



VI CONVEGNO NAZIONALE
CENTRO STUDI E RICERCHE - FONDAZIONE AMD
NAPOLI, 18-20 OTTOBRE 2012



CENTRO CONGRESSI
STAZIONE MARITTIMA

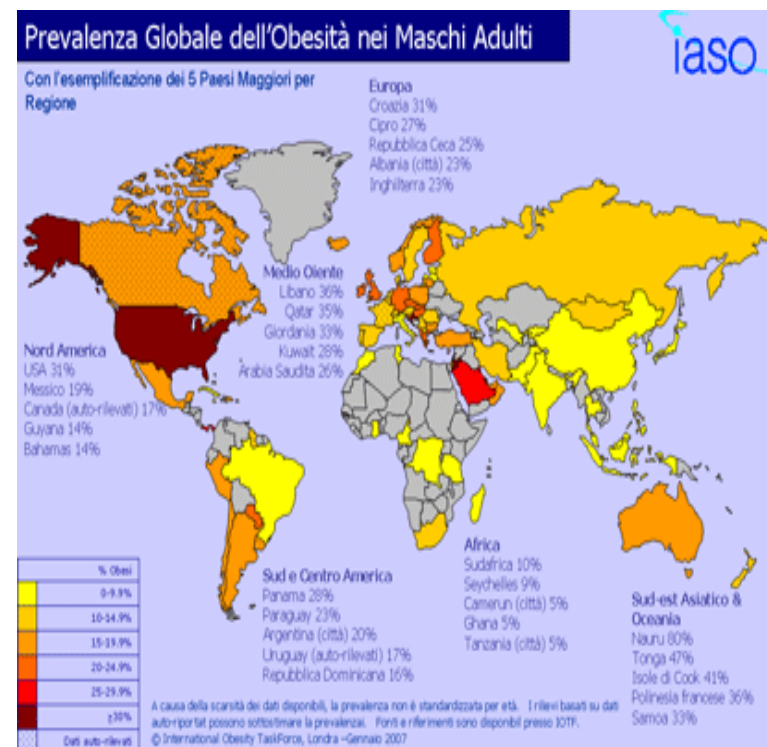


Sovrappeso e obesità in Italia: epidemiologia e nuove opportunità terapeutiche

Federico Vignati
UOSVD Endocrinologia, Obesità e Nutrizione Clinica
Ospedale Sant'Anna, Como

Le misure del peso

- L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che al mondo vi siano un miliardo di persone in eccesso di peso e circa trecento milioni di obesi
- Oltre il 50% degli adulti nell'UE è obeso o sovrappeso
- In molti paesi europei, la prevalenza dell'obesità è triplicata dagli anni '80
- OMS prevede che l'obesità in Europa interesserà, entro il 2014, 150 milioni di adulti e 15 milioni di bambini



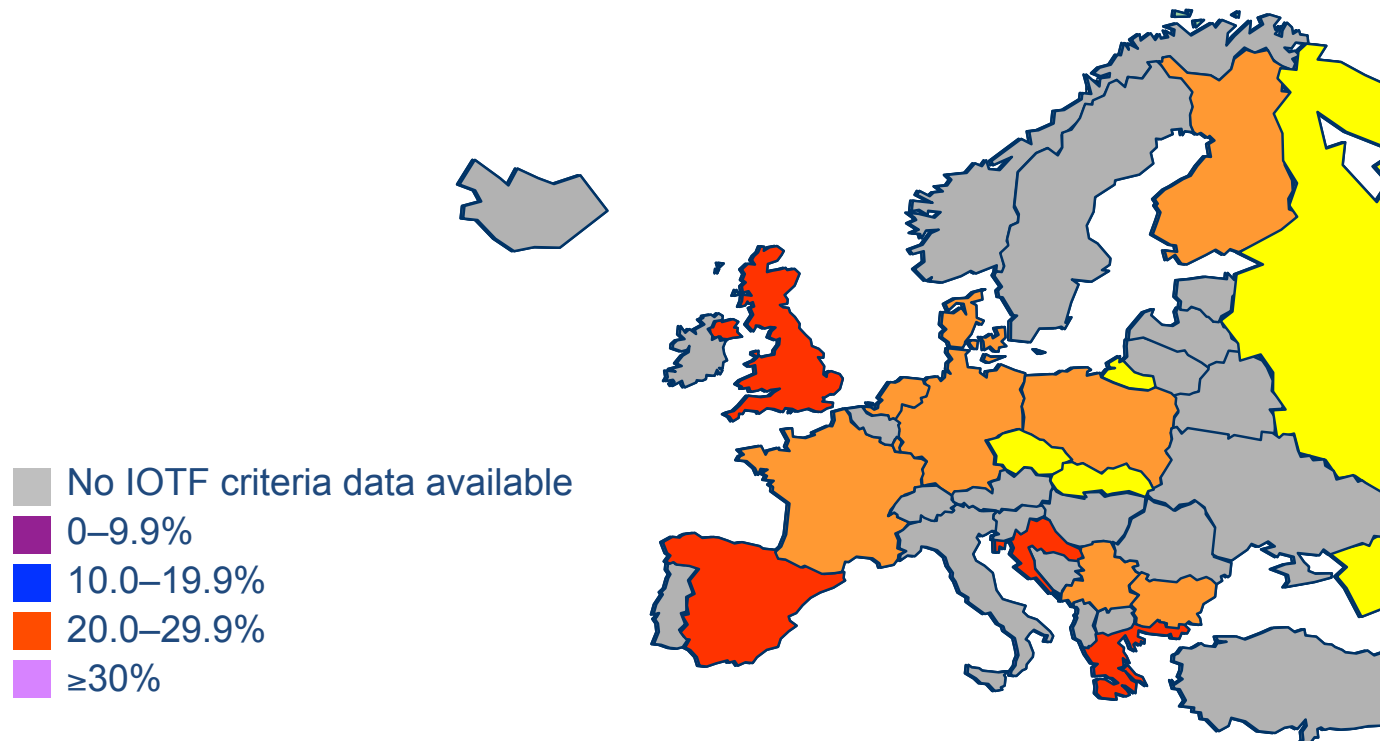
1. WHO . Health topics : Obesity_Website.
2. WHO. La sfida dell'obesità nella Regione europea dell'OMS e le strategie di risposta. Istanbul 2006

Sovrappeso e obesità in Italia

Italia Aree geografiche	Indice di massa corporea (BMI)			
	sottopeso	normale		obeso
Nord-Ovest	4.8	oltre 5 milioni di persone obese		8.4
Nord-Est	3.6	53.6	33.2	9.6
Centro		17-18 milioni di persone in sovrappeso		9
Sud				11.6
Isole	5.1	49.1	30.8	11.1
Italia	3.4	52.6	34.2	9.8

Prevalenza di sovrappeso e obesità nei bambini ed adolescenti Europei

Age 8–11 years



Data collected by the EASO Childhood Obesity Task Force
Available from: <http://www.iotf.org/media/europechildren.pdf>

Impatto economico dell'obesità

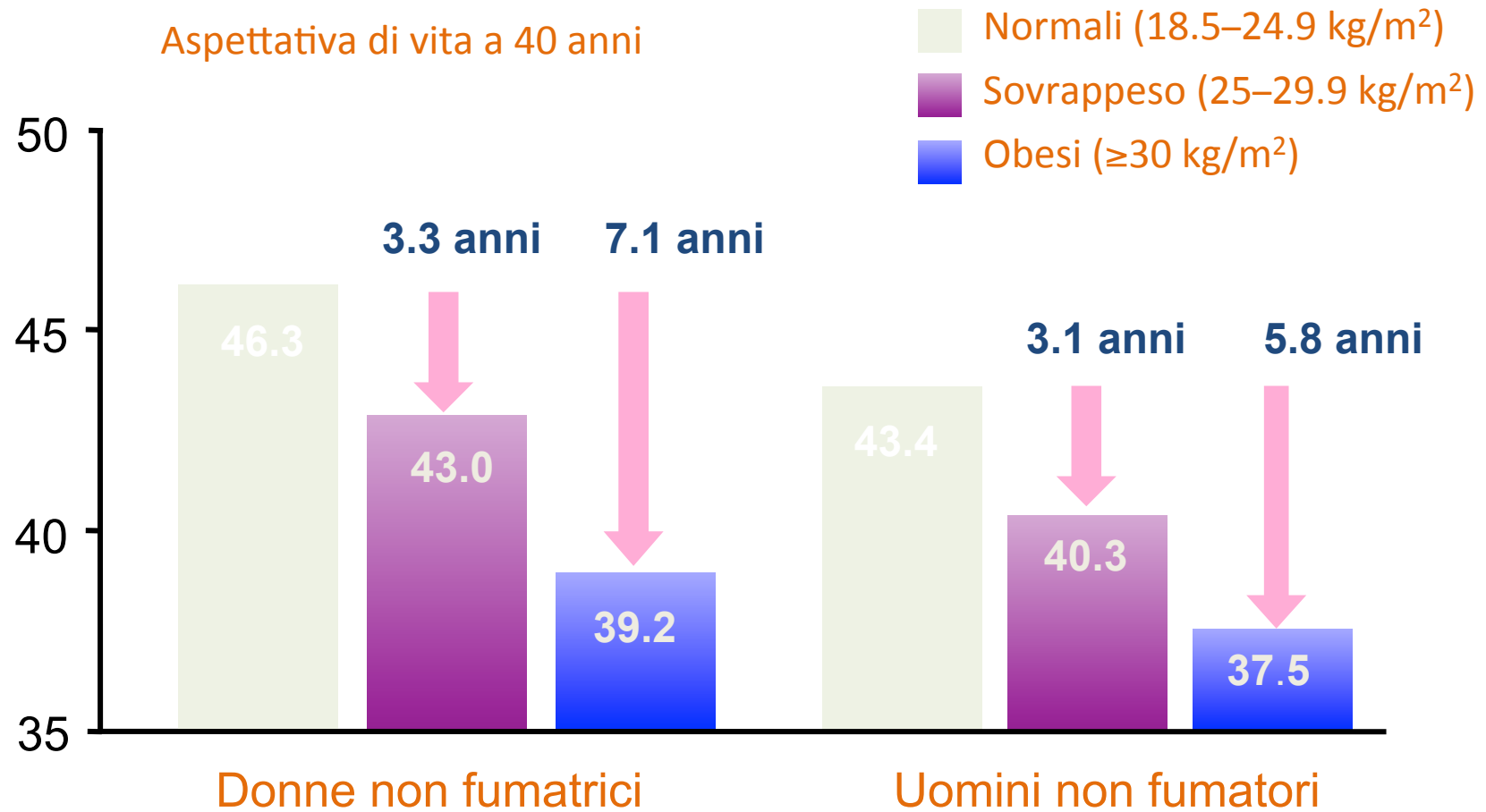
- Circa il 10% della perdita di produttività lavorativa dovuta ad assenza per malattia e a disabilità può dipendere da patologie correlate all'obesità
- Per l'obesità viene speso l'8% della spesa sanitaria complessiva
- Tali cifre sono paragonabili a quelle spese per il trattamento di tutte le malattie tumorali



WHO. The challenge of obesity in the WHO European region. Fact sheet Euro/13/05. 2005. Disponibile presso: www.euro.who.int/document/mediacentre/fs1305e.pdf.

Narbro K, Jonsson E, Larsson B, Waaler H, Wedel H, Sjöström L. Int J Obes Relat Metab Disord. 1996; 20: 895-903.

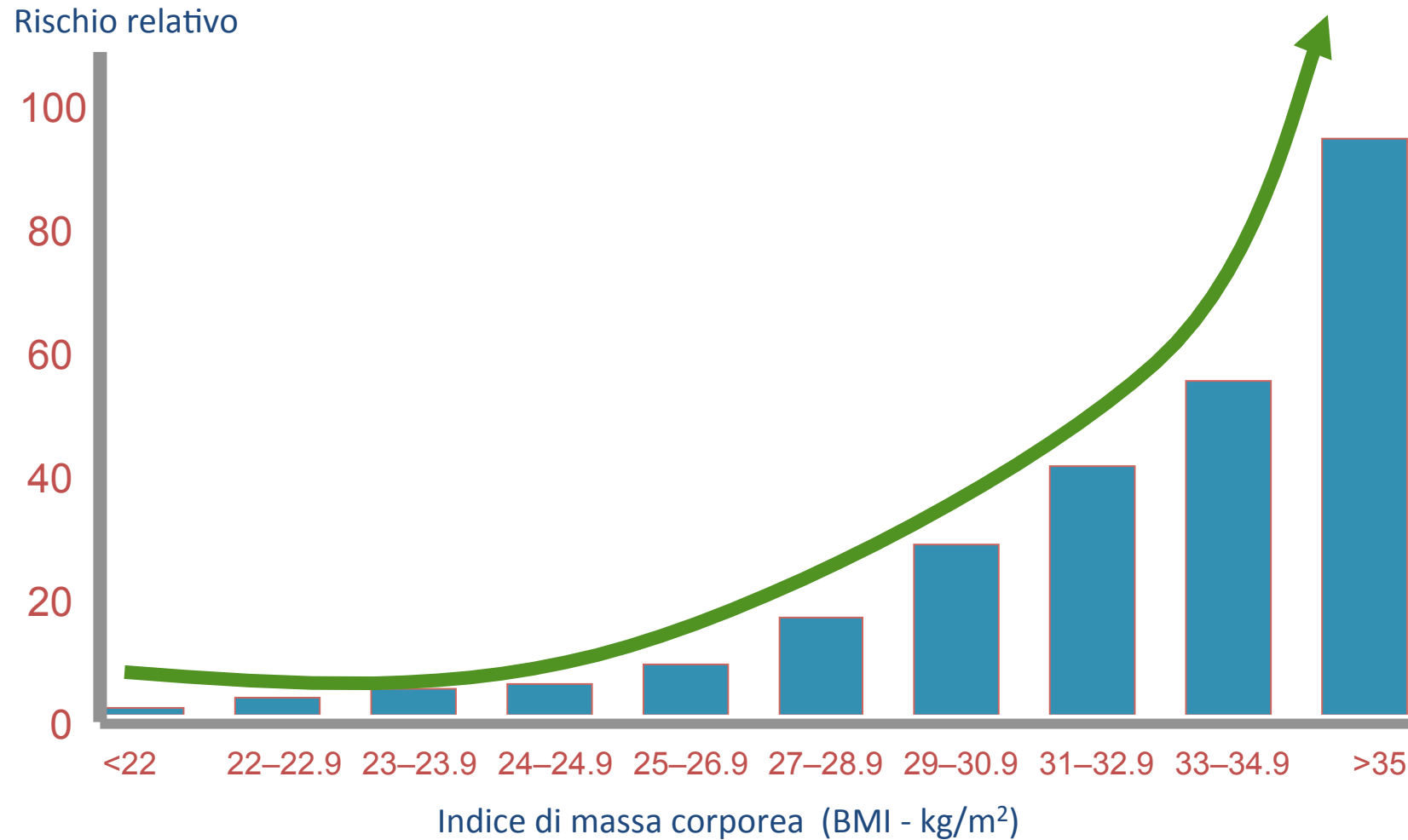
Sovrappeso ed obesità riducono l'aspettativa di vita: risultati dal Framingham Heart Study



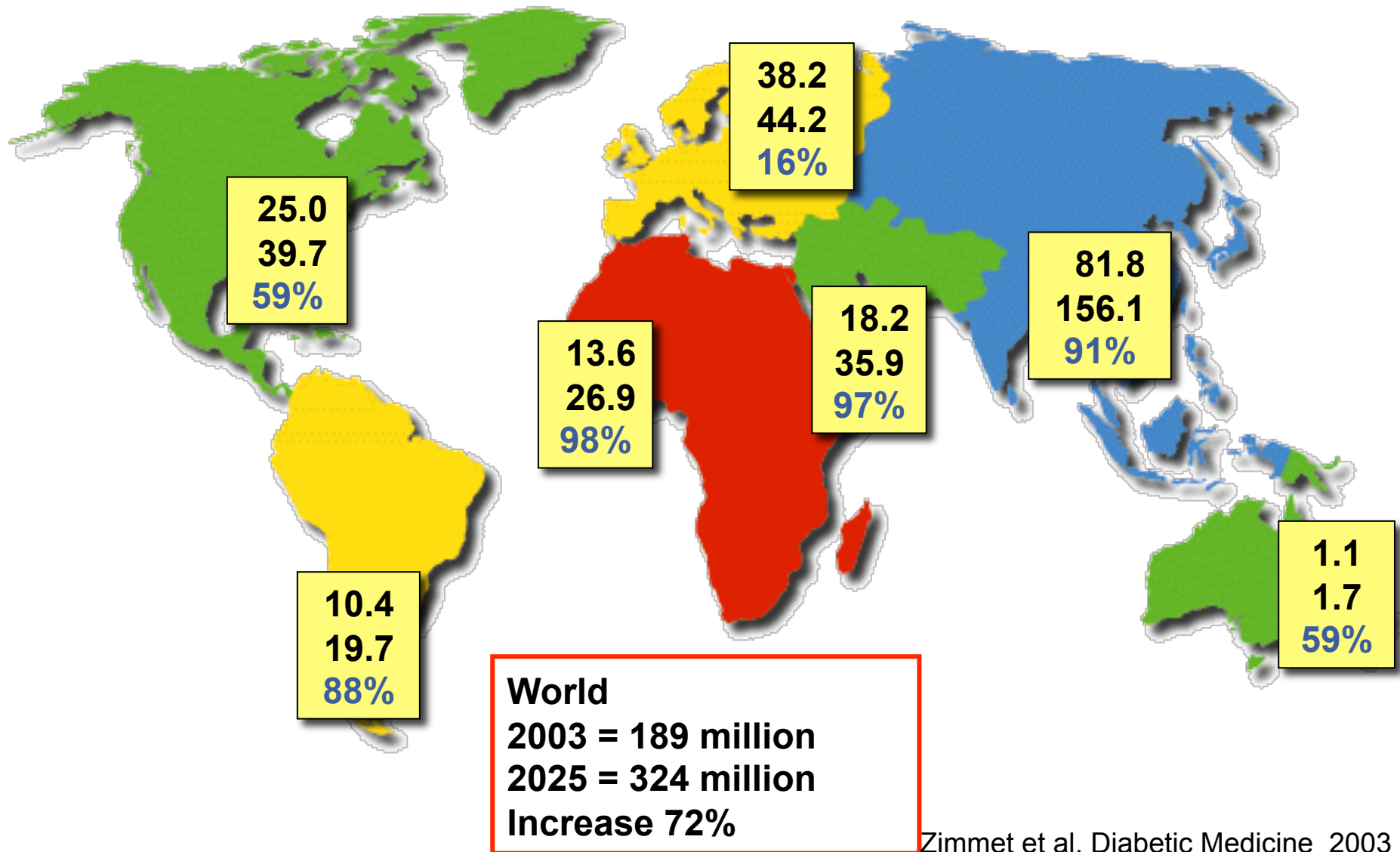
Rischi dell'eccesso adiposo

Rischio Basso	Rischio moderato	Rischio Elevato
Cancro	Cardiopatia Ischemica	Diabete II
Ormoni riproduttivi, Ovaio policistico	Iperensione	Colelitiasi
Fertilità	Osteoartrite	Dislipidemia
Lombalgia	Iperuricemia	Insulinoresistenza
Anestesia	Gotta	Insufficienza respiratoria
Difetti fetali		Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (Obstruction Sleep Apnea Syndrome)

L'incidenza di diabete di tipo 2 aumenta con l'obesità



Global projections for the diabetes epidemic: 2003-2025 (millions)





VI CONVEGNO NAZIONALE
CENTRO STUDI E RICERCHE - FONDAZIONE AMD
NAPOLI, 18-20 OTTOBRE 2012



CENTRO CONGRESSI
STAZIONE MARITTIMA



OBESITA' = MALATTIA



Then and Now

Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries

Barry M Popkin, Linda S Adair, and Shu Wen Ng

***Table 1* Technological clashes with human biology.**

Biology	Technology
Sweet preferences	Cheap caloric sweeteners, food processing benefits
Thirst and hunger/satiety mechanisms not linked	Caloric beverage revolution
Fatty food preference	Edible oil revolution; high-yield oilseeds; cheap removal of oils
Desire to eliminate exertion	Technology in all phases of movement/exertion

Obesity 1

The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments

Lancet 2011; 378: 804-14

Boyd A Swinburn, Gary Sacks, Kevin D Hall, Kim McPherson, Diane T Finegood, Marjory L Moodie, Steven L Gortmaker

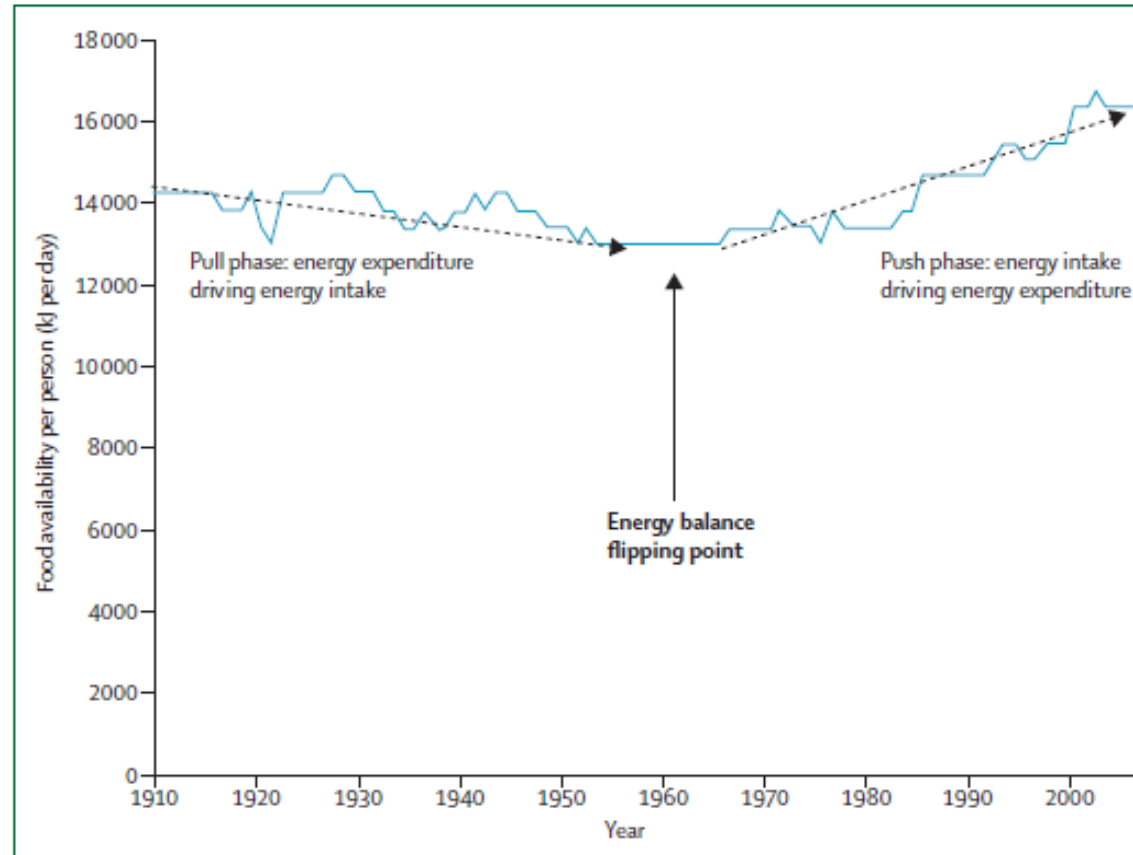


Figure 3: Food availability for the USA, 1910-2006⁵⁸

There are two distinct phases: a decrease in food energy supply (postulated to be pulled down by reduced energy expenditure requirements for daily living), followed by an increase in food energy supply (postulated to be pushed up by increasing food access). An energy balance flipping point is proposed, marking the change in how the US population generally achieved energy balance.

... e se esistessero obesità su base infettiva?



A framework for identification of infections that contribute to human obesity

Nikhil V Dhurandhar

Lancet Infect Dis 2011;
11: 963-69

- Diversi microrganismi sono legati in modo causale o correlati all'obesità nell'animale e nell'uomo.
- Se alcune infezioni contribuissero allo sviluppo di obesità, ciò dovrebbe cambiare totalmente le strategie di prevenzione e di trattamento
- Motivi etici impediscono di condurre sperimentazioni sugli esseri umani, utilizzando i microbi adipogenici.

... e se esistessero obesità su base infettiva?



A framework for identification of infections that contribute to human obesity

Nikhil V Dhurandhar

Lancet Infect Dis 2011;
11: 963-69

- Sono stati finora identificati almeno 10 microrganismi che possono causare obesità nell'uomo ed in animali
- Possono essere virus animali ed umani, batteri, parassiti
- Nell'uomo, analogamente a quanto fatto per dimostrare il nesso causale fra fumo e cancro del polmone, la dimostrazione può derivare da studi longitudinali che dimostrino le modificazioni dell'adiposità dopo infezione naturale.

... Adenovirus 36



A framework for identification of infections that contribute to human obesity

Nikhil V Dhurandhar

Lancet Infect Dis 2011;
11: 963-69

- Ad36 è stato il primo virus adipogenico identificato
- Diversi studi, tra i quali due italiani, hanno dimostrato una più alta prevalenza di questo virus nei soggetti obesi (65% vs 33%)
- Conferma in Corea/ USA , ma in altri 3 studi non è stata dimostrata associazione con obesità
- Studi longitudinali su scimmie avrebbero mostrato la correlazione fra adiposità e presenza di Ad36



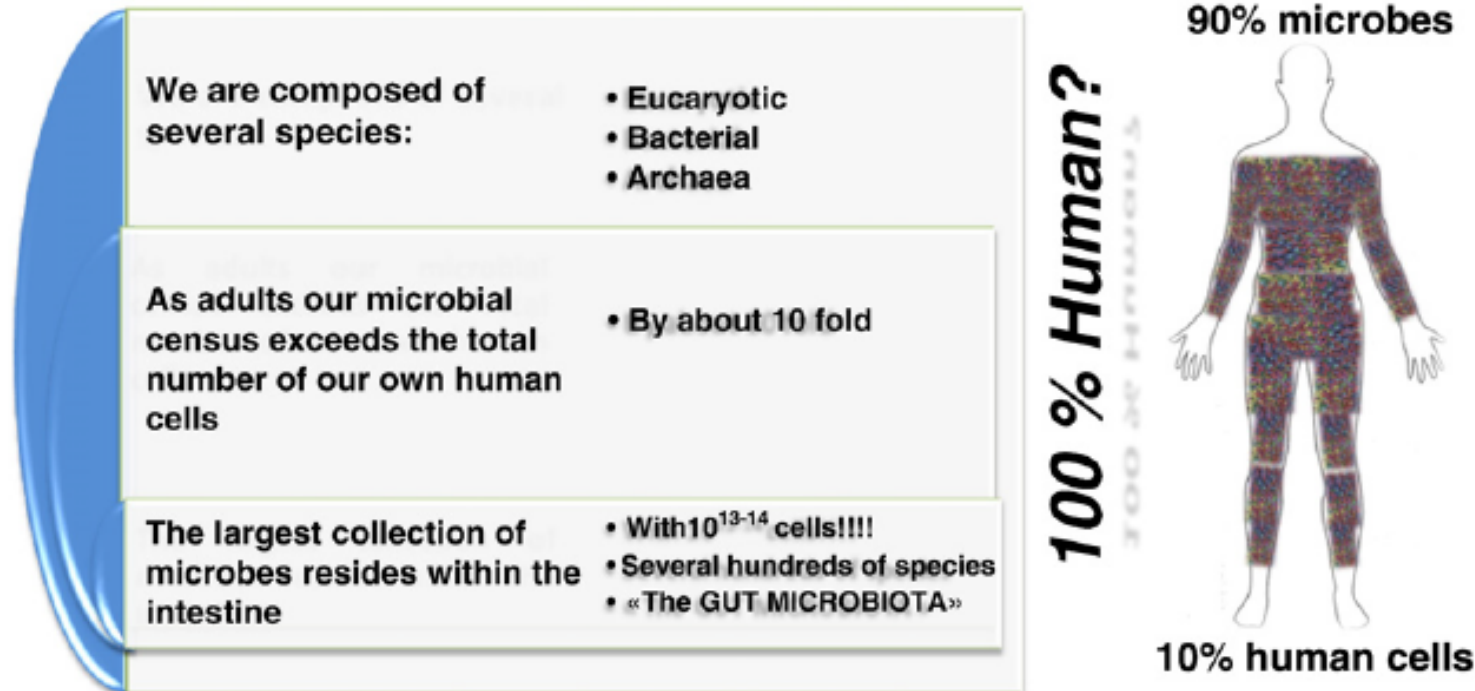
Contents lists available at ScienceDirect

Pharmacology & Therapeutics

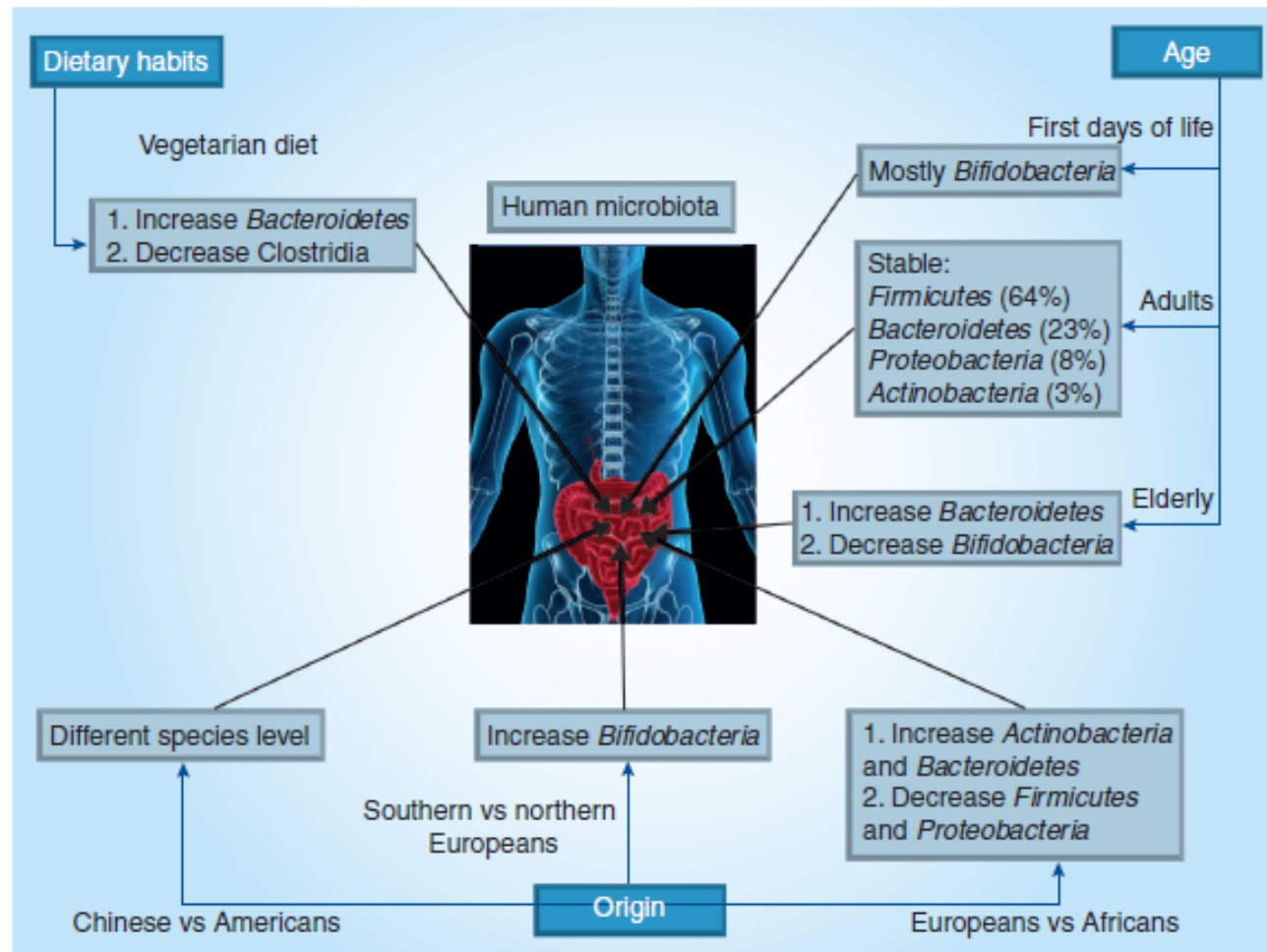
journal homepage: www.elsevier.com/locate/pharmthera



Associate Editor: P. Holzer **Patrice D. Cani***, Nathalie M. Delzenne
The gut microbiome as therapeutic target

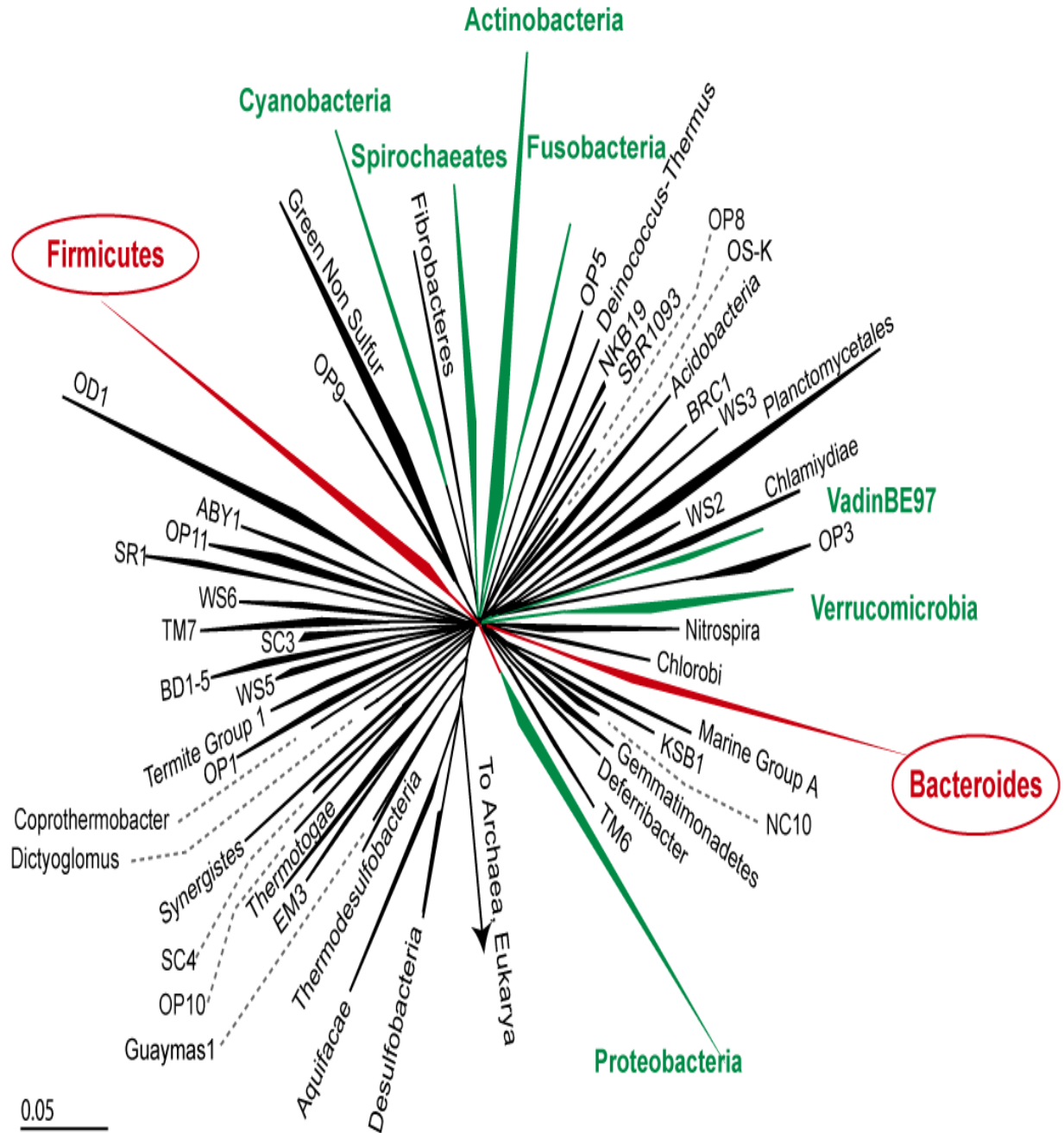


E inoltre...



(Angelakis et al,2012)

**FILOGENESI
BATTERICA**
Analisi per *phyla*



MICROBIAL ECOLOGY

Human gut microbes associated with obesity

NATURE|Vol 444|21/28 December2006

Two groups of beneficial bacteria are dominant in the human gut, the Bacteroidetes and the Firmicutes. Here we show that the relative proportion of Bacteroidetes is decreased in obese people by comparison with lean people, and that this proportion increases with weight loss on two types of low-calorie diet. Our findings indicate that obesity has a microbial component, which might have potential therapeutic implications.

Trillions of microbes live in the human gut, helping to break down otherwise indigestible foods¹. Transplanting the gut microbiota from normal mice into germ-free recipients increases their body fat without any increase in food consumption², raising the possibility that the composition of the microbial community in the gut affects the amount of energy extracted from the diet².

The relative abundance of the two predominant bacterial divisions (deep evolutionary lineages or superkingdoms) in mice differs between lean and obese animals: mice that are genetically obese (*ob/ob*) have 50% fewer

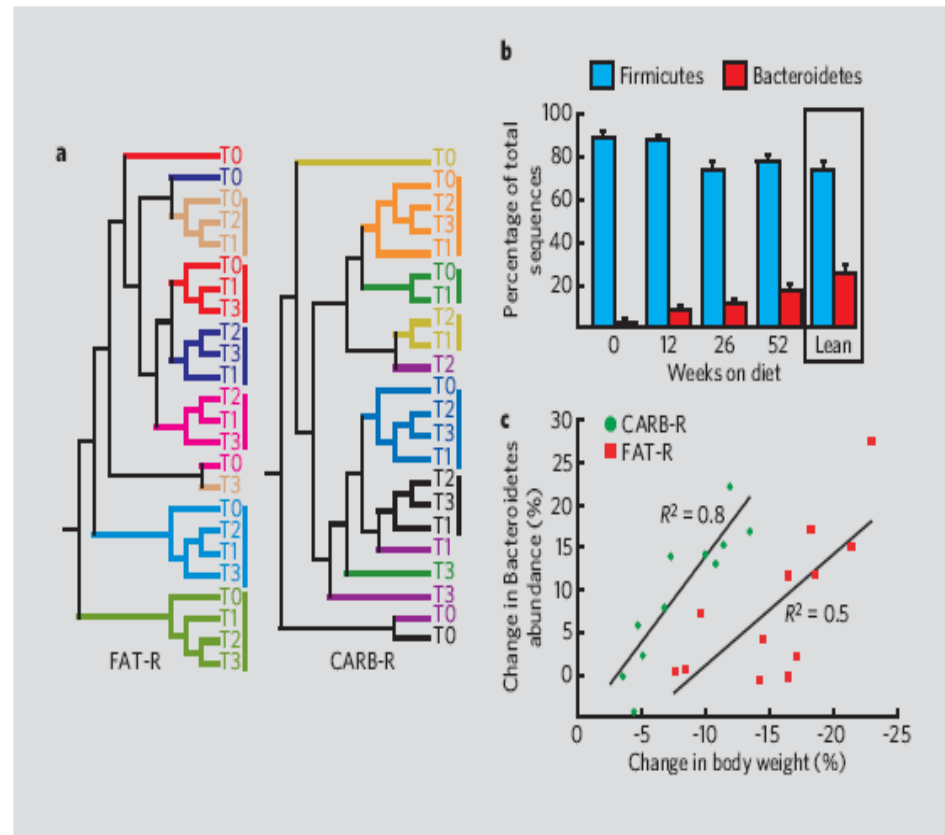
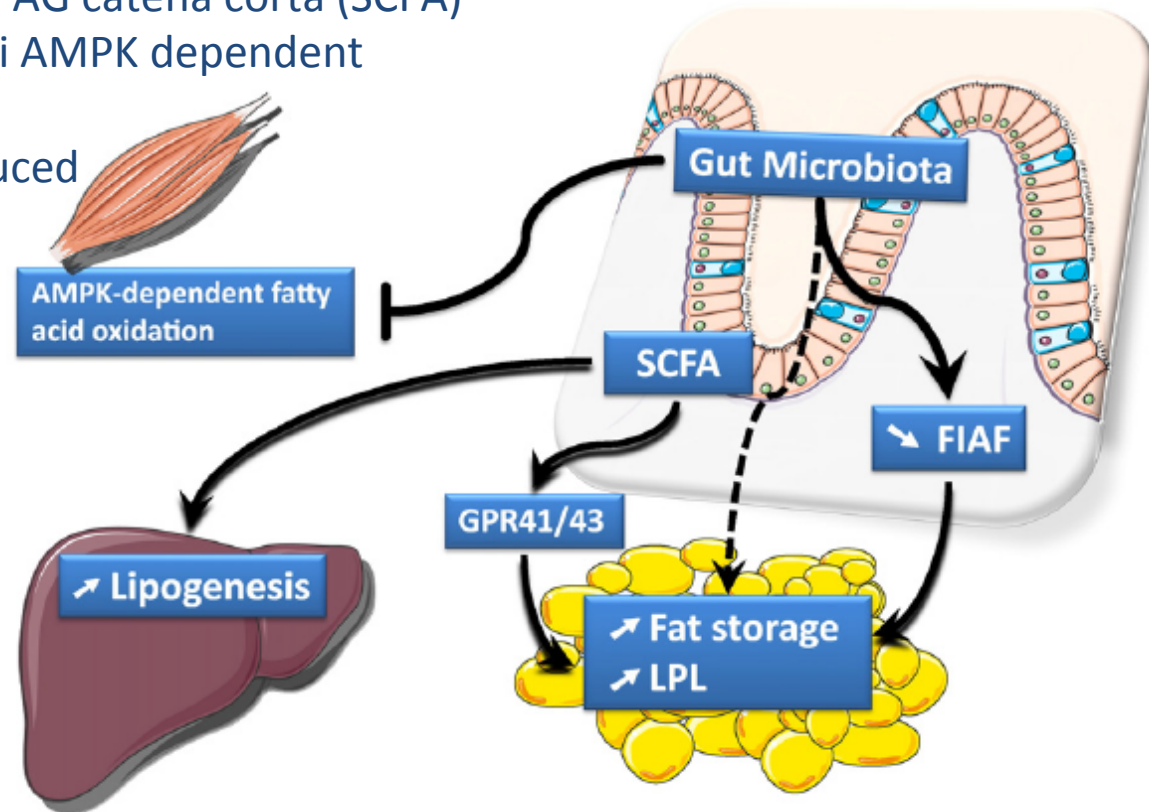


Figure 1| Correlation between body-weight loss and gut microbial ecology. a, Clustering of 16S

Possibili azioni del microbiota

- 1) Aumento dell'immagazzinamento energia (GPR41-43)
- 2) Incremento e assorbimento AG catena corta (SCFA)
- 3) Inibizione ossidazione grassi AMPK dependent
- 4) Controllo indiretto LPL
- 5) Inibizione FIAF (Fasting-induced Adipose Factor)



Esperimenti condotti su axenic mice

Obesity microbiota

- 283 articoli
- 100 review
- 4 registered clinical trials

Effetti

- Fat storage: *non confermato*
- Differenza nella *calory extraction: qualche evidenza*
- Infiammazione: *alcune evidenze per LPS, presenza Gram negativi*
- Differenza in composizione: *confermata*
- Endotossemia (G-neg.) e diabete tipo 2: *qualche evidenza*

obesity microbiome

- 140 papers;
- 68 review;
- 1 registered clinical trial: in topo;
- 38 osservazioni in topo;

Effetti

- fat storage: *non confermati*
- Infiammazione: *alcune evidenze per LPS, Gram negativi*
- Differenza in composizione: *confermata*

Ma esiste la possibilità di modificare il comportamento metabolico intervenendo sul microbiota?



Anti-diabetic effects of lactic acid bacteria in normal and type 2 diabetic mice

Kayoto Honda, Mihoko Moto, Naoko Uchida, Fang He and Naokata Hashizume

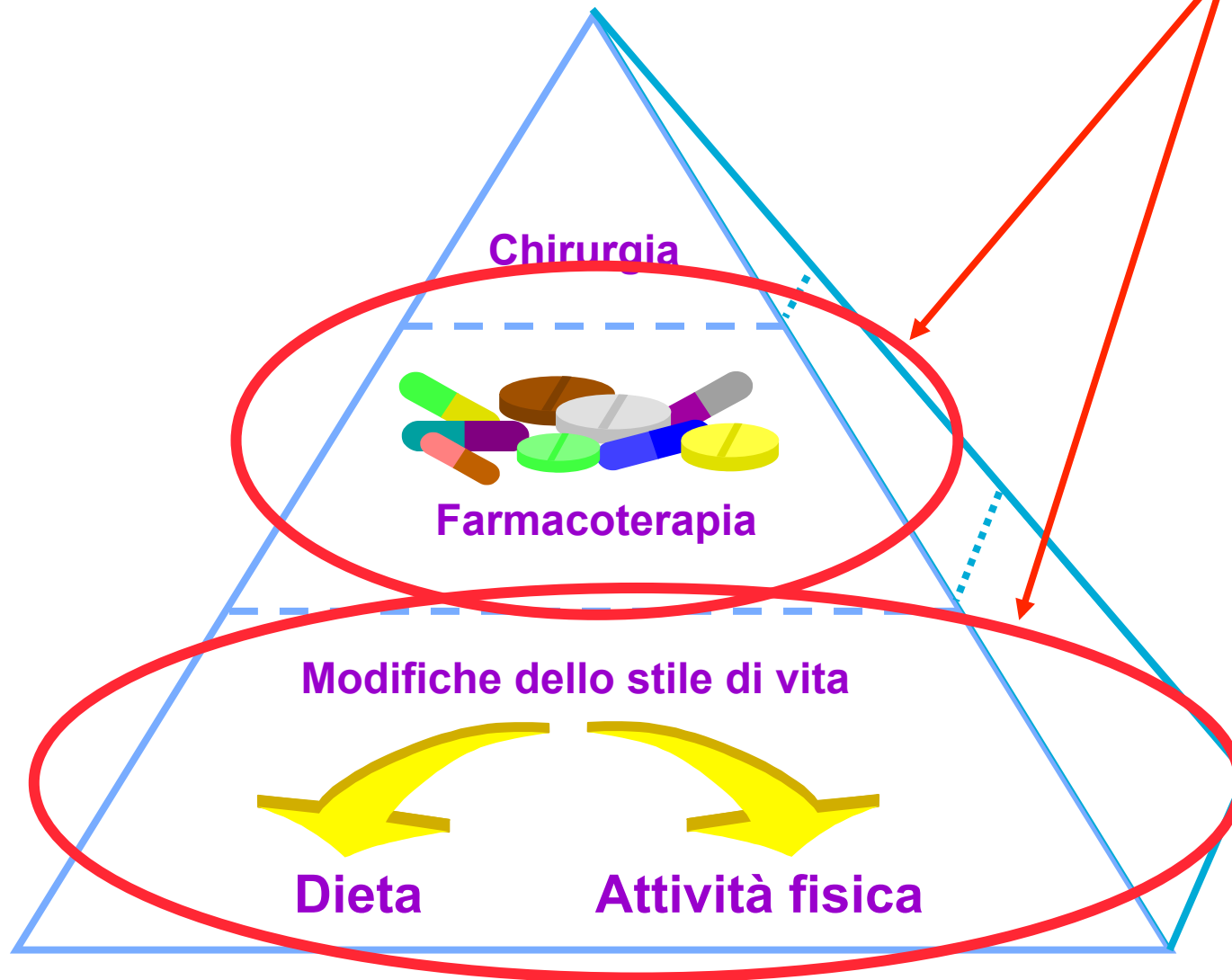
La somministrazione di lactobacillo GG induce:

- Riduzione della glicemia postprandiale nei topi normali dopo saccarosio o pasto standard
- Azione antidiabetica con riduzione della Hb A1c in topi geneticamente diabetici
- Riduzione dell'assorbimento di glucosio da parte dell'intestino

L'OBESO: UN MALATO CRONICO

- Il trattamento aiuta, non cura il paziente
- Necessita di trattamento tutta la vita come il diabetico o l'iperteso
- Non vi sono soluzioni a breve termine
- La ripresa del peso dopo calo ponderale è una evenienza frequente: infatti il recupero di peso si ripresenta dopo la sospensione del trattamento
- Una moderata riduzione di peso (5-10%) solo se mantenuta nel lungo periodo offre importanti benefici clinici
- I farmaci possono essere di grande utilità nei programmi di trattamento multidisciplinare dell'obesità e possono contribuire alle modificazioni dello stile di vita

Piramide del trattamento dell'obesità

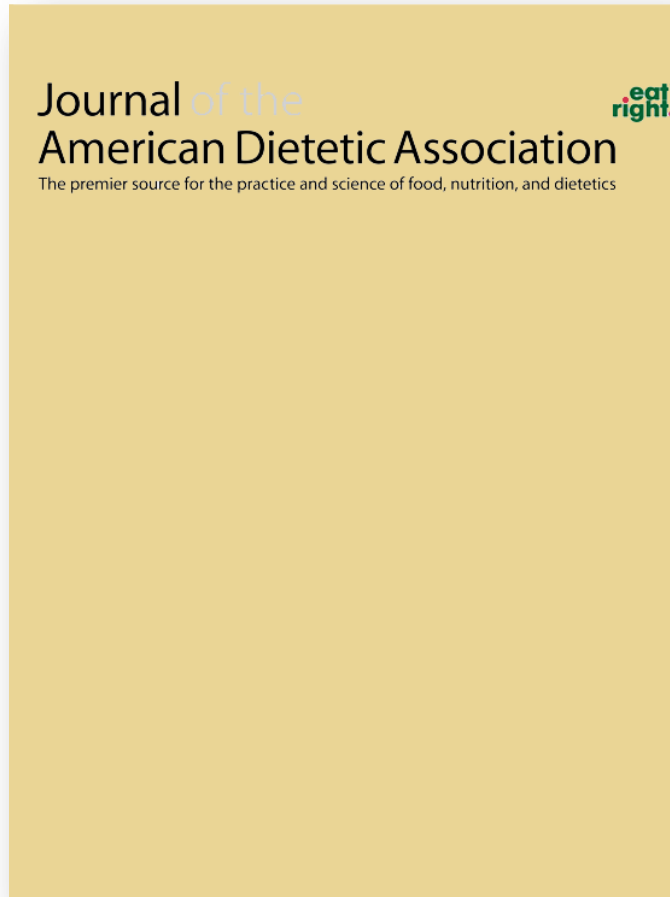


Terapie dell'obesità a confronto

	Stile di vita	Farmaci	Chirurgia
Calo medio	<5%	5 – 13%	13 – 27%
Follow up	Max 4 anni	Max 4 anni	15 anni
Risultato rispetto alla clinica	Sovrastimato	Sottostimato	Sovrastimato
Fluttuazioni del peso corporeo	Ampie	Ampie	Ampie
Parametri CV e diabete nel lungo periodo	Miglioramento non provato	Miglioramento provato	Miglioramento provato
Riduzione incidenza comparsa diabete	Non provato	Non provato	Provato
Riduzione mortalità globale	Non provata	Non provata	Provata
Riduzione mortalità cardiovascolare	Non provata	Non provata	Non riduce

**Risultati nel lungo periodo
terapie non farmacologiche né
chirurgiche**

Il Mantenimento del peso non è sostenibile dalla maggior parte dei pazienti

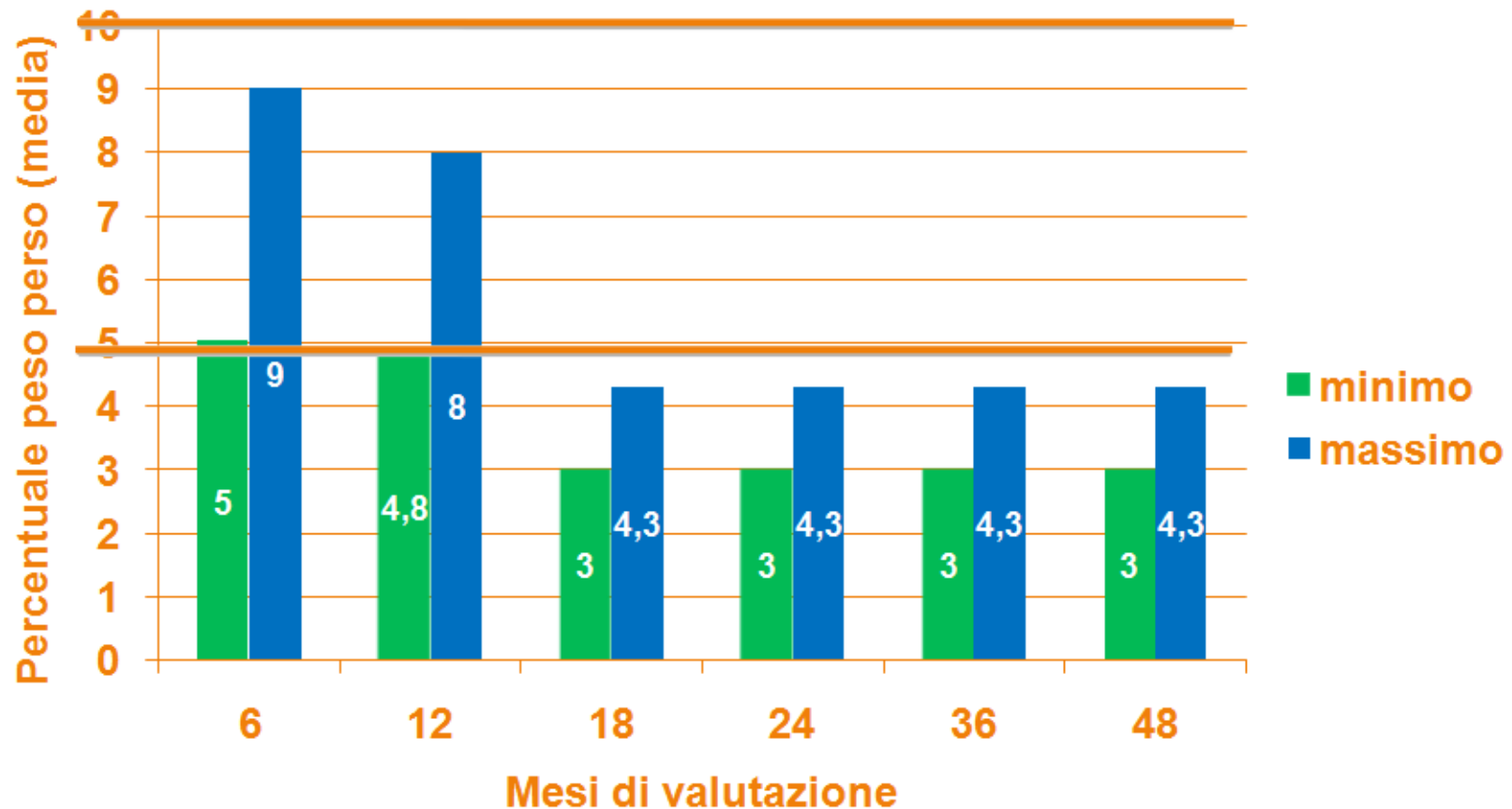


**Weight-loss outcomes: a systematic review
and meta-analysis of weight-loss clinical
trials with a minimum 1-year follow-up.**

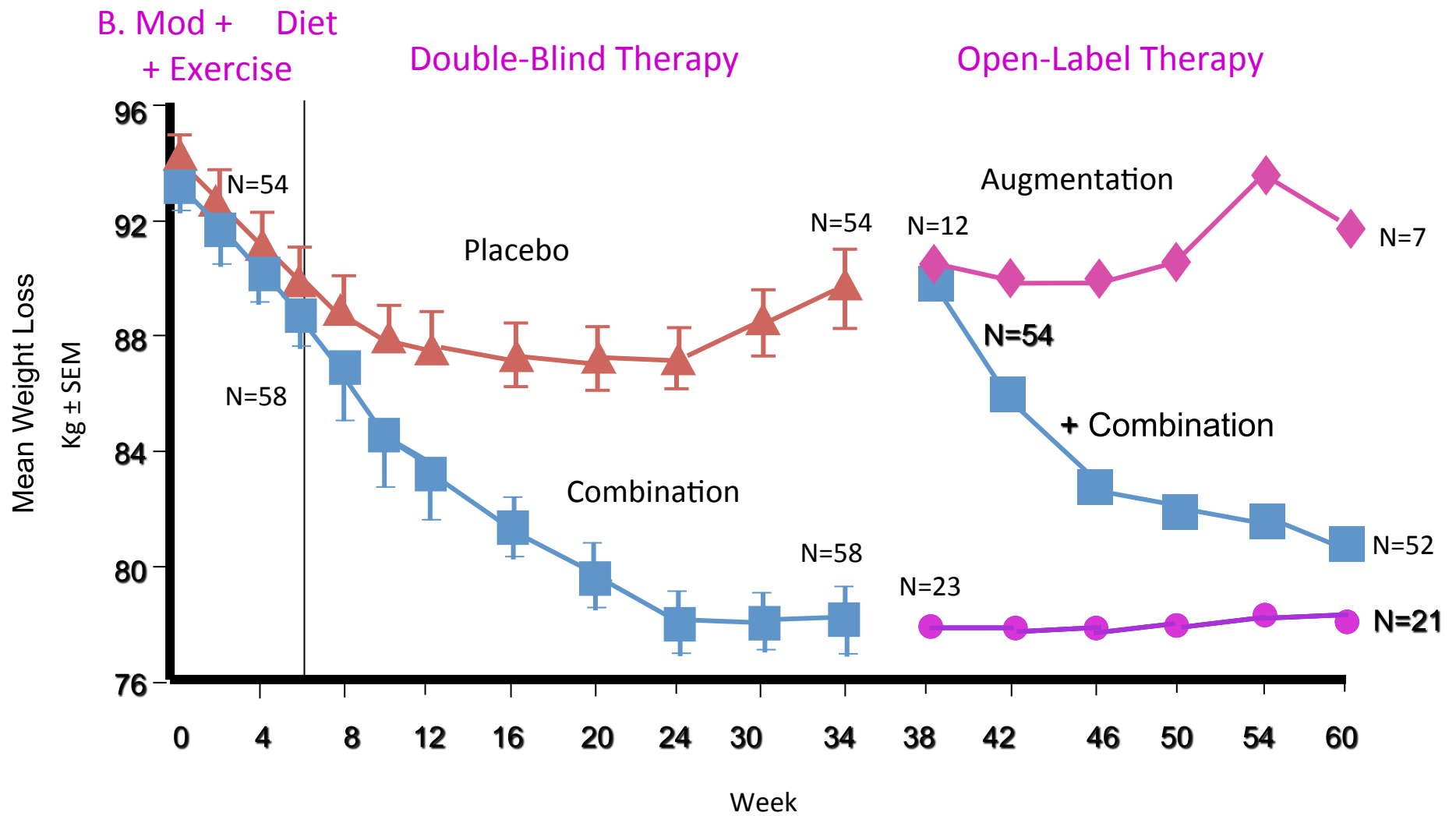
**Risultati della perdita di peso: una revione
sistematica e meta-analisi di studi clinici sulla
perdita di peso con un minimo di 1 anno di
follow-up.**

J Am Diet Assoc. 2007 Oct;107:1755-67

Risultati oltre l'anno con: dieta, dieta+esercizio fisico e sostituti del pasto



**Perchè usare il farmaco e
perchè impiegarlo in un
trattamento integrato**



Weintraub et al. Clin Pharmacol Ther 51. 1992

Un oceano di differenze

Farmaci anti-obesità approvati in USA ed EU/Italia

Principio attivo	USA	Italia
Fentermina (3 mesi)	si	no
Dietilpropione (3 mesi)	si	no
Fendimetrazina (3 mesi)	si	no
Orlistat (2 anni)	si	si
Lorcaserina (studi a 2 anni)	si	?
Fentermina/ (studi a 2 anni) Topiramato	si	?

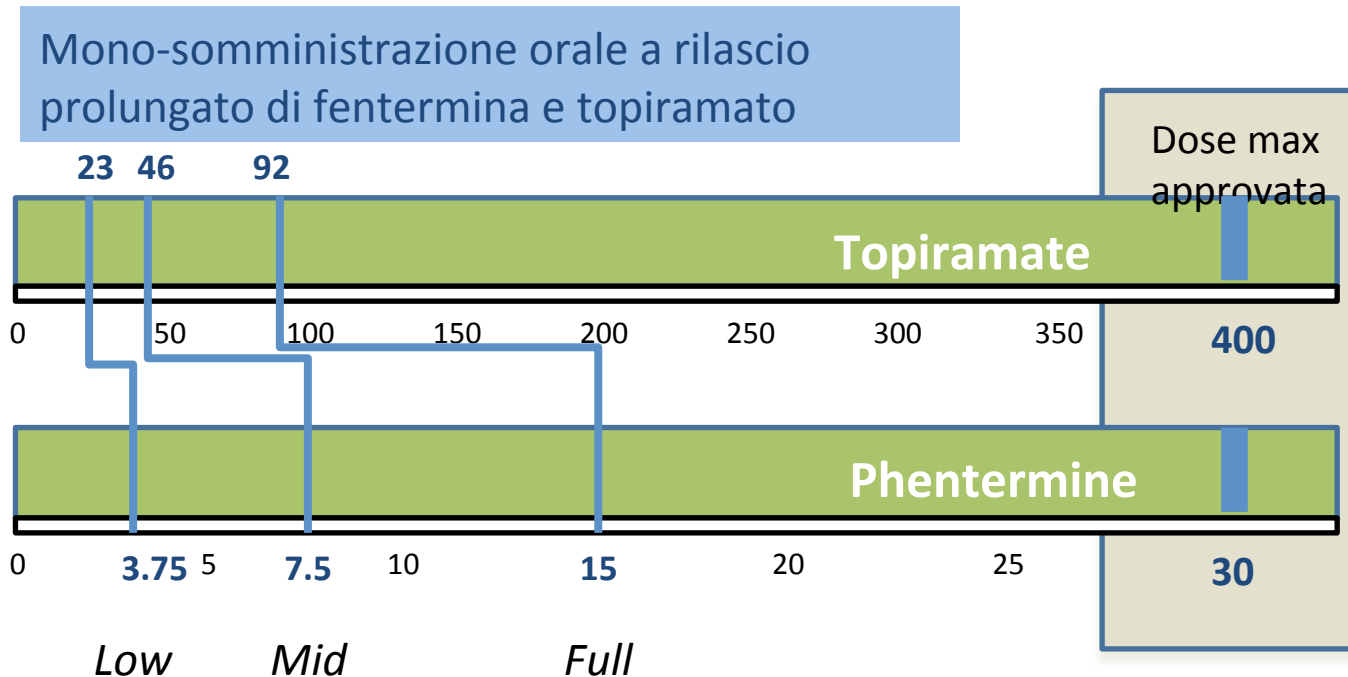
Fentermina + Topiramato (Qsymia)

Fentermina

- Farmaco noradrenergico
- In commercio dagli anni '50
- E' tuttora il farmaco anti-obesità più usato
- Non ha azione sul sistema serotonergico
- Dose massima giornaliera 30 mg

Topiramato

- Farmaco GABAergico
- In commercio dal 1996
- AIC: anti epilettico/profilassi emicrania
- Dose massima giornaliera 400 mg



Fentermina + Topiramato (Qsymia)

Efficacia

Studio Equip

BMI > 35 (n=1,267)

	PLACEBO	Qnexa low dose	Qnexa full dose
ITT -LOCF			
Perdita di peso %	1.6%	5.1%*	11.0%*
% pazienti calo \geq 5%	17%	45%*	67%*

Studio Conquer

*BMI = 27-45 con
Due o più co-morbidità
(n=2,487)*

	PLACEBO	Qnexa mid dose	Qnexa full dose
ITT -LOCF			
Perdita di peso %	1.8%	8.4%*	10.4%*
% pazienti calo \geq 5%	21%	62%*	70%*

Fentermina + Topiramato (Qsymia)

Categorie di perdita di peso

Studio Equip

BMI > 35 (n=1,267)

**p* < 0.026

***p* < 0.0001

	PLACEBO (47%)	Qnexa low dose (57%)	Qnexa full dose (59%)
completers			
≥ 15 %	5%	11%*	43%**
≥ 10%	12%	27%**	60%**
≥ 5%	26%	59%**	84%**

Studio Conquer

*BMI = 27-45 con
Due o più co-morbilità
(n=2,487)*

	PLACEBO (57%)	Qnexa mid dose (69%)	Qnexa full dose (64%)
completers			
≥ 15 %	4%	26%**	36%**
≥ 10%	10%	49%**	64%**
≥ 5%	26%	75%**	85%**

Fentermina + Topiramato (Qsymia)

Miglioramento delle comorbidità

Studio CONQUER

*BMI = 27-45 con
Due o più co-morbidità
(n=2,487)*

Fattori di rischio CV	Qnexa Mid	Valore di p	Qnexa Full	Valore di p
Circ. vita	↓	<0.0001	↓	<0.0001
PAS	↓	0.002	↓	<0.0001
PAD	↓	ns	↓	0.0031
TG	↓	<0.0001	↓	<0.0001
Colest tot/ HDL	↓	<0.0001	↓	<0.0001
Colest tot	↓	0.035	↓	0.0014
LDL	↓	ns	↓	0.0069
HDL	↑	<0.0001	↑	<0.0001

Fentermina + Topiramato (Qsymia)

	EQUIP (N=1,264)			CONQUER (N=2,485)		
	Placebo	Qnexa Low	Qnexa Full	Placebo	Qnexa Low	Qnexa Full
Secchezza fauci	3.7	6.7	17.0	2.4	13.5	20.8
Formicolii	1.9	4.2	18.8	2.0	13.7	20.5
Stipsi	6.8	7.9	14.1	5.9	15.1	17.4
Infezioni respiratorie alte	10.9	15.8	12.3	12.9	12.2	13.4
Disgeusia	1.0	1.3	8.4	1.1	7.4	10.4
Insonnia	4.9	5.0	7.8	4.7	5.8	10.3
Cefalea	10.1	10.4	11.9	9.1	7.0	10.2
Vertigini	4.1	2.9	5.7	3.1	7.2	10.0
Raffreddore	7.2	12.5	9.0	8.7	10.6	9.9
Sinusiti	5.5	7.5	7.2	6.7	6.8	8.6
Mal di schiena	5.1	5.4	5.5	4.9	5.6	7.2
Nausea	4.7	5.8	7.2	4.2	3.6	6.8
Offuscamento della vista	3.1	6.3	4.5	3.6	4.0	6.0
Bronchiti	4.3	6.7	5.5	4.3	4.4	5.2
Diarrea	4.5	5.0	4.7	4.8	6.4	5.8
Infezioni vie urinarie	3.5	3.3	4.7	3.7	5.2	5.4

Fentermina + Topiramato (Qsymia)

	EQUIP (N=1,264)			CONQUER (N=2,485)		
	Placebo	Qnexa Low	Qnexa Full	Placebo	Qnexa Low	Qnexa Full
Secchezza fauci	3.7	6.7	17.0	2.4	13.5	20.8
Formicolii	1.9	4.2	18.8	2.0	13.7	20.5
Stipsi	6.8	7.9	14.1	5.9	15.1	17.4
Infezioni respiratorie alte	10.9	15.8	12.3	12.9	12.2	13.4
Disgeusia	1.0	1.3	8.4	1.1	7.4	10.4
Insonnia	4.9	5.0	7.8	4.7	5.8	10.3
Cefalea	10.1	10.4	11.9	9.1	7.0	10.2
Vertigini	4.1	2.9	5.7	3.1	7.2	10.0
Raffreddore	7.2	12.5	9.0	8.7	10.6	9.9
Sinusiti	5.5	7.5	7.2	6.7	6.8	8.6
Mal di schiena	5.1	5.4	5.5	4.9	5.6	7.2
Nausea	4.7	5.8	7.2	4.2	3.6	6.8
Offuscamento della vista	3.1	6.3	4.5	3.6	4.0	6.0
Bronchiti	4.3	6.7	5.5	4.3	4.4	5.2
Diarrea	4.5	5.0	4.7	4.8	6.4	5.8
Infezioni vie urinarie	3.5	3.3	4.7	3.7	5.2	5.4

Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Kishore M Gadde, David B Allison, Donna H Ryan, Craig A Peterson, Barbara Troupin, Michael L Schwiers, Wesley W Day

www.thelancet.com **Published online**
April 11, 2011 DOI:10.1016/
S0140-6736(11)60205-5

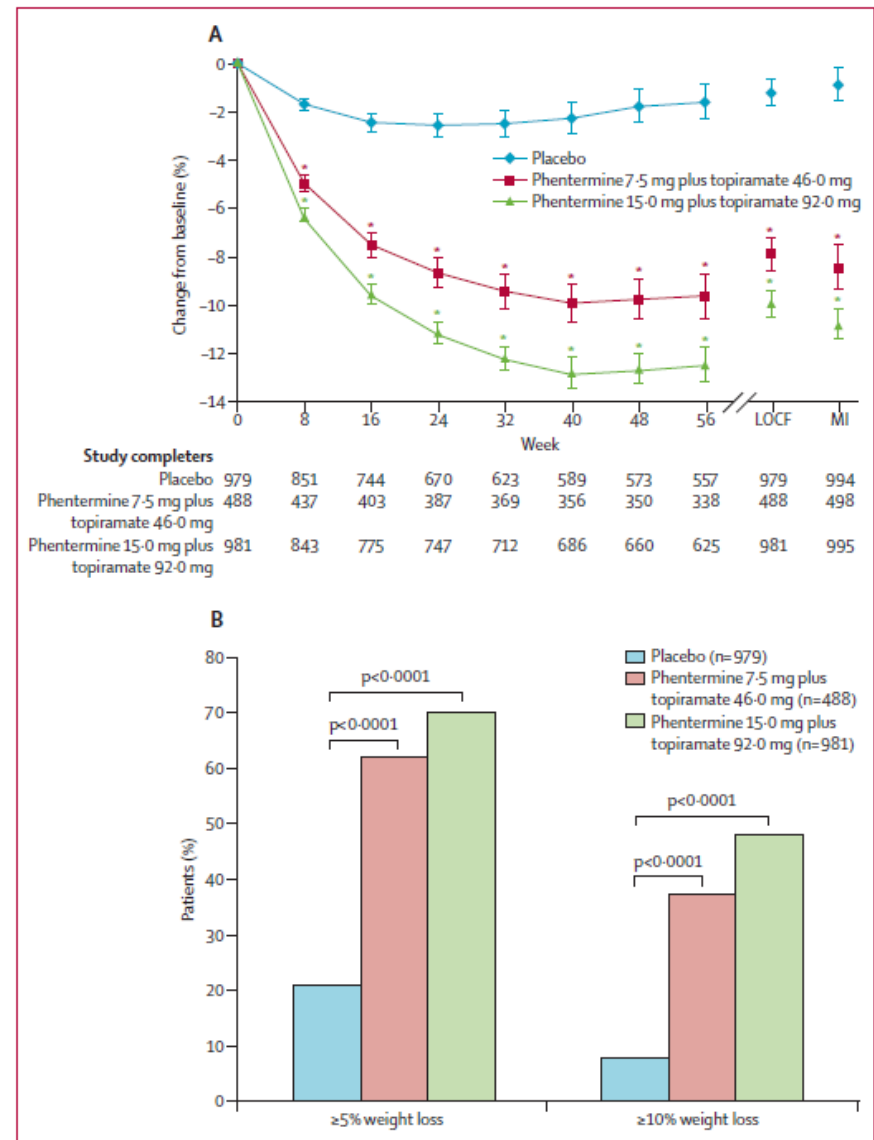


Figure 2: Effects of phentermine plus topiramate on bodyweight
 (A) Least-squares mean change (95% CI) derived from three different statistical analyses. Weight change curves are plotted for completers by visit; shown to the right of the graph are data derived from the analyses of the intention-to-treat LOCF and MI. (B) Patients with at least 5% and at least 10% weight loss. LOCF=last observation carried forward. MI=multiple imputation.

Fentermina + Topiramato (Qsymia)

Il *panel* di esperti della FDA, dopo un primo parere sfavorevole nel 2010, si è pronunciato a favore dell'approvazione del farmaco il 22 febbraio 2012 con 20 su 22 voti a favore.

Il 17 luglio 2012 la FDA ha dato l'autorizzazione all'immissione in commercio alla associazione di fentermina-topiramato

Dal 18 settembre 2012 il farmaco è disponibile negli USA

Entro la fine del 2012 è atteso il pare di EMA/CHMP

Tabella
comparativa
del calo
rispetto al
placebo

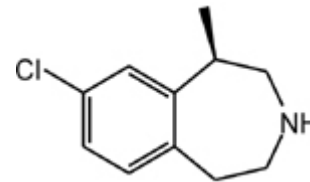
Farmaco	Calo ponderale (kg)		Differenza (kg)
	Farmaco	Placebo	
Fentermina	6,8	2,8	4,0
Dietilpropione	6,5	3,5	3,0
Orlistat	7,3	5,0	2,3
Sibutramina	5,3	1,8	3,5
Fluoxetina	4,8	2,4	2,4
Topiramato	4,5	1,7	2,8
Bupropione	6,0	2,8	3,2
Metformina	2,5	0,5	2,0
Tesofensina	12,6	2,0	10,6
Lorcaserina	5,9	2,2	3,7
Liraglutide	7,2	2,8	4,4
Pramlintide	6,8	0,8	6,0
Fentermina/fenfluramina	16,0	5,0	11,0
Efedrina/caffeina	17,5	13,6	3,9
Fentermina/pramlintide	11,3	2,1	9,2
Sibutramina/pramlintide	11,2	2,1	9,1
Bupropione/naltrexone	6,3	1,3	5,0
Fentermina/topiramato	11,4	1,8	9,6

Tabella
comparativa
del calo
rispetto al
placebo

Farmaco	Calo ponderale (kg)		Differenza (kg)
	Farmaco	Placebo	
Fentermina	6,8	2,8	4,0
Dietilpropione	6,5	3,5	3,0
Orlistat	7,3	5,0	2,3
Sibutramina	5,3	1,8	3,5
Fluoxetina	4,8	2,4	2,4
Topiramato	4,5	1,7	2,8
Bupropione	6,0	2,8	3,2
Metformina	2,5	0,5	2,0
Tesofensina	12,6	2,0	10,6
Lorcaserina	5,9	2,2	3,7
Liraglutide	7,2	2,8	4,4
Pramlintide	6,8	0,8	6,0
Fentermina/fenfluramina	16,0	5,0	11,0
Efedrina/caffeina	17,5	13,6	3,9
Fentermina/pramlintide	11,3	2,1	9,2
Sibutramina/pramlintide	11,2	2,1	9,1
Bupropione/naltrexone	6,3	1,3	5,0
Fentermina/topiramato	11,4	1,8	9,6

Lorcaserina

La molecola



In data 27 giugno 2012 la FDA ha autorizzato l'immissione in commercio di lorcaserina per il trattamento di soggetti obesi o con BMI \geq di 27 in presenza di comorbidità

Questo parere favorevole è stato preso dopo l'iniziale rifiuto del 2010 e costituisce una svolta nell'atteggiamento dell'agenzia nei confronti dell'obesità.

L'Azienda titolare del brevetto dovrà condurre degli studi post marketing sulla sicurezza CV e sul rischio di tumori

Lorcaserina

Sarà commercializzata negli USA con il nome di Belviq

Sarà disponibile in capsule da 10 mg da assumere due volte al giorno

La FDA sconsiglia di proseguire il trattamento con lorcaserina se il calo ponderale dopo 12 settimane è inferiore al 5%.

Arena's marketing authorization application was accepted in the EU on March 26, 2012.

Day 120 questions are set to occur in July, and depending on how quickly ARNA addresses any concerns, approval may occur as early as 1H 2013.

Lorcaserina

- E' un potente e selettivo agonista dei recettori serotoninergici 5-HT_{2C}

- I recettori 5-HT_{2C} sono localizzati in numerose aree cerebrali deputate al controllo dell'assunzione alimentare e sono virtualmente assenti in periferia

- E' 15 e 100 volte più potente nello stimolare i recettori 5-HT_{2C} rispetto a quelli 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B} a livello periferico

- I recettori e 5-HT_{2B} sono quelli implicati nell'insorgenza di valvulopatia nei soggetti che assumevano fenfluramine

A One-Year Randomized Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Obese and Overweight Adults: The BLOSSOM Trial

Meredith C. Fidler, Matilde Sanchez, Brian Raether, Neil J. Weissman, Steven R. Smith, William R. Shanahan, and Christen M. Anderson, for the BLOSSOM Clinical Trial Group

Design and Setting: This randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel arm trial took place at 97 U.S. research centers.

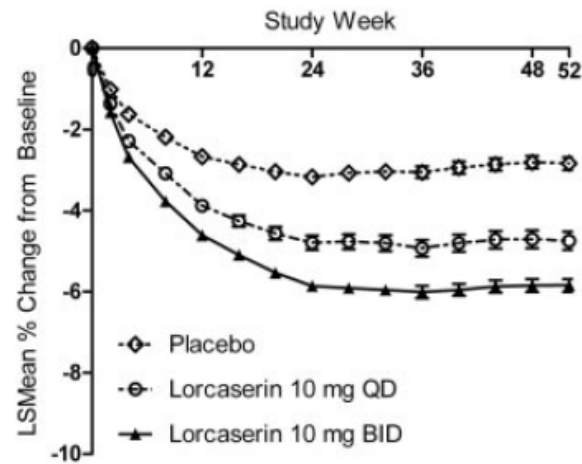
Patients: Patients included 4008 patients, aged 18–65 yr, with a body mass index between 30 and 45 kg/m² or between 27 and 29.9 kg/m² with an obesity-related comorbid condition.

Interventions: Patients were randomly assigned in a 2:1:2 ratio to receive lorcaserin 10 mg twice daily (BID), lorcaserin 10 mg once daily (QD), or placebo. All patients received diet and exercise counseling.

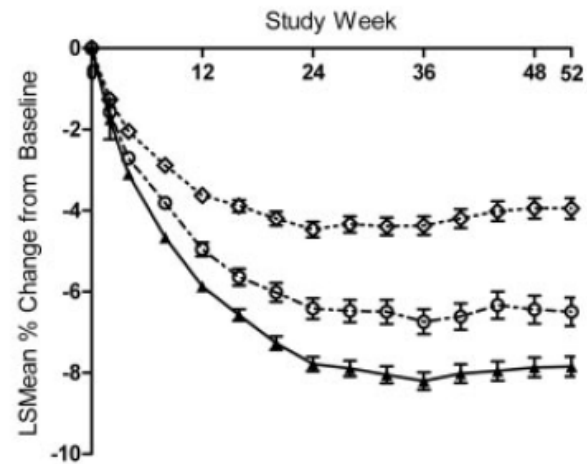
TABLE 2. Changes in metabolic and cardiovascular risk factors

	Lorcaserin 10 mg BID, n = 1561	Lorcaserin 10 mg QD, n = 771	Placebo, n = 1541
Patients achieving $\geq 5\%$ weight loss [n (%)]	737 (47.2)	310 (40.2) ^b	385 (25.0)
Patients achieving $\geq 10\%$ weight loss [n (%)]	353 (22.6)	134 (17.4) ^b	150 (9.7)
Body weight			
Baseline (kg)	100.3 (15.7)	100.1 (16.7)	100.8 (16.2)
Change (kg)	-5.8 (6.4)	-4.7 (6.4) ^b	-2.9 (6.4)
Change (%)	-5.8 (6.3)	-4.7 (6.3) ^b	-2.8 (6.3)
Change (kg) in subgroups [mean (sd)]			
Men	-5.6 (7.2)	-6.0 (8.0)	-3.9 (6.9)
Women	-5.8 (6.4)	-4.4 (6.3)	-2.6 (5.8)
White	-6.7 (7.0)	-5.5 (7.1)	-3.5 (6.6)
Black	-3.9 (5.1)	-3.4 (5.6)	-1.2 (4.1)
Hispanic	-3.4 (5.1)	-1.8 (4.2)	-2.0 (4.6)
BMI <30 kg/m ²	-5.7 (5.3)	-4.7 (4.8)	-3.5 (4.7)
BMI ≥ 30 and <35 kg/m ²	-5.4 (6.1)	-4.4 (5.7)	-2.6 (5.2)
BMI ≥ 35 and <40 kg/m ²	-6.3 (7.0)	-5.3 (7.2)	-2.6 (5.9)
BMI ≥ 40 and <45 kg/m ²	-5.5 (7.0)	-4.8 (8.0)	-3.7 (7.8)

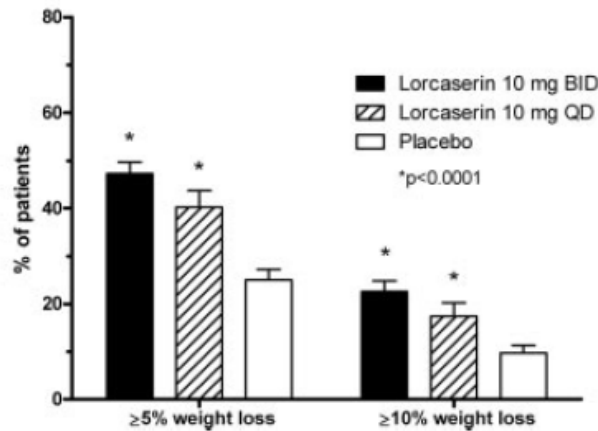
A MITT/LOCF



B Per Protocol



C MITT/LOCF



D Per Protocol

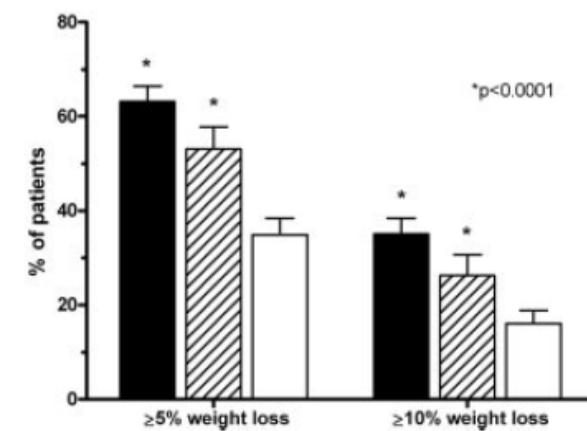


FIG. 1. Body weight change from baseline to wk 52. Weight change by study visit: A, MITT/LOCF analysis; B, per-protocol analysis; ▲, lorcaserin 10 mg BID; ○, lorcaserin 10 mg QD; ◇, placebo. Categorical weight loss: C, MITT/LOCF analysis; D, per-protocol analysis; *black bars*, lorcaserin 10 mg BID; *hatched bars*, lorcaserin 10 mg QD; *white bars*, placebo.

TABLE 4. Adverse events

	Lorcaserin BID (n = 1602)	Lorcaserin QD (n = 801)	Placebo (n = 1601)
Patients with any AE	1323 (82.6)	653 (81.5)	1205 (75.3)
Patients with any serious AE	49 (3.1)	27 (3.4)	36 (2.2)
Discontinuation due to AE	115 (7.2)	50 (6.2)	73 (4.6)
AE with incidence \geq 5% in any group			
Headache	250 (15.6)	125 (15.6)	147 (9.2)
Upper respiratory tract infection	204 (12.7)	117 (14.6)	202 (12.6)
Nasopharyngitis	201 (12.5)	95 (11.9)	192 (12.0)
Nausea	145 (9.1)	61 (7.6)	85 (5.3)
Dizziness	140 (8.7)	50 (6.2)	62 (3.9)
Fatigue	134 (8.4)	53 (6.6)	66 (4.1)
Sinusitis	122 (7.6)	67 (8.4)	117 (7.3)
Urinary tract infection	107 (6.7)	61 (7.6)	77 (4.8)
Back pain	101 (6.3)	55 (6.9)	91 (5.7)
Diarrhea	98 (6.1)	53 (6.6)	94 (5.9)
Dry mouth	87 (5.4)	27 (3.4)	37 (2.3)
Constipation	80 (5.0)	41 (5.1)	61 (3.8)
Psychiatric AE of interest			
Depression	31 (1.9)	9 (1.1)	29 (1.8)
Depressed mood	10 (0.6)		14 (0.9)
Suicidal ideation	15 (0.9)	5 (0.6)	11 (0.7)

Results are shown as n (%).

ORIGINAL ARTICLE

Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management

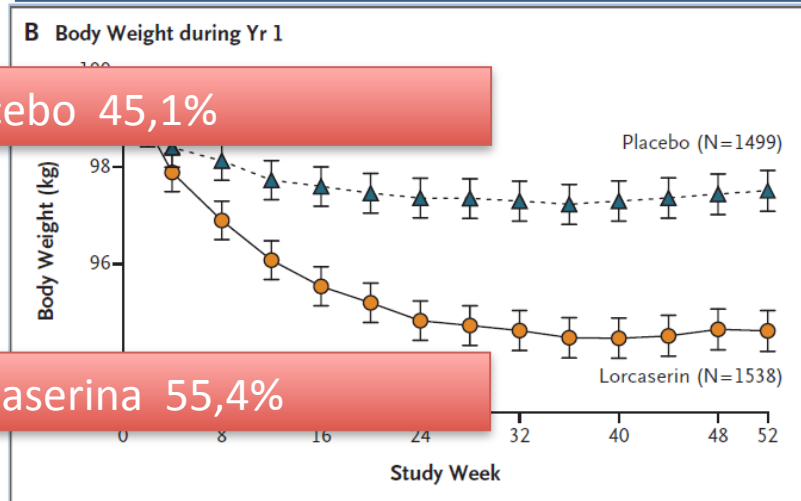
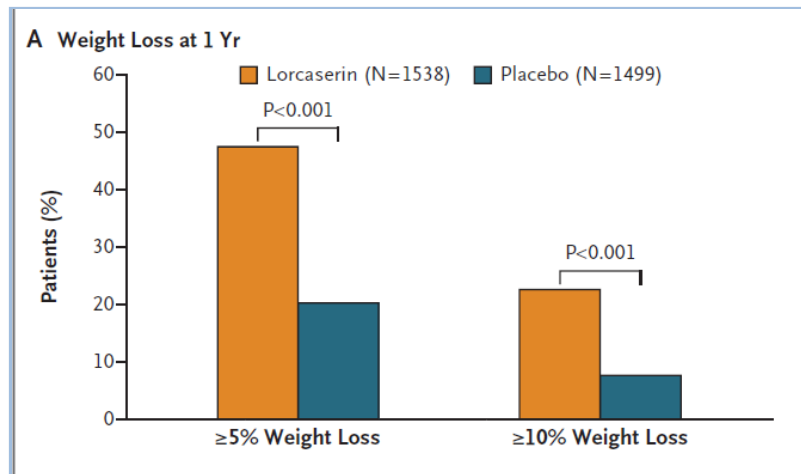
Steven R. Smith, M.D., Neil J. Weissman, M.D., Christen M. Anderson, M.D.,
Ph.D., Matilde Sanchez, Ph.D., Emil Chuang, M.D., Scott Stubbe, M.B.A.,
Harold Bays, M.D., William R. Shanahan, M.D., and the Behavioral Modification
and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group

3182 pz obesi (BMI 30 – 45)
o sovrappeso/obesi (BMI 27–45) con almeno una comorbidità
(ipertensione, dislipidemia, malattia CV, IGT, OSAS)

Criteria di esclusione
insufficienza mitralica moderata, insufficienza aortica lieve
diabete mellito, PAS > 140 PAD > 90
Depressione fino a 2 anni prima con necessità di terapia farmac.
Gravidanza e lattazione

Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management

Perdita di peso dopo 1 anno

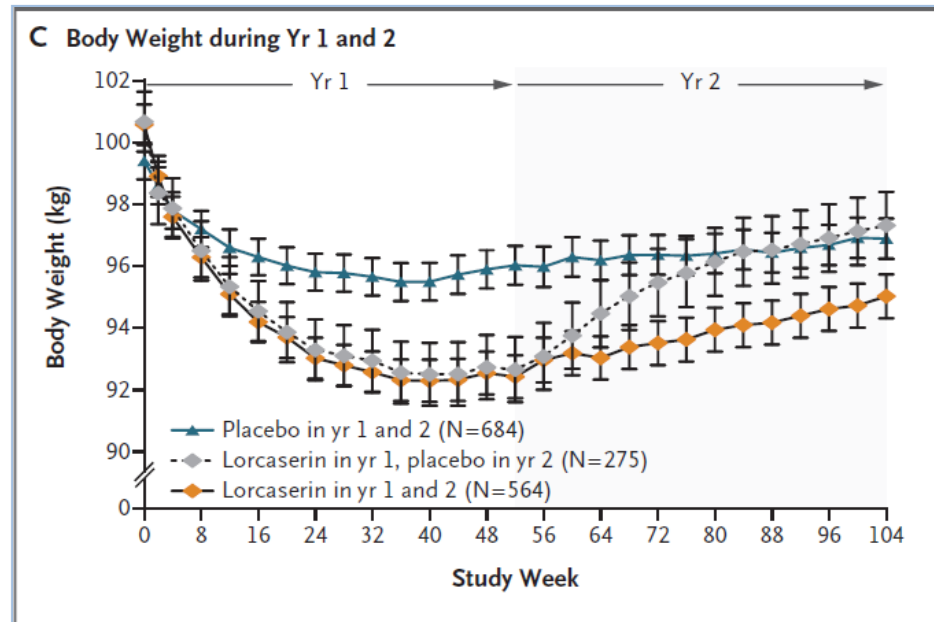


Completers placebo 45,1%

Completers lorcaserina 55,4%

Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management

Perdita di peso dopo 2 anni



Dati sul rischio di sviluppo di valvulopatia mitralica ed aortica

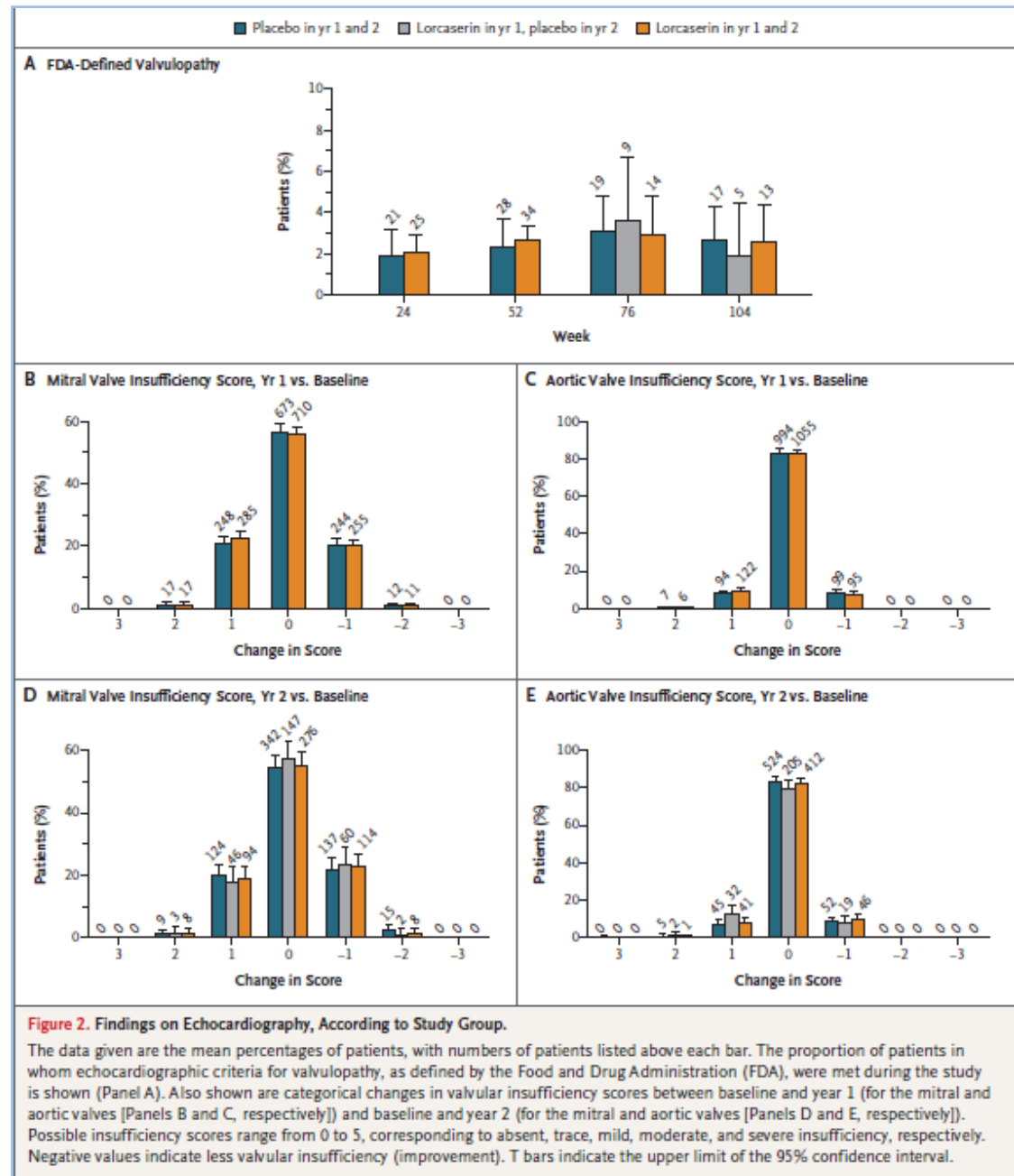


Tabella
comparativa
del calo
rispetto al
placebo

Farmaco	Calo ponderale (kg)		Differenza (kg)
	Farmaco	Placebo	
Fentermina	6,8	2,8	4,0
Dietilpropione	6,5	3,5	3,0
Orlistat	7,3	5,0	2,3
Sibutramina	5,3	1,8	3,5
Fluoxetina	4,8	2,4	2,4
Topiramato	4,5	1,7	2,8
Bupropione	6,0	2,8	3,2
Metformina	2,5	0,5	2,0
Tesofensina	12,6	2,0	10,6
Lorcaserina	5,9	2,2	3,7
Liraglutide	7,2	2,8	4,4
Pramlintide	6,8	0,8	6,0
Fentermina/fenfluramina	16,0	5,0	11,0
Efedrina/caffeina	17,5	13,6	3,9
Fentermina/pramlintide	11,3	2,1	9,2
Sibutramina/pramlintide	11,2	2,1	9,1
Bupropione/naltrexone	6,3	1,3	5,0
Fentermina/topiramato	11,4	1,8	9,6

Tabella
comparativa
del calo
rispetto al
placebo

Farmaco	Calo ponderale (kg)		Differenza (kg)
	Farmaco	Placebo	
Fentermina	6,8	2,8	4,0
Dietilpropione	6,5	3,5	3,0
Orlistat	7,3	5,0	2,3
Sibutramina	5,3	1,8	3,5
Fluoxetina	4,8	2,4	2,4
Topiramato	4,5	1,7	2,8
Bupropione	6,0	2,8	3,2
Metformina	2,5	0,5	2,0
Tesofensina	12,6	2,0	10,6
Lorcaserina	5,9	2,2	3,7
Liraglutide	7,2	2,8	4,4
Pramlintide	6,8	0,8	6,0
Fentermina/fenfluramina	16,0	5,0	11,0
Efedrina/cafeina	17,5	13,6	3,9
Fentermina/pramlintide	11,3	2,1	9,2
Sibutramina/pramlintide	11,2	2,1	9,1
Bupropione/naltrexone	6,3	1,3	5,0
Fentermina/topiramato	11,4	1,8	9,6



LIRAGLUTIDE

Effects of Liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study

Arne Astrup, Stephan Rössner, Luc Van Gaal, Aila Rissanen, Leo Niskanen, Mazin Al Hakim, Jesper Madsen, Mads F Rasmussen, Michael E J Lean,

THE LANCET *October 23, 2009 DOI:101016/S0140-6736(09)61375-1*

Trial profile

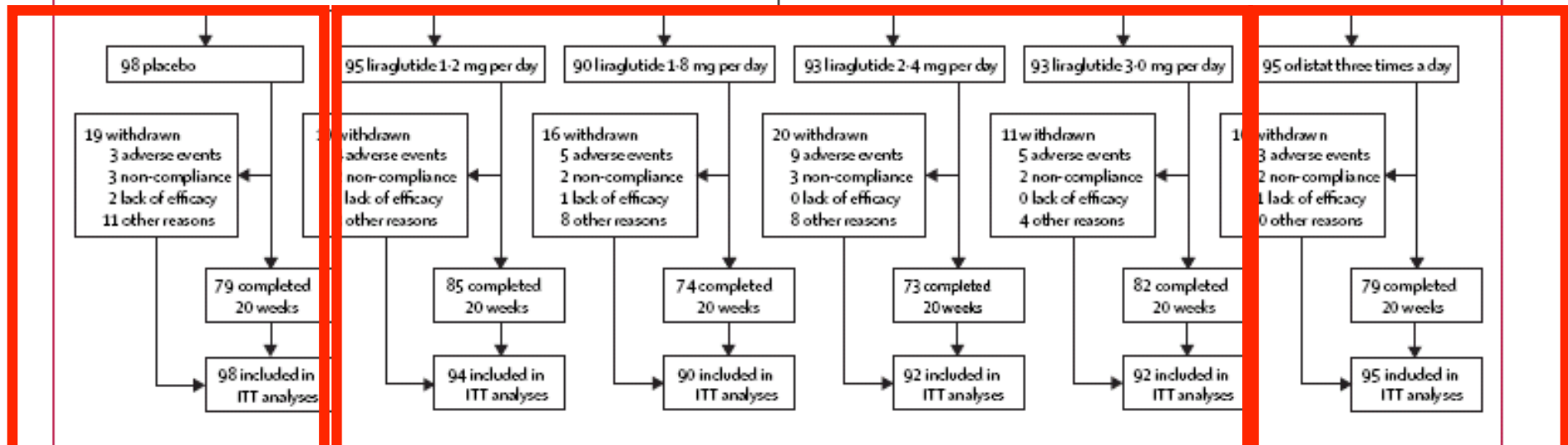
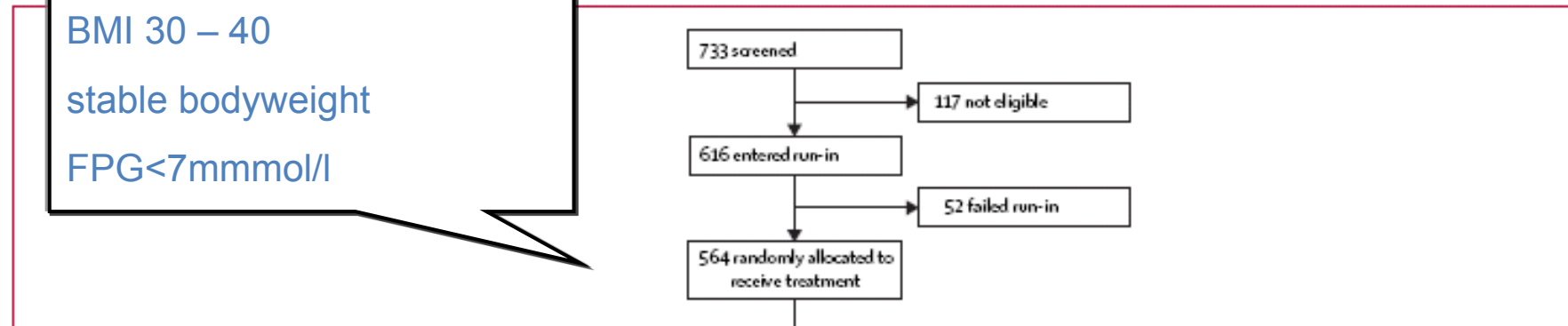
LIRAGLUTIDE

564 patients

BMI 30 – 40

stable bodyweight

FPG < 7 mmol/l



Placebo

Liraglutide

Orlistat

LIRAGLUTIDE

Change in bodyweight

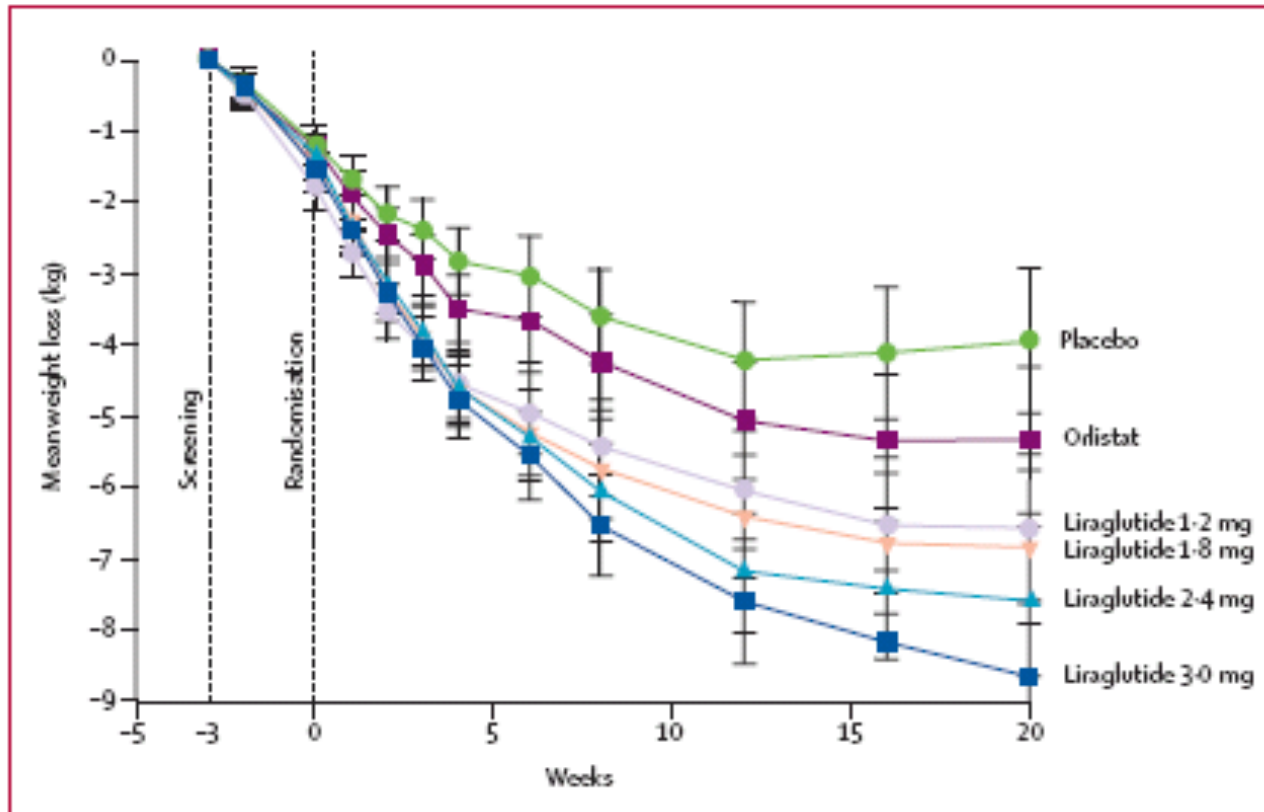


Figure 1: Change in bodyweight Data are mean (95% CI) (ANCOVA estimate) for the intention-to-treat population with the last observation carried forward.

LIRAGLUTIDE



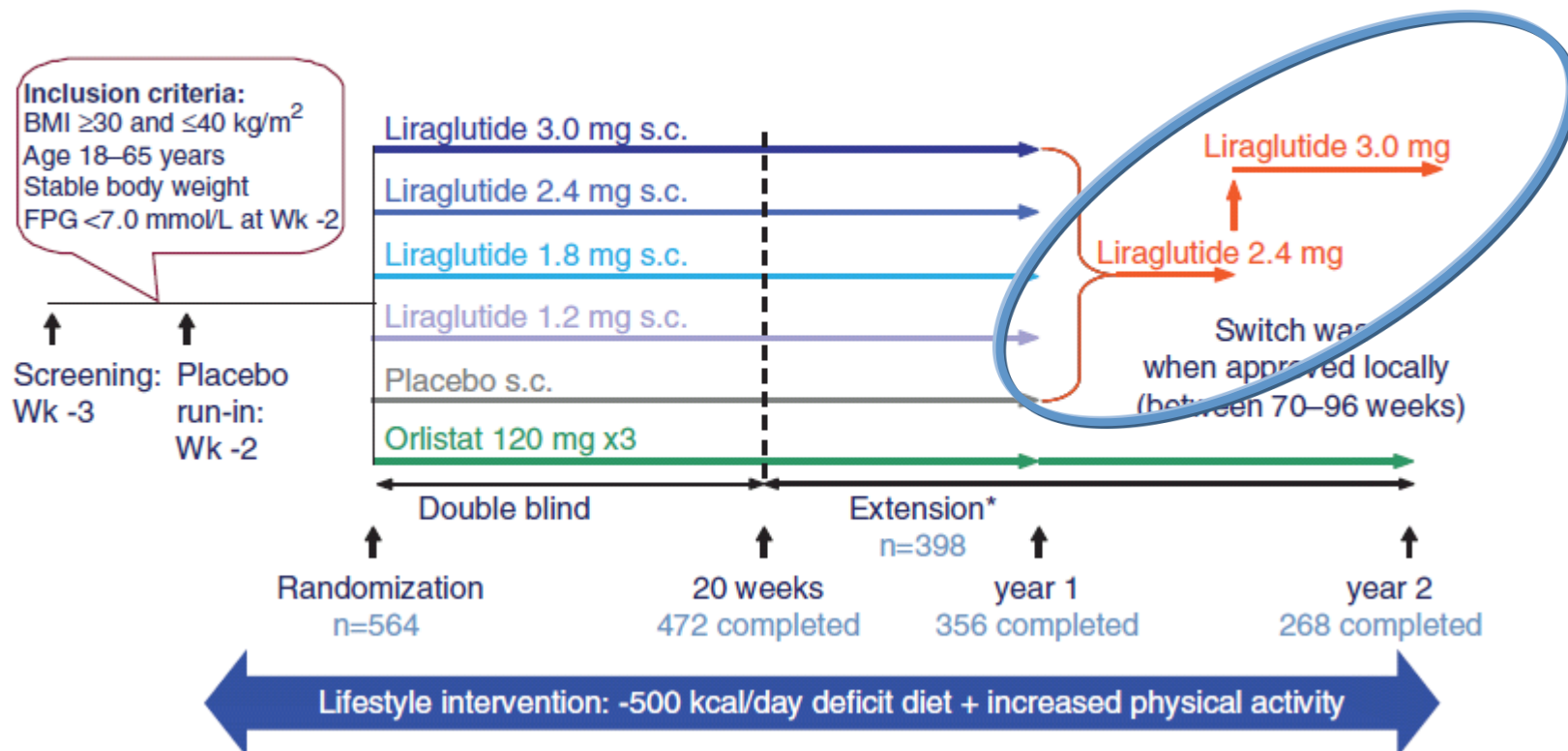
Safety, tolerability and sustained weight loss **over 2 years** with the once-daily human GLP-1 analog, Liraglutide

Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rössner S, Savolainen MJ, Van Gaal L.

INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY 2011 1-12 Aug 16.

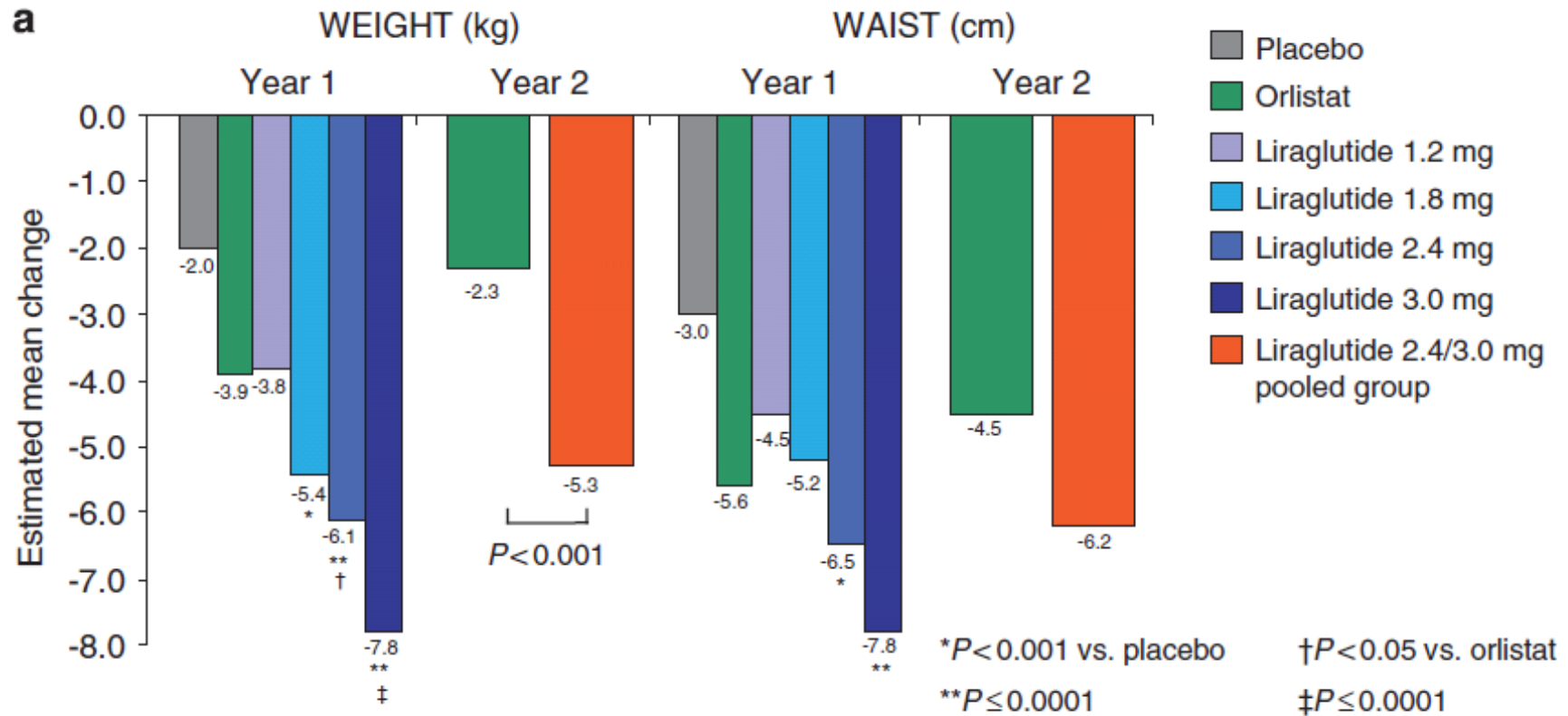
LIRAGLUTIDE

Safety and weight loss with diet and liraglutide
A Astrup *et al*



LIRAGLUTIDE

Safety and weight loss with diet and liraglutide
A Astrup et al



LIRAGLUTIDE

**Liraglutide nei pazienti con ridotta
tolleranza glicidica o diabete di tipo 2:
label**

**Liraglutide nei pazienti obesi con normale
tolleranza glicidica:
off label (ma letteratura presente)**

CONCLUSIONI

- La diffusione di sovrappeso ed obesità sta assumendo dimensioni epidemiche
- L'eccessivo apporto energetico e la sedentarietà costituiscono la principale causa di questa epidemia

CONCLUSIONI

- È possibile che nei prossimi anni vengano identificati altri elementi causativi di questa epidemia (*i.e. cause infettive*)
- Anche le conoscenze sul microbiota potrebbero modificare l'approccio all'obesità e alle sue complicanze
- Se ciò venisse confermato il trattamento e la prevenzione dell'obesità potrebbero cambiare totalmente

CONCLUSIONI

- Per il momento alla base del trattamento restano le modificazioni dello stile di vita
- L'approvazione di nuovi farmaci più efficaci e sicuri potrà migliorare il trattamento di questa patologia e ridurre il ricorso alla chirurgia bariatrica

Novel strategies for the development of improved anti-obesity drugs

