

Obesità: Nuove Prospettive Farmacologiche

Paolo Sbraccia

*Dipartimento di Medicina dei Sistemi,
Università di Roma "Tor Vergata",
UOC di Medicina Interna e Centro di Eccellenza
per la Cura dell'Obesità, Policlinico Tor Vergata*

Parole chiave

Obesità
Liraglutide
Diabete

Riassunto

L'obesità è una malattia cronica e come tale è necessario trattarla. Una migliore conoscenza dei meccanismi del controllo dell'appetito e del consumo energetico ha portato allo sviluppo di nuove molecole, e oggi le prospettive di sviluppo di farmaci innovativi per la terapia dell'obesità sono decisamente aumentate. Da poco è disponibile nel nostro paese uno di questi farmaci (liraglutide 3 mg), e certamente nei prossimi anni aumenterà la scelta di farmaci efficaci e sicuri, consentendo di trattare l'obesità come si fa per il diabete e l'ipertensione, con il vantaggio che così facendo si evitano le molte complicanze tra le quali, appunto, le due citate.

Introduzione

È possibile ricorrere alla terapia farmacologica quando l'intervento sugli stili di vita è risultato inefficace, cosa che purtroppo si verifica molto di frequente.

La terapia farmacologica è indicata solo in soggetti con indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) ≥ 30 kg/m² o in soggetti con BMI ≥ 27 in presenza di altre comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete tipo 2, dislipidemia o apnea ostruttiva) ^{1,2}.

La storia dei composti antiobesità è ricca di insuccessi. Probabilmente il più famoso è legato alla combinazione "fen-phen", associazione di un analogo amfetaminico, la fenfluramina, che influiva efficacemente sul senso di sazietà aumentando la trasmissione neuronale serotoninergica, associato a fentermina. L'utilizzo della combinazione non venne mai approvato negli Stati Uniti, ma il suo impiego si diffuse rapidamente. La combinazione era estremamente efficace, ma purtroppo causava ipertensione polmonare e patologie valvolari cardiache ³, che ne determinarono il ritiro dal commercio nel 2004. Furono riscontrati problemi anche con altri analoghi delle amfetamine e simpatico mimetici: aminorex si associava a tossicità miocardica, morte improvvisa e ipertensione polmonare anche fatale; fenilpropanolamina a emorragie cerebrali e ictus; efedrina ad attacchi cardiaci, ipertensione, palpitazione, ictus e morte improvvisa ⁴.

Più recentemente, nel gennaio del 2010 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato la sospensione dell'immissione in commercio dei medicinali a base di sibutramina, un potente inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, che favoriva il senso di sazietà. La sospensione si è resa necessaria a causa degli effetti collaterali cardiovascolari, emersi durante lo studio *Sibutramine Cardiovascular Outcomes* (SCOUT) ³. Altro esempio recente è rappresentato da rimonabant, un antagonista dei recettori dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1), localizzati sia nel sistema nervoso centrale che negli adipociti e coinvolti nella stimolazio-

Indirizzo per la corrispondenza

PAOLO SBRACCIA
sbraccia@med.uniroma2.it

ne dell'appetito. L'aumentato tasso di gravi disturbi psichiatrici (tendenza suicida ed epilessia) emersi durante gli studi successivi alla registrazione, così come l'efficacia limitata riscontrata nella normale pratica clinica, ne hanno determinato il ritiro dal commercio nel 2008³.

I farmaci a oggi disponibili e approvati dall'EMA e/o dalla FDA sono elencati nella Tabella I.

Farmaci disponibili (approvati dall'EMA)

Orlistat

Fino a pochi mesi fa vi era solo un farmaco approvato dall'EMA per il trattamento cronico dell'obesità: l'orlistat. Si tratta di un inibitore specifico e ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali. Esplica la sua azione mediante un legame con il sito attivo della serina delle lipasi gastriche e pancreatiche nello stomaco e nell'intestino tenue. Gli enzimi, così inattivati, non sono più in grado di idrolizzare ad acidi grassi liberi assorbibili e monogliceridi i grassi assunti con la dieta sotto forma di trigliceridi. Il risultato è una riduzione dell'assorbimento di circa il 30% dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, con conseguente aumento della loro escrezione fecale.

I dati del trial XENDOS (*XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*) condotto su soggetti obesi trattati con orlistat per 4 anni hanno dimostrato una perdita di peso di 2,7 kg (circa il 2,4% rispetto al peso basale) in confronto al placebo e una riduzione del 37,3% dell'incidenza di diabete³.

Orlistat riduce anche l'assorbimento delle vitamine liposolubili di cui è raccomandato, pertanto, il supplemento. Il farmaco è generalmente ben tollerato e gli effetti collaterali più frequenti sono stati riscontrati a livello gastrointestinale.

Oltre alla formulazione da 120 mg, orlistat è presente sul mercato anche come farmaco senza obbligo di ricetta medica (OTC) al dosaggio di 60 mg. Il trattamento con orlistat deve essere interrotto dopo 12 settimane nel caso in cui non sia stata ottenuta una perdita di peso pari al 5% del peso corporeo rispetto al basale.

Liraglutide

Liraglutide, farmaco già utilizzato in seconda linea per il trattamento del diabete tipo 2, è stato recentemente approvato, al dosaggio di 3 mg, anche per il trattamento dei soggetti obesi o in sovrappeso che abbiano anche ulteriori comorbidità correlate al peso, quali disglucemia (prediabete o diabete mellito tipo 2), ipertensione arteriosa, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno.

Liraglutide è un analogo del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) umano, con un grado di omologia di sequenza di aminoacidi molto elevato (97%) rispetto al GLP-1 endogeno, capace pertanto di legarsi al suo recettore, attivandolo. Le modifiche inse-

rite rispetto all'ormone nativo (sostituzione dell'aminoacido arginina al posto della lisina in posizione 34, e legame di un acido grasso a 16 carboni legato a una molecola di acido glutammico in posizione 26) ne conferiscono una durata d'azione prolungata che permette la monosomministrazione giornaliera.

Il GLP-1 è un ormone endogeno incretinico, secreto sia a livello dell'intestino che delle aree cerebrali in risposta all'assunzione di cibo. La sua azione ipoglicemizzante si esplica mediante la stimolazione della secrezione insulinica e l'inibizione della secrezione di glucagone in maniera glucosiodipendente. Inoltre, liraglutide ritarda lo svuotamento gastrico e aumenta la sensazione di sazietà.

Sebbene il ritardato svuotamento gastrico possa contribuire alla sua efficacia nel ridurre il peso corporeo nelle fasi iniziali del trattamento, esso tende a scomparire nelle prime settimane di trattamento per un fenomeno di tachifilassi che caratterizza tutti gli agonisti del GLP-1 a lunga durata d'azione come liraglutide. Liraglutide induce perdita di peso mediante un'azione a livello ipotalamico, aumentando i segnali della sazietà e riducendo allo stesso tempo i segnali che stimolano l'appetito. Ciò si esplica mediante la stimolazione dei neuroni POMC (pro-opiomelanocortina) nei nuclei arcuati dell'ipotalamo che esprimono il recettore del GLP-1 e che inibiscono fortemente l'appetito, e attraverso una riduzione, mediata verosimilmente dai neuroni GABAergici, dell'attività dei neuroni NPY (neuropeptide Y) che invece sono in grado di aumentare la produzione delle orexine, potenti promotori dell'appetito⁵.

L'efficacia e la sicurezza di liraglutide per la gestione del peso corporeo, in combinazione con un ridotto apporto calorico e un aumento dell'attività fisica, sono state valutate in 4 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, multicentrici, internazionali, che fanno parte del Programma *Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals* (SCALE): SCALE *Obesity and Prediabetes*⁶, SCALE *Diabetes*⁷, SCALE *Maintenance*⁸, SCALE *Sleep Apnoea*⁹. Il programma SCALE ha coinvolto più di 5.000 persone sovrappeso (BMI ≥ 27 kg/m²) con comorbidità quali ipertensione, dislipidemia, sindrome ostruttiva delle apnee notturne o diabete tipo 2, oppure con obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) con o senza comorbidità. Nel programma di sviluppo clinico SCALE, liraglutide 3 mg ha indotto una perdita media del peso pari all'8% in circa un anno (56 settimane) in associazione a una dieta ipocalorica (-500 kcal/die) ed esercizio fisico, rispetto a un valore del 2,6% ottenuto nel gruppo di controllo con sola dieta ed esercizio fisico. Il mantenimento del calo ponderale è stato duraturo. Oltre l'80% del campione di persone che ha assunto il farmaco, rispetto al 48,9% di chi era trattato con un placebo, ha conservato la riduzione del 5% del peso originale dopo 56 settimane, e il 50% del campione trattato rispetto al 21,8% del placebo ha perso, nello stesso lasso di tempo, un ulteriore 5% del proprio peso.

I principali risultati degli studi sono mostrati nella Tabella I.

Oltre alla riduzione del peso corporeo, liraglutide 3 mg ha deter-

Tabella I. Trattamenti farmacologici per la cura dell'obesità.

Principio attivo	Data di autorizzazione EMA	Meccanismo d'azione	Effetto	Indicazione	Dosaggio	Status
Orlistat	29/07/1998 23/07/2007	Inibitore selettivo della lipasi pancreatica	Riduce l'assorbimento dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, con conseguente aumento della loro escrezione fecale	Indicato in associazione a una dieta moderatamente ipocalorica per il trattamento di pazienti obesi con BMI ≥ 30 kg/m ² , o di pazienti in sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m ²) con fattori di rischio associati Farmaco OTC: indicato per la perdita di peso in adulti sovrappeso (BMI ≥ 28 kg/m ²)	120 mg 3/die OTC: 60 mg 3/die	Approvato da EMA e FDA (anche come OTC) Disponibile in Italia
Liraglutide	23/03/2015	Agonista del recettore del GLP-1	Diminuisce contemporaneamente le sensazioni di fame e di desiderio di consumo di cibo	Indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo in pazienti adulti con BMI iniziale <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 kg/m², o • da ≥ 27 a < 30 kg/m² in presenza di almeno una comorbidità correlata al peso quali disglucemia (prediabete o diabete mellito tipo 2), ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno 	3 mg/die	Approvato da EMA e FDA Disponibile in Italia
Naltrexone/bupropione	26/03/2015	Naltrexone: antagonista dei recettori μ -oppiacei Bupropione: debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della norepinefrina	Riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico	Indicato, in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un'augmentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti con BMI iniziale <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 kg/m² o • da ≥ 27 a 30 kg/m² in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es. diabete tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata) 	32/360 mg/die (dose massima)	Approvato da EMA e FDA
Lorcaserina		Agonista selettivo del recettore 5-HT _{2C}	Aumenta il senso di sazietà	Indicato nel trattamento dell'obesità degli adulti con BMI ≥ 30 kg/m ² o negli adulti con BMI ≥ 27 kg/m ² che hanno almeno un fattore di rischio (ipertensione, diabete tipo 2, ipercolesterolemia)	10 mg 2/die	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA 03/05/2013)
Fentermina/topiramato	-	Fentermina: simpaticomimetico Topiramato: debole inibitore dell'anidrasi carbonica e attivatore dei recettori del GABA	Sopprime l'appetito e aumenta il consumo energetico	Indicato negli adulti obesi con BMI ≥ 30 kg/m ² o in sovrappeso con BMI ≥ 27 kg/m ² che presentano almeno una patologia correlata all'eccesso di peso, come ipertensione, diabete tipo 2 o ipercolesterolemia (dislipidemia)	3,75/23 mg/die per 2 settimane, da aumentare fino a un massimo di 15/92 mg/die	Approvato da FDA (autorizzazione rifiutata da EMA)

minato un miglioramento anche dei parametri glicemici. Nello studio SCALE *Obesity and Prediabetes* liraglutide 3 mg si è dimostrato in grado di ridurre la prevalenza di soggetti con prediabete e di ridurre il tasso di insorgenza del diabete tipo 2⁶. Inoltre, in tutti gli studi del programma SCALE sono emersi ul-

teriori benefici cardiometabolici attribuibili all'assunzione di liraglutide, che includono la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento del profilo lipidico e dei marker di rischio cardiovascolare e la diminuzione della necessità di farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti. Nel programma di sviluppo clinico

sono stati altresì valutati i *patient reported outcomes* (ovvero gli esiti riportati dai pazienti) per descrivere lo stato di salute del paziente attraverso la sua stessa percezione della propria condizione di salute. I soggetti trattati con liraglutide 3 mg hanno riportato un miglioramento in particolar modo dello stato di salute generale e della funzionalità fisica, stimati con diversi questionari [*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ), *Impact Of Weight On Quality Of Life-Lite* (IWQoL-Lite), *Short Form-36 Health Survey* (SF-36), *Treatment Related Impact Measure* (TRIM Weight), *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (FOSQ)], rispetto al placebo. Il farmaco è generalmente ben tollerato. Gli eventi avversi più frequentemente riscontrati sono di tipo gastrointestinale: nausea, vomito, diarrea e stipsi.

Si è osservato un aumento medio della frequenza cardiaca di 2-3 battiti al minuto. La variazione della frequenza cardiaca era reversibile con l'interruzione del trattamento. Tale lieve aumento della frequenza cardiaca è verosimilmente legato all'espressione del recettore di GLP-1 a livello del nodo seno-atriale e non a un effetto di stimolo sul tono simpatico-adrenergico.

Da poco sono stati pubblicati i risultati del trial, denominato LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), di outcome cardiovascolare (CV) della liraglutide (ad una dose massima di 1,8 mg) in 9340 pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare¹⁰. I pazienti nel braccio di trattamento con liraglutide hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'insieme degli eventi che costituivano l'obiettivo primario (morti per cause CV, infarto e ictus non fatali) del 13%, una riduzione della mortalità CV del 22% e una riduzione della mortalità per tutte le cause del 15%. Da notare che non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa negli eventi avversi tra braccio in trattamento attivo e placebo. Questi dati non solo rassicurano sulla sicurezza CV di liraglutide ma indicano che la molecola è dotata verosimilmente di effetti antiaterogeni in grado di esercitare una protezione dagli eventi CV.

La dose iniziale di liraglutide è di 0,6 mg al giorno. Successivamente la dose deve essere aumentata fino a 3 mg al giorno con incrementi di 0,6 mg a intervalli di una settimana.

Naltrexone/bupropione

L'associazione naltrexone/bupropione è stata recentemente approvata dall'EMA ma non è ancora in commercio in Italia. I singoli principi attivi erano già disponibili per altre indicazioni: bupropione è indicato per il trattamento della depressione e della dipendenza da nicotina e naltrexone per il trattamento delle dipendenze da oppiacei e alcool.

L'esatto meccanismo d'azione dell'associazione non è completamente noto. L'effetto sulla perdita di peso corporeo si basa sull'azione combinata dei due principi attivi a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo e del sistema di gratificazione do-

paminergico mesolimbico. In particolare, bupropione, un debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della noradrenalina, stimola i neuroni ipotalamici produttori di pro-opiomelanocortina (POMC) a rilasciare l'ormone che stimola l'alfa-melanocita (α -MSH), che si lega e stimola il recettore melanocortinico-4 (MC4-R). Naltrexone è un'agonista dei recettori m-oppiacei e agisce bloccando il feed-back negativo che si instaura quando la β -endorfina, rilasciata dai neuroni POMC simultaneamente al rilascio di α -MSH, blocca gli effetti mediati dai recettori μ -oppiacei. Il legame delle β -endorfine ai recettori μ -oppiacei sui neuroni POMC porta infatti a una diminuzione del rilascio di α -MSH (feed-back negativo)³. Naltrexone amplifica pertanto gli effetti di bupropione determinando un incremento del dispendio energetico e riducendo l'appetito.

L'efficacia della combinazione naltrexone/bupropione sulla perdita di peso è stata valutata in 4 studi clinici della durata di 56 settimane: *Contrave Obesity Research I* (COR-I)¹¹, COR-II¹², *COR-Behavior Modification* (COR-BMOD)¹³ e *COR-Diabetes* (COR-D)¹⁴. Nei soggetti non diabetici la perdita di peso determinata dal farmaco, sottratta del valore riscontrato nel gruppo placebo, andava dal 4,2% nel COR-BMOD al 4,8% del COR-I; nei soggetti diabetici l'efficacia era lievemente inferiore, pari al 3,2%, ma in aggiunta si era ottenuto anche un beneficio in termini di controllo metabolico [emoglobina glicata (HbA_{1c}) -0,6% nel gruppo trattato con naltrexone/bupropione vs 0,1% nel gruppo trattato con placebo; $p < 0,001$].

Il tasso di abbandono dello studio era tuttavia molto alto in tutti i trial. Gli effetti collaterali maggiormente riscontrati sono stati: nausea, stitichezza, cefalea, vomito e vertigini.

La sicurezza e la tollerabilità di naltrexone/bupropione deve essere tuttavia valutata a intervalli regolari, soprattutto per il rischio di comportamenti suicidari o sintomi neuropsichiatrici riscontrati nei pazienti in trattamento con bupropione per la dipendenza da nicotina. Per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare, era stato avviato lo studio LIGHT (*Cardiovascular Outcomes Study of Naltrexone SR/Bupropion SR in Overweight and Obese Subjects With Cardiovascular Risk Factors* - NCT01601704) che a causa di una precoce interruzione effettuata sulla scorta della diffusione del 25% dei dati ad interim che mostravano una riduzione significativa di eventi nel braccio in trattamento con naltrexone/bupropione, non è stato poi in grado di dimostrare una riduzione di eventi rispetto al placebo¹⁵.

Farmaci per il trattamento dell'obesità approvati solo dalla FDA

Trattamento a lungo termine

Lorcaserina

Lorcaserina è un agonista selettivo del recettore serotoninergico 5HT_{2c}, approvato dalla FDA nel 2012. L'approvazione segue, dopo 15 anni, l'uscita dal mercato di farmaci agonisti non spe-

cifici del recettore della serotonina, quali fenfluramina e dexfenfluramina, che erano stati associati a un incremento del rischio di valvulopatie, correlato all'attivazione del recettore 5HT2b sulle cellule interstiziali cardiache³. In Europa, l'Azienda produttrice ha ritirato la richiesta di approvazione.

Lorcaserina ha una elevata affinità per il recettore 5HT2c che è espresso prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale e si ritiene sia responsabile della diminuzione dell'assunzione di cibo mediante l'attivazione dei neuroni POMC³.

I 3 studi su lorcaserina condotti verso placebo non hanno evidenziato un aumentato rischio di valvulopatia o di altri eventi cardiovascolari³. Questi studi hanno evidenziato una efficacia di lorcaserina nella perdita di peso rispetto al placebo del 3,0-3,8%. Una recente metanalisi ha evidenziato una riduzione media del peso corporeo rispetto al placebo di 3,2 kg dopo un anno di trattamento³.

Gli eventi avversi maggiormente riscontrati con l'utilizzo di lorcaserina includono rinofaringite, vertigini e infezioni del tratto respiratorio. Cautela dovrebbe essere usata nei soggetti con scompenso cardiaco e depressione, in particolare nei pazienti che assumono inibitori del reuptake della serotonina, dal momento che permane un rischio di sindrome serotoninergica.

Fentermina/topiramato

L'associazione fentermina/topiramato è stata approvata dalla FDA nel 2012 per il trattamento a lungo termine dell'obesità ed è il farmaco che produce l'effetto più evidente sulla perdita di peso. L'efficacia si basa sugli effetti sinergici del basso dosaggio di fentermina, un agente simpaticomimetico che sopprime la sensazione di appetito mediante l'aumento delle concentrazioni di noradrenalina nel sistema nervoso centrale, associata alla formulazione a lento rilascio di topiramato, un debole inibitore dell'anidraasi carbonica approvato, anche in Italia, come farmaco antiepilettico e per la profilassi dell'emicrania. Il meccanismo alla base del calo ponderale non è ancora del tutto chiarito, ma è probabilmente correlato all'azione antagonista sulla capacità del kainato di attivare il sottotipo recettoriale kainato/AMPA (acido α -amino-3-idrossi-5-metilisossazolo-4-propionico) del recettore per l'amminoacido eccitatorio (glutammato), alla diminuzione della lipogenesi, alle modifiche del gusto tramite l'inibizione degli isoenzimi dell'anidraasi carbonica e all'incremento del consumo energetico mediante l'attivazione dei recettori dell'acido γ -aminobutirrico (GABA)³. I complessi meccanismi coinvolti si traducono nella soppressione dell'appetito e nell'aumento del consumo energetico indotti dai due principi attivi. Il razionale alla base dell'associazione dei due farmaci a basso dosaggio risiede nella necessità di minimizzare gli eventi avversi mantenendo al contempo l'effetto sul peso corporeo.

Due studi randomizzati, l'EQUIP³ e il CONQUER³ hanno dimostrato una perdita di peso in un anno, in confronto al placebo, pari all'8,5%, con una percentuale di soggetti che avevano un

calo ponderale superiore al 5% rispetto al basale del 67% e del 71%, rispettivamente. In un terzo trial clinico, lo studio SEQUEL, circa l'80% dei partecipanti al CONQUER ha continuato ad assumere il trattamento per un ulteriore anno, dimostrando un mantenimento nella perdita di peso e una riduzione degli eventi avversi.

L'interruzione del trattamento negli studi registrativi è stato estremamente elevato, raggiungendo quasi il 50%.

Eventi avversi associati all'uso dell'associazione includono insonnia, stipsi, secchezza della bocca, palpitazioni, vertigini, parestesie, disturbi dell'attenzione, acidosi metabolica, calcolosi renali, cefalea, alopecia e ipocalcemia. Il rischio teratogeno correlato al topiramato ne controindica l'uso in donne in gravidanza.

Farmaci in via di sviluppo

Farmaci in corso di studio come potenziali farmaci antiobesità includono tesofensina, velineperit e beloranib.

Dei diversi farmaci in via di sviluppo beloranib è il capostipite di una nuova classe di farmaci, gli inibitori dell'enzima metionina aminopeptidasi 2 (MetAP2), i quali agiscono riducendo la biosintesi di acidi grassi da parte del fegato e stimolando l'ossidazione degli acidi grassi e la lipolisi.

Il trattamento per 12 mesi con beloranib ha portato a un calo ponderale dose-dipendente ($5,5 \pm 0,5$ kg con 0,6 mg, $6,9 \pm 0,6$ kg con 1,2 mg e $10,9 \pm 1,1$ kg con 2,4 mg contro $0,4 \pm 0,4$ kg con placebo). La perdita di peso è risultata correlata anche a una diminuzione della circonferenza-vita e della massa grassa, nonché a miglioramenti dei livelli di lipidi, di proteina C-reattiva ad alta sensibilità e della pressione arteriosa. Il dosaggio più basso è ben tollerato, mentre sono stati osservati disturbi del sonno e gastrointestinali con i dosaggi più elevati¹⁶. Grazie al suo meccanismo d'azione unico, il farmaco potrebbe essere prescritto anche in combinazione con altri trattamenti.

Tesofensina, un inibitore dell'assorbimento presinaptico di noradrenalina, dopamina e serotonina, è stato studiato per la sua azione sulla perdita di peso corporeo¹⁷ in un periodo di 24 settimane. Tesofensina, alla dose di 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg una volta al giorno, associata alla dieta, ha indotto, rispettivamente, un calo ponderale medio del 4,5, 9,2 e 10,6%, rispetto alla diminuzione del 2% riportata nei soggetti trattati con placebo. Gli eventi avversi più comuni causati da tesofensina sono stati: secchezza delle fauci, nausea, stipsi, difficoltà nell'evacuazione, diarrea e insonnia.

Tra gli altri farmaci che agiscono a livello centrale ricordiamo anche velineperit, antagonista del recettore 5 del neuropeptide Y (NPY5), peptide oressizzante.

Anche exenatide, altro inibitore del GLP-1, è in fase di ricerca come farmaco antiobesità: lo studio in corso *The Effects of Exenatide (Byetta) on Energy Expenditure and Weight Loss in*

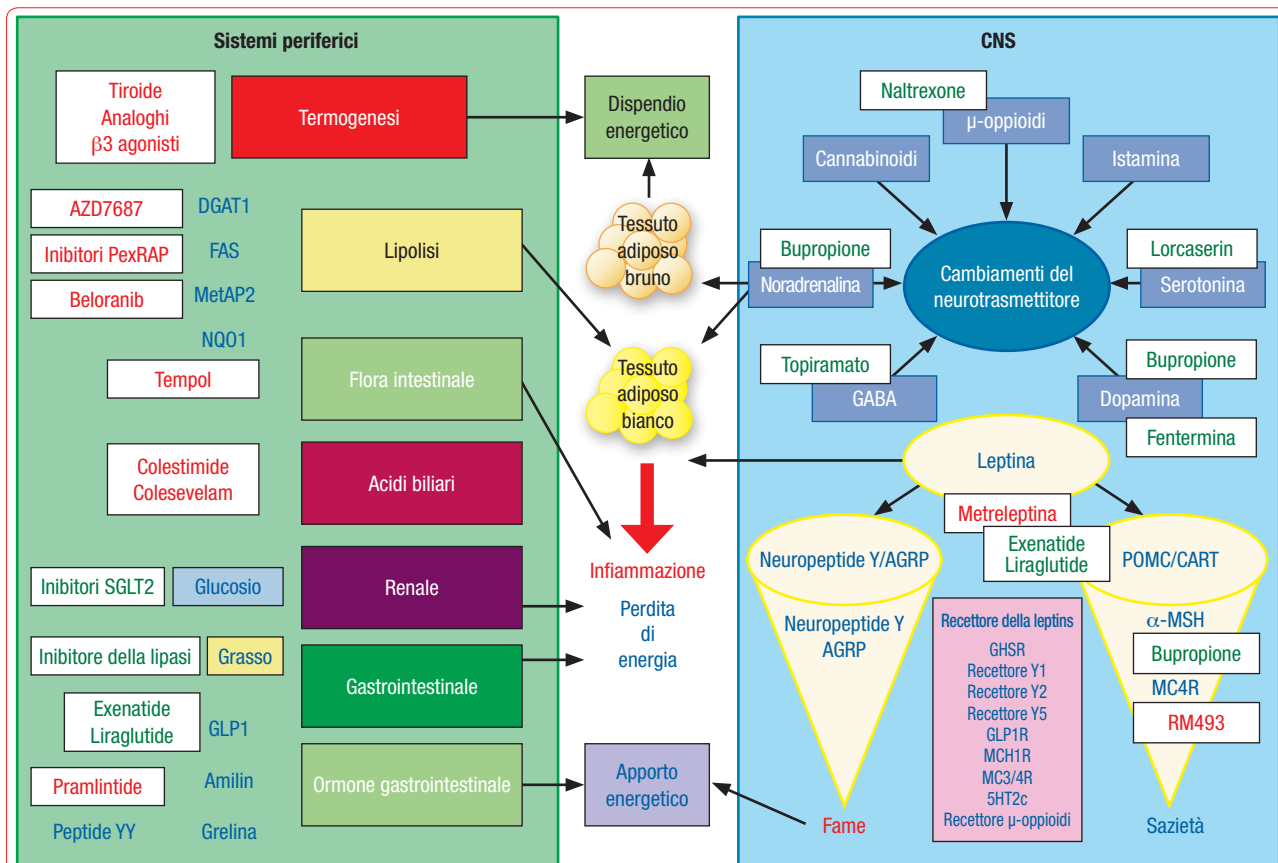


Figura 1. Bersagli dei farmaci anti-obesità (da Bray et al., 2016, mod.)¹⁹.

Nondiabetic Obese Subjects (NCT00856609) ne sta valutando l'efficacia in soggetti obesi, non diabetici, per la riduzione e il mantenimento del peso.

In Giappone è invece stato approvato un farmaco simile a orlistat, denominato cetilistat, un inibitore delle lipasi pancreatiche che sembra avere un profilo di sicurezza migliore di orlistat.

Sono stati infine appena pubblicati i risultati sull'uso della setmelanotide, un octapeptide ciclico che si lega, attivandoli, ai recettori melanocortinici-4, -3 e -1 (MC4-R, MC3-R, MC1-R), in due pazienti con mutazioni del gene della proopiomelanocortina (POMC) e obesità grave per un aumento incontrollato della fame (per carenza dell'MSH che deriva dal clivaggio della POMC e che si lega al MC4-R con potente effetto anoressizzante). In entrambi i pazienti si è avuta una marcata riduzione del peso (51 kg in 42 settimane nel primo paziente e 20,5 kg in 12 settimane nel secondo paziente)¹⁸. La Figura 1 illustra schematicamente i principali target terapeutici sia del sistema nervoso centrale che dei tessuti e organi periferici¹⁹.

Conclusioni

L'obesità è da poco considerata una patologia cronica e come tale è necessario trattarla. La farmacoterapia continua pertanto a essere un pilastro nella lotta alla malattia e alle sue complicanze.

Una migliore conoscenza dei meccanismi del controllo dell'appetito e del consumo energetico ha portato allo sviluppo di nuove molecole, ma la storia pregressa dei farmaci antiobesità ha insegnato che la valutazione del loro profilo di sicurezza rappresenta un aspetto fondamentale. Le autorità regolatorie richiedono infatti da pochi anni una valutazione più approfondita del profilo beneficio/rischio dei nuovi composti appartenenti a questa classe di farmaci.

Nonostante vi sia attualmente la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche, è necessario che vengano abbattute le barriere dei pazienti e dei medici in merito all'accettabilità, ai costi e alla gestione del cambiamento degli stili di vita. L'utilizzo su ampia scala dei nuovi prodotti potrà confermarne o meno l'efficacia e la sicurezza nella *real-life*.

I farmaci finora a disposizione non erano stati in grado di fornire un adeguato supporto alla lotta all'obesità; buone prospettive potrebbero emergere con l'utilizzo di farmaci nuovi e con un profilo di sicurezza sufficientemente noto.

Data la crescente diffusione dell'obesità e del riconoscimento di questa condizione come vera e propria malattia, ci si aspetta un crescente interesse al problema con la ricerca di nuovi farmaci e nuovi target terapeutici.

Bibliografia

- ¹ Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. *Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:342-62.
- ² Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. J Am Coll Cardiol 2014;63:2985-3023.
- ³ Heal DJ, Gosden J, Smith SL. *A review of late-stage CNS drug candidates for the treatment of obesity*. Int J Obes (Lond) 2013;37:107-17.
- ⁴ Bray GA. *Medical treatment of obesity: the past, the present and the future*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014;28:665-84.
- ⁵ Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. *The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss*. J Clin Invest 2014;124:4473-88.
- ⁶ Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. *A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management*. N Engl J Med 2015;373:11-22.
- ⁷ Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. *Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial*. JAMA 2015;314:687-99.
- ⁸ Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. *Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study*. Int J Obes (Lond) 2013;37:1443-51.
- ⁹ Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. *Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial*. Int J Obes (Lond) 2016;40:1310-9.
- ¹⁰ Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med 2016;375:311-22.
- ¹¹ Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. *Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet 2010;376:595-605.
- ¹² Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. *A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II)*. Obesity (Silver Spring) 2013;21:935-43.
- ¹³ Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. *Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial*. Obesity (Silver Spring) 2011;19:110-20.
- ¹⁴ Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. *Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2013;36:4022-9.
- ¹⁵ Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. *Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial*. JAMA 2016;315:990-1004.
- ¹⁶ Kim DD, Krishnarajah J, Lillioja S, et al. *Efficacy and safety of boloranib for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial*. Diabetes Obes Metab 2015;17:566-72.
- ¹⁷ Astrup A, Madsbad S, Breum L, et al. *Effect of tesofensine on body-weight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2008;372:1906-13.
- ¹⁸ Kühnen P, Clément K, Wiegand S, et al. *Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist*. N Engl J Med 2016;375:240-6.
- ¹⁹ Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, et al. *Management of obesity*. Lancet 2016;387:1947-56.

Link

Food and Drug Administration (FDA). *Draft Guidance for Industry. Developing Products for Weight Management, February 2007*. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071612.pdf>

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). *Guideline on Clinical Evaluation of Medicinal Products Used in Weight Control, November 2007*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003264.pdf

Saxenda. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf

Mysimba. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf



SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

Qual è il meccanismo d'azione della lorcaserina?

- inibisce il reuptake della serotonina e della noradrenalina
- antagonizza il recettore degli endocannabinoidi
- è un agonista di uno dei recettori della serotonina
- è un antagonista di uno dei recettori della serotonina

Quali tra i seguenti sono effetti collaterali del topiramato?

- decadimento cognitivo
- incontinenza urinaria
- convulsioni
- tachicardia

Qual è il meccanismo d'azione della liraglutide?

- inibisce la motilità gastrica
- si lega al recettore espresso sui neuroni POMC
- si lega al recettore espresso sui neuroni NPY
- stimola il reuptake della dopamina

Quale farmaco utilizzeresti se operassi negli USA per un paziente con 32 di BMI, paraplegico, iperteso e con comportamenti suicidari e in trattamento con SSRI?

- orlistat
- associazione fentermina/topiramato
- lorcaserina
- liraglutide



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it