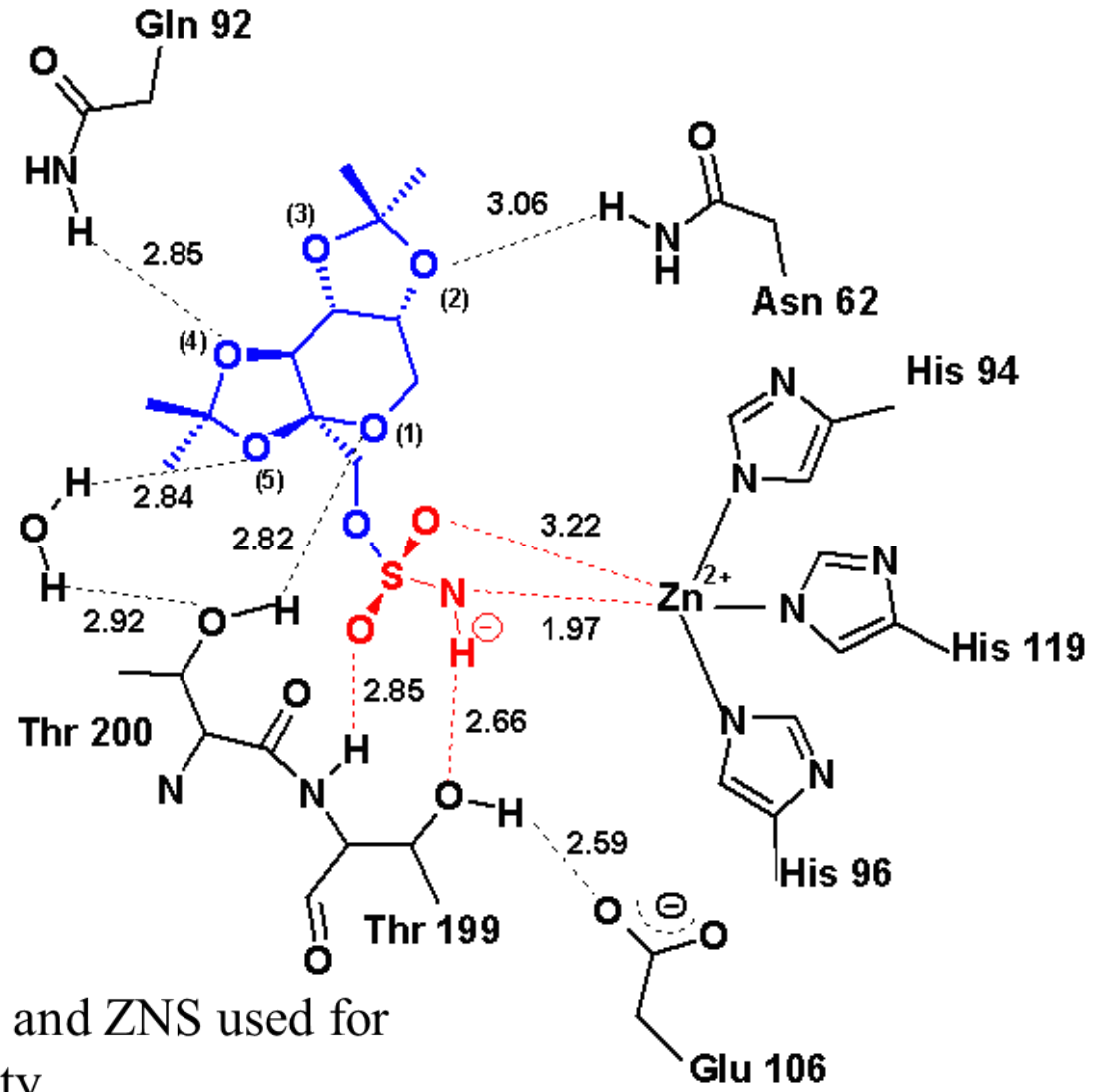
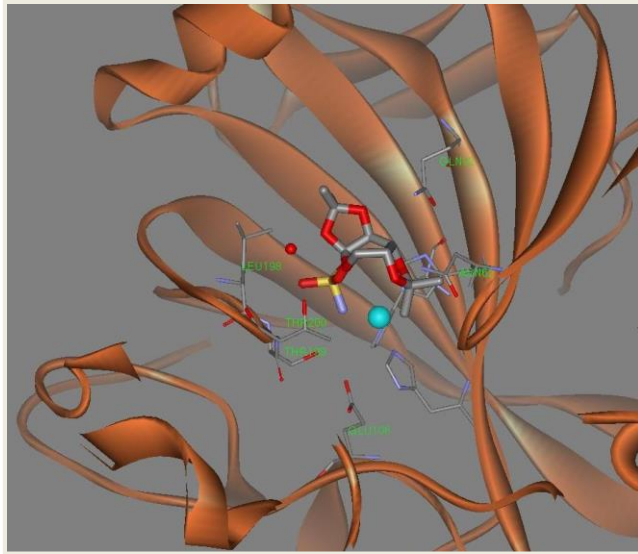
# hCA II adduct with TOPIRAMATE



- Sugar derivative
- Different zinc binding group R-O-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>
- $K_i = 250 \text{ nM}$  (hCA I),  $10 \text{ nM}$  (hCA II),  
 $54 \text{ nM}$  (hCA IV),  $25.4 \text{ nM}$  (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 – topiramate adduct

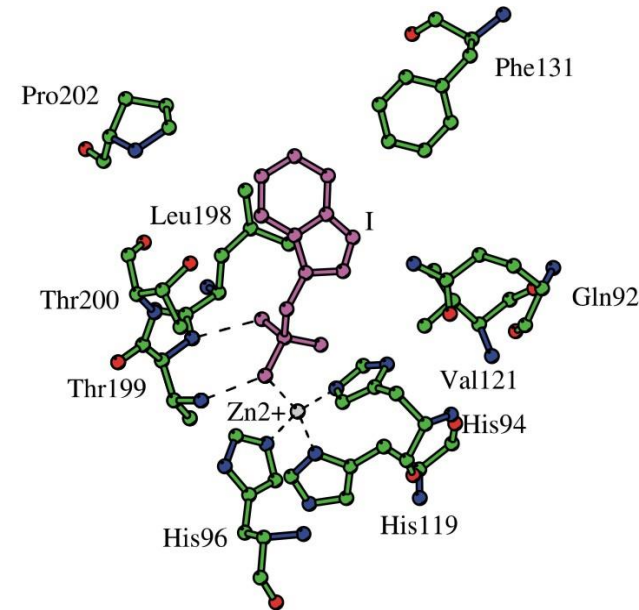
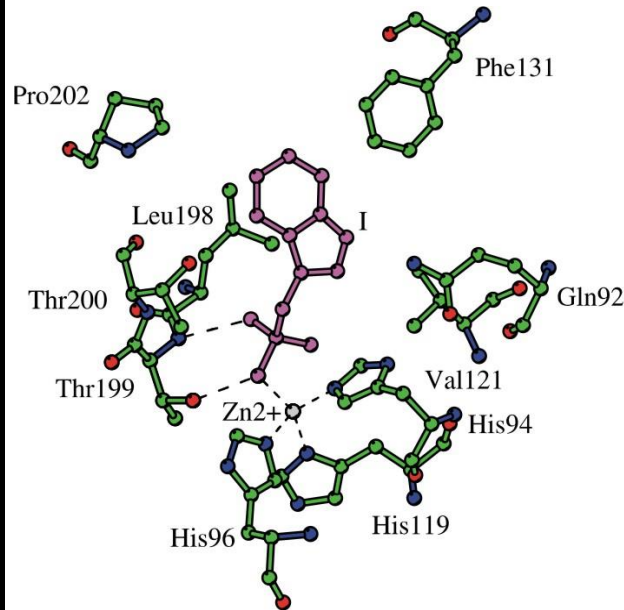
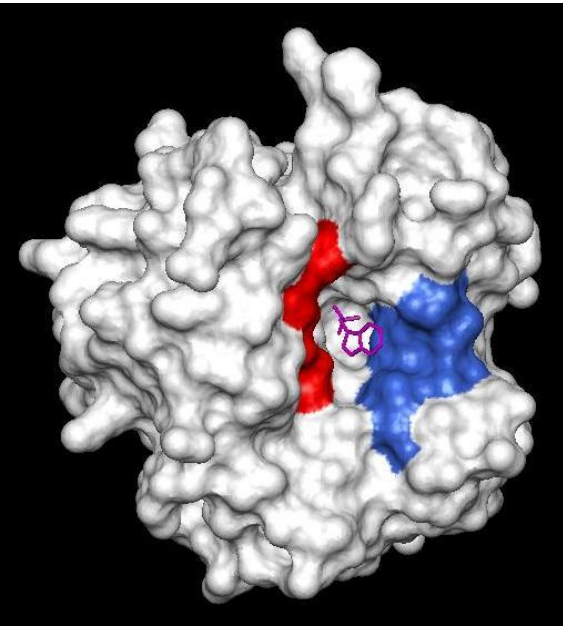


A. Casini et al. **2003**

TPM and ZNS used for obesity  
FDA approved TPM  
(Qnexa) in Feb 201



# hCA II – zonisamide adduct



ZNS is a potent CAI:  $K_i = 35 \text{ nM}$  (hCA II) and  $20 \text{ nM}$  (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 !!!**

