

Opzioni e novità nel trattamento dei pazienti obesi

Options and news for the treatment of obese patients

Gerardo Medea¹, Tecla Mastronuzzi²

¹SIMG - Responsabile della Ricerca; ²Macroarea Promozione di Salute e Prevenzione



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Opzioni e novità nel trattamento dei pazienti obesi Rivista SIMG 2024; 31(04):28-31.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

L'obesità è una malattia cronica risultante dalla complessa interazione tra ambiente, stile di vita e alterazioni metaboliche geneticamente determinate e solo parzialmente controllabili dalla volontà. Le persone obese sono ancora oggi vittime di stigma sociale a causa della loro condizione, soprattutto per il diffuso pregiudizio estetico e per l'errata convinzione per la quale essa sarebbe causata da "peccati di gola" e quindi solo da una scarsa capacità di autocontrollo circa l'assunzione di cibo.

L'obesità è spesso associata a comorbidità/complicanze che incidono sfavorevolmente sull'aspettativa di vita: diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia, gotta, sindrome delle apnee notturne (OSAS) e aumento del rischio cardio-vascolare, oncologico ed infettivo. È tra le principali cause di morte e disabilità in Europa, causando più di 1.2 milioni di decessi/anno, corrispondenti a oltre il 13% della mortalità totale.¹

La prevalenza dell'obesità in Italia è in costante aumento. I dati provenienti dal sito di sorveglianza PASSI del Ministero della Salute² evidenziano una prevalenza dei soggetti in sovrappeso del 33% e quelli con obesità del 10%, anche se per quest'ultima stima è presente un'ampia variabilità regionale dal 13% della Campania al 5% e 2% rispettivamente della Provincia autonoma di Bolzano e della Valle d'Aosta (Figura 1).

Stato dell'arte sulle terapie farmacologiche disponibili per l'obesità

Diversi studi hanno dimostrato che la riduzione del peso corporeo si associa a una significativa riduzione del rischio di cardiopatia ischemica e mortalità.

Uno studio retrospettivo, condotto su 20.235 pazienti trattati chirurgicamente e non, ha dimostrato che il calo ponderale è in grado di produrre una riduzione di eventi cerebrovascolari e coronarici quali infarto miocardico acuto, angina instabile, angioplastica coronarica e bypass coronarico.³ Gli standard italiani per la cura dell'obesità SIO-ADI 2017⁴ raccomandano che negli adulti il trattamento farmacologico sia intrapreso solo dopo che è stata valutata l'efficacia della dieta,

dell'esercizio fisico e, dove indicato, della terapia cognitivo-comportamentale e che tali approcci terapeutici si siano dimostrati inefficaci. I farmaci anti-obesità sono sempre indicati come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica in soggetti con indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m² o in soggetti con BMI ≥ 27 kg/m² che presentino altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità. Inoltre, tutti i farmaci devono essere sospesi se dopo 12 settimane di trattamento il paziente non ha perso almeno il 5% del peso corporeo di partenza.

Cinque farmaci sono attualmente approvati da EMA e AIFA nel trattamento dell'obesità e sono in commercio in Europa e in Italia: l'orlistat, l'associazione naltrexone/bupropione, la liraglutide, la semaglutide e terzapatide. Sono prescrivibili anche dal MMG e non sono rimborsati dal SSN

Orlistat

È un inibitore selettivo delle lipasi pancreatiche, riduce l'assorbimento intestinale dei grassi alimentari di circa il 30% a dose piena e del 25% a metà dose. È stato approvato da EMA nel luglio 1998 ed è in commercio in due dosaggi: 120 mg e 60 mg.

Numerosi trial clinici dimostrano che il farmaco è in grado di indurre perdita di peso e un minore riguadagno del peso perso rispetto al placebo. La differenza media di perdita di peso tra orlistat e placebo dopo 12 mesi di trattamento è di 2.9 kg.⁵

Orlistat è di norma ben tollerato e la comparsa di effetti collaterali gastro-intestinali, quali crampi, flatulenza con borborigmi, feci grasse e incontinenza fecale, è principalmente legata alla non aderenza del paziente alle indicazioni dietetiche. Il dosaggio raccomandato è di una capsula da 120 mg assunta immediatamente prima, durante o fino ad un'ora dopo ogni pasto principale. La sua assunzione può potenzialmente modificare l'assorbimento delle vitamine liposolubili per cui se ne raccomanda la supplementazione. Il costo del farmaco (brand) da 120 mg 84 cpr è di 114.50 euro. La confezione dispensabile senza ricetta medica da 64 cpr ha un costo di 85.00 euro.

Bupropione/naltrexone

I singoli principi attivi che compongono questo farmaco di associazione sono in commercio da oltre 30 anni con indicazioni diverse dal controllo ponderale: il bupropione è un anti-depressivo che inibisce la ricaptazione di dopamina e noradrenalina, mentre il naltrexone è un antagonista dei recettori oppiacei di tipo μ , utilizzato nella disassuefazione da alcol e oppiacei. Si ipotizza che l'azione di questa associazione si espliciti sinergicamente a livello del nucleo arcuato e del sistema di gratificazione dopaminergico meso-limbico. L'efficacia dell'associazione è stata valutata in quattro studi di fase 3 denominati *Contrave Obesity Research* che includevano pazienti obesi e in sovrappeso trattati per 56 settimane.⁶ La variazione media del peso corporeo è stata di -1.3% nel gruppo placebo, e -6.1% nel gruppo naltrexone 32 mg/bupropione ($p < 0.0001$ vs placebo) e -5.0% nel gruppo con solo naltrexone 16 mg. L'associazione bupropione/naltrexone è stata approvata da EMA nel marzo 2015 con l'indicazione al trattamento dell'obesità e del sovrappeso con comorbidità in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.

Gli effetti collaterali più frequenti sono nausea, stipsi, cefalea, vomito e vertigini, aumento della pressione arteriosa e ansia. Dopo la commercializzazione sono stati segnalati (anche se non rilevati negli studi di registrazione) eventi suicidari.

Il farmaco è controindicato nei soggetti con ipertensione arteriosa non controllata, patologie a carattere convulsivo o disturbi psicologici o tumore al cervello, e in pazienti in stato di astinenza da alcol o benzodiazepine. Il farmaco è commercializzato in compresse contenenti 8 mg di naltrexone e 90 mg di bupropione. La dose giornaliera approvata per il controllo del peso corporeo è, rispettivamente, di 32 e 360 mg da assumersi suddivisa in due somministrazioni a colazione e a cena. La confezione da 112 cpr ha un costo di 149.99 euro, quella da 28 cpr di 49.90 euro.

Liraglutide

È un analogo del *glucagon like peptide-1* (GLP-1 con omologia di sequenza aminoacidica pari al 97%) umano, in commercio dal 2009 come farmaco ipoglicemizzante alla dose di 1.8 mg/die e dal 2015 come farmaco dimagrante in aggiunta alle modifiche dello stile di vita alla dose di 3.0 mg/die. A differenza degli altri farmaci della stessa classe, la liraglutide attraversa la barriera emato-encefalica e nel nucleo arcuato esercita la sua azione di induzione della sazietà e riduzione dell'appetito. A livello periferico (pancreas, tratto digerente) provoca nel paziente diabetico un aumento della secrezione di insulina, riduzione dei livelli di glucagone e riduzione dei livelli di glicemia. In una serie di trial clinici del programma SCALE che ha coinvolto 3700 soggetti obesi o in sovrappeso, la liraglutide 3.0 mg ha determinato una riduzione dell'8% del peso corporeo mentre il gruppo che assumeva placebo ha perso il 2.6%.

Il gruppo trattato ha mostrato un miglioramento dei parametri metabolici e della pressione arteriosa e una riduzione del numero dei pazienti nei quali è insorto il diabete.⁷ La sicurezza di liraglutide è stata confermata dai risultati dello studio LEADER avviato nel 2010 in 9.340 adulti con DMT2, a elevato rischio CV, della durata di 5 anni.⁸ I pazienti trattati con liraglutide hanno avuto una minore incidenza di eventi CV e di morte per qualsiasi causa rispetto ai pazienti trattati con placebo. La liraglutide si somministra per via sottocutanea una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Gli effetti collaterali più frequenti sono la cefalea e i disturbi gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea, stipsi. Il costo della confezione con 3 penne da 3 ml ciascuna è di 210.00 euro, quella con 5 penne di 288.46 euro.

Semaglutide

È un analogo del GLP-1 che attraversa la barriera emato-encefalica

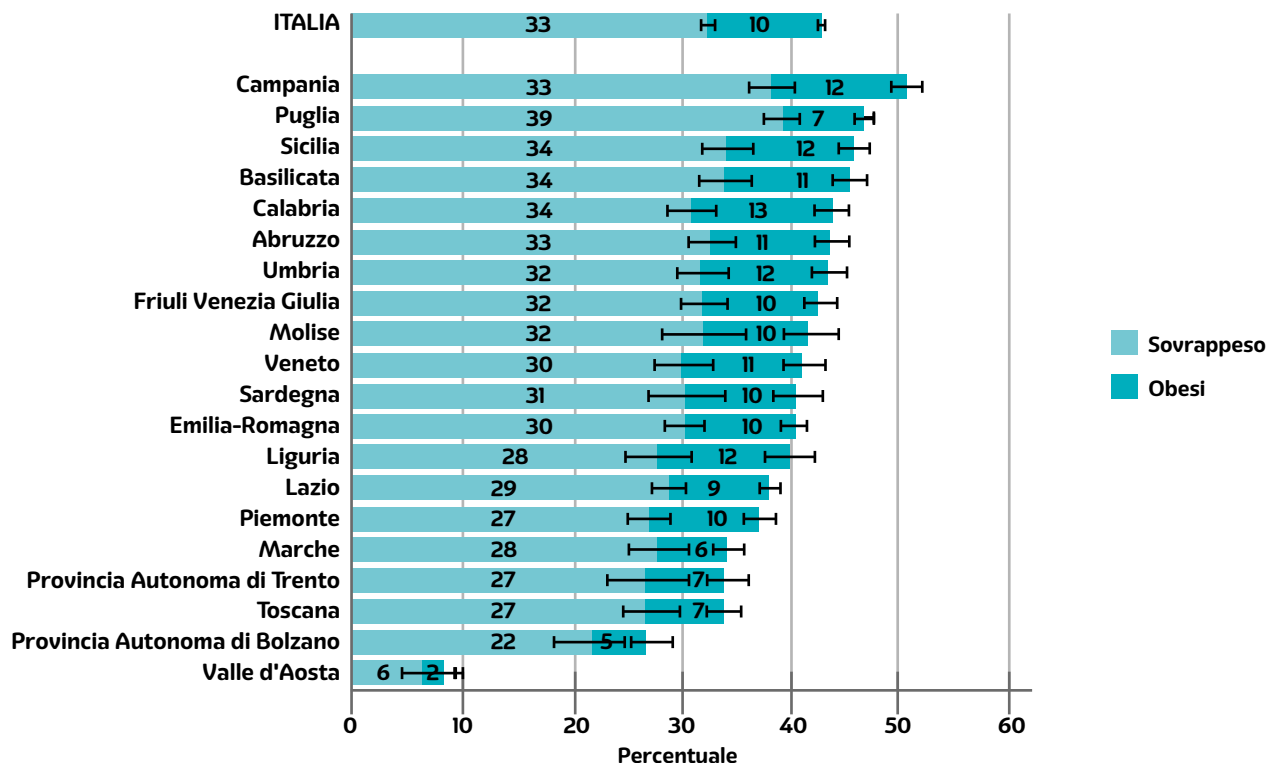
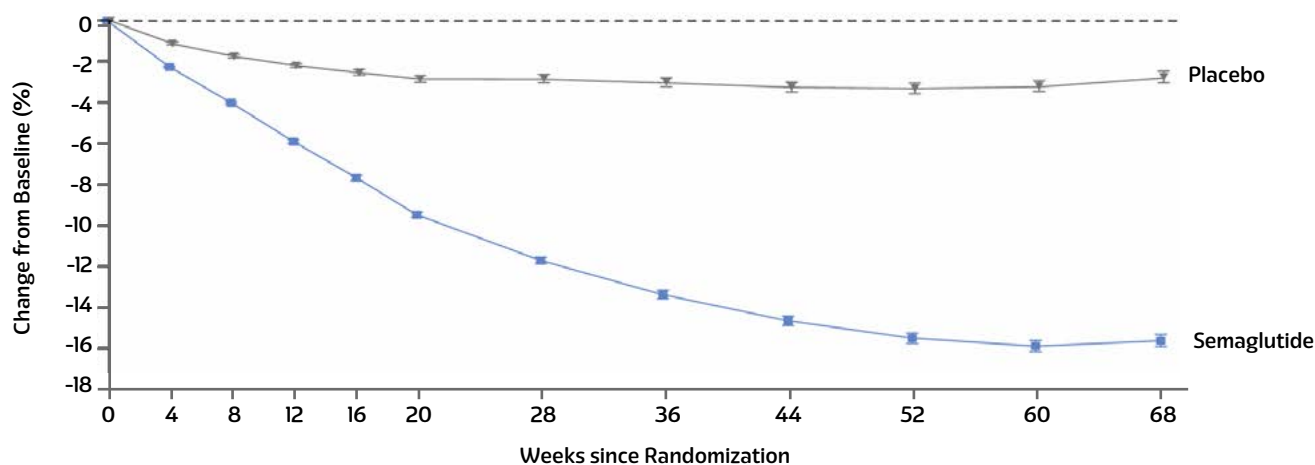


Figura 1 - Sovrappeso e obesità fra gli adulti (18-69 anni) per regione di residenza.

Prevalenze medie annue standardizzate per età e relativi intervalli di confidenza al 95%. PASSI 2020-2021²

A Body Weight Change from Baseline by Week, Observed in Trial Data



No. at Risk

Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212

Figura 2 - Variazione del peso corporeo dal basale alla settimana 68 con semaglutide 1 volta a settimana⁹

ed è in grado di legarsi ai recettori centrali del GLP-1. Il suo utilizzo è approvato dal 2017 negli USA e dal 2019 in Europa come anti-diabetico. Esiste la formulazione orale che non ha indicazioni per il controllo del peso. La formulazione sottocute richiede una sola somministrazione settimanale avendo un'emivita di circa 170 ore. Nel 2021 semaglutide, formulazione sottocute alla dose di 2.4 mg/settimana, è stato approvato e commercializzato negli USA per il trattamento del sovrappeso con BMI > 27 complicato da comorbidità e dell'obesità.

Dal Maggio 2024 in Italia la formulazione sottocute è autorizzata per il controllo del peso in adulti con un indice di massa corporea iniziale $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ in presenza di almeno una comorbidità correlata al sovrappeso, e negli adolescenti (≥ 12 anni) con obesità e peso corporeo superiore a 60 kg. Nello studio STEP1 un numero maggiore di partecipanti nel gruppo semaglutide rispetto al placebo ha ottenuto alla 68^a settimana riduzioni di peso: 5% o più (86.4% contro 31.5% rispettivamente), 10% o più (69.1% contro 12.0% rispettivamente) e 15% o più (50.5% contro 4.9% rispettivamente) ($P < 0.001$ per tutti e tre i confronti).⁹ La variazione del peso corporeo dal basale alla 68^a settimana è stata di -15.3 kg nel gruppo semaglutide rispetto a -2.6 kg nel gruppo placebo (IC al 95%, da -13.7 a -11.7) (Figura 2).

La semaglutide inoltre ha significativi effetti di riduzione del rischio CV. Nello studio SELECT¹⁰, dopo 48 settimane di trattamento ha ridotto il rischio di eventi CV del 20% (HR 0.80; 95% IC 0.72-0.90, $P < 0.001$ vs placebo). Il costo della confezione con 1 penna da 9.6 mg (4 dosi da 2.4 mg) è di 380 euro.

Tirzepatide

Agisce agonisticamente su tre recettori (GLP-1, GIP e glucagone); si somministra una volta la settimana s.c. con dosaggio 10 o 15 mg. Nello studio Sourmount 1¹¹, la variazione percentuale media del peso alla settimana 72 è stata di -15% (IC al 95%, da -15.9 a -14.2) con 5 mg, -19.5% (IC al 95%, da -20.4 a -18.5) con 10 mg e -20.9% (IC al 95%, da -21.8 a -19.9) con 15 mg (contro il -3.1% del gruppo

placebo) ($P < 0.001$). La percentuale di partecipanti che hanno avuto una riduzione di peso pari o superiore al 5% è stata dell'85% (IC 95%, da 82 a 89) con 5 mg, 89% (IC 95%, da 86 a 92) con 10 mg e 91% (IC 95%, da 88 a 94) con 15 mg (contro il 35% con placebo). Il 50% (IC al 95%, da 46 a 54) e il 57% (IC al 95%, da 53 a 61) dei partecipanti nei gruppi da 10 mg e 15 mg hanno avuto una riduzione del peso corporeo del 20% o più, rispetto a 3% nel gruppo placebo ($P < 0.001$).

Recupero del peso corporeo dopo la sospensione del trattamento farmacologico

È un fenomeno biologico ineludibile nell'obesità in quanto parte integrante della sua stessa fisiopatologia ed espressione della sua tendenza a recidivare. Questo può verificarsi non solo alla sospensione ma anche durante il trattamento dell'obesità ove questo non sia sufficientemente potente ed efficace nel contrastare quell'insieme di adattamenti metabolici volti a riportare l'adiposità verso lo stato di equilibrio (denominato "set point") antecedente al calo ponderale. Lo studio Surmount 4¹² ha indagato l'effetto del trattamento continuo con tirzepatide alla dose massima tollerata (10 o 15 mg/settimana) sul mantenimento del calo ponderale ottenuto dopo 36 settimane di trattamento in aperto, seguite da 52 settimane di trattamento randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, in soggetti con BMI $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$ con complicanze correlate all'obesità. Il calo ponderale medio dei soggetti reclutati ($n=670$; età media 48 anni; 71% donne; peso medio 107.3 kg) al termine del periodo di lead-in (36 settimane) è stato del 20.9%.

Dalla randomizzazione al termine del trial, i soggetti che hanno continuato il trattamento con tirzepatide hanno ottenuto un ulteriore calo ponderale del 5.5%, mentre coloro che sono stati randomizzati a placebo sono andati incontro a un recupero ponderale del 14%. Rispetto al placebo (16.6%), una percentuale significativamente più alta (89.5%) di soggetti che hanno proseguito il trattamento con tirzepatide per l'intera durata dello studio (88 settimane) ha mantenuto almeno l'80% del peso perso durante la fase di lead-in.

Tabella 1 - Farmaci in commercio attuale e futuro per la terapia dell'obesità

Farmaco	Meccanismo d'azione	Dosi di impiego	Controindicazioni	Effetti collaterali
Orlistat cp 60 (OTC) e 120	Inibitore lipasi pancreatiche	60-120 mg x 3/die ai pasti principali	Gravidanza Colelitiasi Uso di ciclosporina	Feci oleose Diarrea
Naltrexone/ Bupropione SR cp 8/90 mg	Antagonista oppiacei (naltrexone) Inibitore ricaptazione dopamina e noradrenalina (bupropione)	32/360 mg/die in due somministrazioni giornaliere, colazione e cena (iniziando con 8/90 mg/die, ed aumento di 1 cp a settimana fino a raggiungere la dose di 32/360 mg/die)	Gravidanza IR moderata Epilessia Cirrosi epatica Astinenza da alcol e benzodiazepine Disturbo bipolare	Nausea Vomito Diarrea Cefalea Insonnia Attacchi epilettici
Liraglutide fl 3.0 mg	GLP-1 agonista	3.0 mg/die sc (iniziando da 0.6 mg/ die, ed incremento settimanale di 0.6 mg fino a 3.0 mg)	Gravidanza Carcinoma midollare della tiroide	Nausea Diarrea o stipsi Cefalea Colelitiasi Colecistite Pancreatite
Semaglutide fl 2.4 mg	GLP-1 agonista recettoriale	2.4 mg/settimana sc (iniziando da 0.25 mg/settimana per un mese, seguito da incrementi mensili con le dosi di 0.5 mg, 1.0 mg, 1.7 mg, 2.4 mg)	Gravidanza Carcinoma midollare della tiroide	Nausea Diarrea o stipsi Cefalea Colelitiasi Colecistite Pancreatite
Tirzepatide fl 15 mg	Agonista GLP-1, GIP e glucagone	5, 10, 15 mg/settimana sc (iniziando da 2.5 mg per un mese, seguito da incrementi mensili di 2.5 mg fino alla dose massima di 15 mg/settimana)	Gravidanza (dati limitati)	Disturbi GI Capogiri Ipotensione Stanchezza Tachicardia Colelitiasi Colecistite Pancreatite

Il calo ponderale complessivo al termine del trial (dalla settimana 0 alla settimana 88) è stato del 25.3% nel gruppo trattato con tirzepatide e del 9.9% nel gruppo randomizzato a placebo. I risultati di questo trial confermano la necessità di proseguire la terapia farmacologica per mantenere il calo ponderale e i benefici cardio-metabolici ad esso associati, ad ulteriore sostegno della tesi che l'obesità deve essere considerata una patologia cronica.

Del resto, al momento non esistono evidenze scientifiche in favore dell'uso ciclico dei farmaci per il trattamento dell'obesità in individui che abbiano raggiunto una perdita di peso significativa.

I meccanismi d'azione, le dosi d'impiego, le controindicazioni e gli effetti collaterali principali dei farmaci discussi in questo articolo sono riassunti nella **Tabella 1**.

Bibliografia

1. Obesità: il rapporto 2022 dell'OMS Europa Istituto Superiore di Sanità. Obesità: il rapporto 2022 dell'OMS Europa. <https://www.epicentro.iss.it/obesita/report-obesita-oms-2022>
2. Masocco M, et al. Sovrappeso e obesità nella popolazione adulta in Italia: trend temporali, differenze socio-anagrafiche e regionali con focus sulla Regione Campania. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4:1-8.
3. Fisher DP, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes

- and severe obesity. *JAMA* 2018;320:1570-82
4. <https://sio-obesita.org/wp-content/uploads/2017/09/STANDARD-OBESITA-SIO-ADI.pdf>
 5. Bray GA, et al. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 2007;59:151-84.
 6. Greenway FL, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
 7. Pi-Sunyer X, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management *N Engl J Med* 2015;373:11-22
 8. Marso SP, et al Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311-22.
 9. Wilding JPH. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989-1002
 10. Lincoff AM, et al. The SELECT trial investigators. *N Engl J Med* 2023;389:2221-32
 11. Jastreboff AM. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205-16.
 12. Aronne LJ, et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA* 2024;331:38-48.