

Le terapie mediche per l'obesità: le possibili scelte oltre alla dieta

Paola Fierabracci, Alessio Basolo

CENTRO OBESITÀ E LIPODISTROFIE, UNITÀ OPERATIVA DI ENDOCRINOLOGIA 1, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, AZIENDA UNIVERSITARIO-OSPEDALIERA, PISA

ABSTRACT

{ITA} L'obesità in quanto malattia cronica e recidivante si associa a numerose complicanze e ad un elevato rischio cardiometabolico. Sebbene le modificazioni dello stile di vita siano alla base del trattamento, risulta difficile ottenere un calo di peso consistente e duraturo nel tempo. Le linee guida per la terapia dell'obesità raccomandano l'utilizzo dei farmaci antiobesità in aggiunta all'intervento sullo stile di vita al fine di ottenere un significativo calo ponderale associato al miglioramento del profilo cardiometabolico. I farmaci approvati in Italia per la terapia dell'obesità sono: Orlistat, liraglutide, naltrexone/bupropione. La terapia farmacologica deve essere personalizzata e adattata alle caratteristiche cliniche del paziente, deve tener conto dei costi degli effetti collaterali e delle controindicazioni al fine di risultare efficace e sicura.

{ENG} Obesity as a chronic and relapsing disease is associated with numerous comorbidities and a high cardiometabolic risk. Although lifestyle changes are the basis of treatment, it is difficult to achieve consistent and lasting weight loss over time. The guidelines for obesity therapy recommend the use of anti-obesity drugs in addition to lifestyle intervention in order to achieve a significant weight loss associated with improvement of the cardiometabolic profile. The drugs approved in Italy for the treatment of obesity are: Orlistat, liraglutide, naltrexone / bupropion. Pharmacological therapy must be personalized and adapted to the clinical characteristics of the patient, it must take into account the costs of side effects and contraindications in order to be effective and safe.

INTRODUZIONE

L'obesità è una malattia cronica sistemica a diffusione mondiale e in continua espansione, che determina gravi effetti sullo stato di salute dell'individuo, sulla qualità e durata della vita nonché sui costi della salute pubblica. Si calcola che, entro il 2025, la prevalenza mondiale dell'obesità raggiungerà il 18% nella popolazione maschile e il 21% nella popolazione femminile e che ben il 6% degli uomini e il 9% delle donne avranno un Indice di massa corporea (IMC) superiore a 40 Kg/m². Negli ultimi anni, la cardiopatia ischemica, l'ictus, alcuni tipi di neoplasie e il diabete sono risultate le principali cause di morte nella popolazione mondiale e sono spesso riconducibili all'obesità (1). Recentemente, a seguito della pandemia da Sars-cov19 è stato osservato come l'obesità di per sé sia una fattore di rischio di mortalità per infezioni da CoVID -19 (2). L'obesità è certamente una malattia cronica complessa ad eziologia multifattoriale risultante dall'interazione tra fattori genetici, epigenetici e ambientali. I fattori ambientali includono abitudini alimentari disfunzionali che comportano una alimentazione ad alto contenuto calorico, la sedentarietà, le alterazioni del sonno, alcuni farmaci, alcune alterazioni endocrine. L'esperienza derivante dalle recenti misure di lockdown, adottate per limitare la trasmissione del contagio da coronavirus, ha limitato pesantemente l'attività fisica e ha prodotto un deterioramento

della qualità dell'alimentazione favorendo l'ulteriore incremento della prevalenza dell'obesità (3). L'approccio fondamentale per ottenere un calo ponderale consiste nell'indurre un bilancio energetico cronicamente negativo fino al raggiungimento dell'obiettivo ponderale, con successivo mantenimento dell'equilibrio energetico. Le linee guida sulla terapia dell'obesità stabiliscono che una riduzione di almeno il 5% del peso iniziale è clinicamente significativa perché migliora il rischio cardiometabolico (Standard Italiani per la Cura dell'obesità SIO-ADI 2016-2017, <https://www.obesita.org/linee-guida/>). L'intervento che si basa esclusivamente sulle modificazioni dello stile di vita, seppur teoricamente semplice, nella pratica presenta dei limiti evidenti, in quanto con il tempo viene meno l'adesione alle restrizioni alimentari con conseguente recupero del peso perso. Per queste ragioni le linee guida raccomandano il trattamento farmacologico quando la correzione dello stile di vita non consenta un adeguato calo ponderale (Standard Italiani per la Cura dell'obesità SIO-ADI 2016-2017, <https://www.obesita.org/linee-guida/>). Idealmente un farmaco antiobesità dovrebbe agire secondo 3 meccanismi: 1) ridurre l'appetito e quindi l'introito calorico, 2) incrementare il dispendio energetico 3) ridurre l'assorbimento dei nutrienti. In effetti la terapia farmacologica dell'obesità negli anni si è sviluppata in tal senso producendo molecole che avessero questi meccani-

farmaco	Studi (durata >1 anno)	Intervento sullo stile di vita	% di calo ponderale/placebo	%di pazienti con calo ponderale >5%/placebo	%di pazienti con calo ponderale >10%/placebo
Orlistat	17 trials	si	4,6/1,7	48,8/22,6	17,9/8,8
Liraglutide	4 trials	si	7,1/1,7	60,3/24,6	30,4/8,4
Naltrexone/bupropione	5 trials	si	6,1/2,1	52,4/28,3	28,3/9,7

Tabella 1. Calo ponderale medio ottenuto con l'uso dei farmaci antiobesità disponibili in Italia: dati della sperimentazione. (modificato da (4)).

smi di azione; tuttavia molti farmaci sono stati abbandonati per la comparsa di effetti collaterali importanti per lo più cardiovascolari. La terapia farmacologica, in associazione ad un intervento sulla correzione dello stile di vita, è indicata come seconda linea di intervento quando la correzione dello stile di vita non sia risultata sufficiente, in soggetti con Indice di massa corporea (IMC) > 27 in presenza di comorbidità o in soggetti con IMC >30 (obesità di classe I).

I farmaci approvati in italiana dall'AIFA per la terapia farmacologica dell'obesità sono: Orlistat, Liraglutide e naltrexone/bupropione. In questa rassegna vengono illustrati i meccanismi d'azione, la posologia e gli effetti terapeutici. Verrà anche accennato ai farmaci in fase di studio e di approvazione.

FARMACI ANTIOBESITÀ APPROVATI IN ITALIA

Le tabelle 1) e 2) sintetizzano i farmaci approvati in Italia per il trattamento dell'Obesità, il loro meccanismo d'azione, la posologia e l'efficacia.

Orlistat

Orlistat alla dose di 120 mg è stato approvato dall'AIFA nel 1999 come farmaco anti-obesità con il nome commerciale di Xenical, e successivamente approvato anche alla dose di 60 mg con il nome di Alli. È prescrivibile in individui con età superiore a 12 anni.

Meccanismo di azione

L'Orlistat ha un'azione periferica, inibisce infatti l'azione delle lipasi gastrointestinale e pancreatica e quindi l'idrolisi dei trigliceridi bloccando l'assorbimento a livello intestinale di circa 30% degli acidi grassi provenienti dall'alimentazione. Ne consegue una riduzione dell'assorbimento dei nutrienti senza alterare l'appetito

Indicazioni, efficacia ed effetti collaterali.

Orlistat è indicato per quei soggetti che tendono ad un'alimentazione costituita in maggioranza da grassi. In termini di calo ponderale gli studi effettuati riportano un calo ponderale medio di 2.4% dopo 4 anni, una riduzione della pressione arteriosa, un miglioramento della sensibilità insulinica e della dislipidemia.

La flatulenza, la steatorrea, l'incontinenza fecale sono gli effetti collaterali più comuni che limitano l'impiego del farmaco e ne determinano l'interruzione precoce.

Liraglutide

Liraglutide (Saxenda) è un derivato iniettabile del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) umano, un'incetina è secreta a livello intestinale e cerebrale in risposta all'assunzione del cibo. E' sta-

to approvato come farmaco antiobesità nel 2014 dalla FDA nel 2015 dall'EMA e dall'AIFA, alla dose di 3.0 mg al giorno sottocute. Precedentemente il farmaco alla dose di 1.8 mg (Victoza) era stato approvato per la terapia del diabete tipo II.

Meccanismo di azione

La liraglutide, una volta legato al recettore del GLP-1, incrementa la secrezione insulinica a livello del pancreas, rallenta lo svuotamento gastrico e, a livello centrale, induce segnali di sazietà e di riduzione dell'appetito. L'effetto finale è pertanto la riduzione dell'assunzione di cibo.

Posologia efficacia ed effetti collaterali

Per prevenire gli effetti collaterali più comuni come la nausea e il vomito ma anche la diarrea o la stipsi meno frequenti, il trattamento con liraglutide deve essere iniziato alla dose di 0,6 mg al giorno, incrementando gradualmente di 0,6 mg ogni settimana fino alla dose di 3 mg (5). I risultati sull'efficacia della Liraglutide come farmaco anti-obesità sono riportati in 3 studi randomizzati (6-8). Dagli studi effettuati risulta una percentuale di calo ponderale intorno al 7% per un periodo superiore ad un anno, con un miglioramento della pressione arteriosa, del profilo lipidico, dell'emoglobina glicata e della glicemia a digiuno.

Gli effetti collaterali più comuni quali la nausea, il vomito, la stipsi o la diarrea sono risultati ben tollerati. Per quanto riguarda il rischio di pancreatite acuta, gli studi a lungo termine non hanno confermato le osservazioni iniziali. Liraglutide è controindicato nei soggetti affetti o con storia familiare di carcinoma midollare o con neoplasie endocrine multiple di tipo 2; sebbene vi siano dati sperimentali nei roditori che il farmaco induca una proliferazione delle cellule C della tiroide, negli studi di fase 3 (RCTS) non è riportata una maggiore incidenza di carcinoma midollare o un incremento delle concentrazioni sieriche di calcitonina rispetto al placebo.

Naltrexone/ Bupropione

Naltrexone / bupropione (Mysimba) è una combinazione di due farmaci con meccanismi di azione diverse; ciascuno dei due componenti è stato utilizzato per il trattamento di altre condizioni morbose fin dagli anni 80, ma recentemente la FDA nel 2014 e L'EMA e L'AIFA nel 2015 ne hanno approvato l'impiego nel trattamento dell'obesità.

Meccanismo d'azione

Le due componenti del farmaco agiscono a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo e del sistema di gratificazione dopami-

Farmaco	Nome commerciale	Posologia	Meccanismo d'azione	Effetti collaterali	controindicazioni
Orlistat	Xenical	60 o 120 mg TID durante il pasto ricco di grassi o entro 1 ora	Riduce l'assorbimento degli ac grassi tramite l'inibizione delle lipasi pancreatiche e intestinale	Stearrea, incontinenza fecale, diarrea, deficit di vitamine A,D,E,K	Gravidanza, colestasi, malassorbimento
Liraglutide	Saxenda	0,6 mg sottocute OD, incrementando di 0,6 ogni settimana fino alla dose massima di 3,0	Agonista del GLP-1 rallenta lo svuotamento gastrico, aumenta la sazietà/riduce la ricerca del cibo	nausea, diarrea, stipsi, vomito, dispepsia	Gravidanza, storia personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o MEN 2
Naltrexone/bupropione	Mysimba	8/90 mg per 7 gg. BID for 7 gg. 2cp al mattino e 1 alla sera per 7 gg. infine 2c BID	Antagonista del recettore per gli oppioidi/agonista della dopamina e inibitore della ricaptazione della NA, aumenta la sazietà sopprime l'appetito	Nausea, cefalea, vertigini, stipsi, vomito, bocca secca	Gravidanza, ipertensione non controllata, epilessia, anoressia o bulimia, sospensione acuta di alcool, benzodiazepine, barbiturici o farmaci antiepilettici o farmaci contenenti bupropione oppioidi o agonisti degli oppioidi, inibitori MAO.

Tabella 2: Farmaci anti-obesità. Posologia, meccanismo d'azione effetti collaterali e controindicazioni.

Abbreviazioni: OD: una volta al giorno, BID: 2 volte al giorno, TID: tre volte al giorno, NA noradrenalina, MEN neoplasie endocrine multiple, IMAO: inibitori MAO (modificata da (4)).

nergico mesolimbico. In particolare, il bupropione è un debole inibitore della dopamina neuronale e della ricaptazione della noradrenalina. Stimola i neuroni ipotalamici produttori di pro-opiomelanocortina (POMC) a rilasciare il neuromediatore melanocito-stimolante (α -MSH); l' α -MSH a sua volta si lega ai recettori 4 della melanocortina (MC4-R) inducendo a cascata una riduzione dell'introduzione di cibo. I neuroni POMC, simultaneamente al rilascio di α -MSH, rilasciano anche β -endorfina che esercita un'azione di feed-back negativo sugli stessi neuroni POMC, determinando una diminuzione del rilascio di α -MSH. Il Naltrexone è un'antagonista dei recettori μ -oppiacei e agisce bloccando il feed-back negativo instaurato dalla β -endorfina, determinando pertanto una più protratta stimolazione dei neuroni POMC1. Attraverso l'azione anti-dopaminergica del bupropione si ottiene un'azione anoressizzante anche verso quei cibi particolarmente palatabili e gratificanti.

I due principi attivi sono già presenti in commercio singolarmente: il bupropione per il trattamento della depressione e come supporto nella disassuefazione dal fumo, il naltrexone nel trattamento della dipendenza da alcool e oppiacei (9).

Posologia efficacia ed effetti collaterali

Per ridurre gli effetti collaterali del farmaco, come la nausea, la posologia di naltrexone/bupropione deve essere progressivamente aumentata a partire dalla dose di 1 c al mattino con incrementi settimanali fino alla dose terapeutica di 2 c al mattino e 2 c alla sera. Gli effetti collaterali più comuni sono una nausea moderata, la stipsi e il vomito, meno frequentemente le vertigini, la secchezza delle fauci e la cefalea in un percentuale compresa tra il 5 e il 7% (10). Il farmaco è controindicato nel caso di ipertensione arteriosa non controllata, epilessia, drastica sospensione di alcool, anoressia e bulimia nervosa, uso di benzodiazepine, barbiturici, farmaci antiepilettici, e inibitori delle monoamine ossidasi.

I trial condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza del nal-

trexone/bupropione sono 4 (11-13) e riportano una percentuale media di calo ponderale intorno al 6,1%.

Prospettive future.

Di fronte ad una malattia così complessa come l'obesità i farmaci disponibili ad oggi per il trattamento sono pochi, tuttavia numerose molecole sono attualmente in fase di studio e alcune sono prossime alla commercializzazione (4). Di seguito ne sono riportate alcune.

Semaglutide

Prossima all'approvazione è la Semaglutide un analogo long acting del GLP-1 che può essere somministrato una volta alla settimana. La molecola è già utilizzata nel Diabete mellito tipo II, ma si è dimostrata efficace nei trials disponibili anche nei soggetti non diabetici come trattamento dell'obesità.

Inibitori del SGLT-2

Gli inibitori del cotrasportatore 2 del sodio-glucosio (SGLT-2), dapagliflozin, empaglifolin e canagliflozin sono molecole che bloccano il riassorbimento tubulare del glucosio, inducono glicosuria e quindi un deficit energetico: sono farmaci attualmente utilizzati nel diabete ma determinano anche un calo ponderale modesto e quindi si profilano come farmaci utilizzabili anche nel trattamento dell'obesità

Amilina

L'amilina è un ormone secreto dalle cellule beta del pancreas che agisce riducendo la secrezione di glucagone post prandiale, rallenta lo svuotamento gastrico e aumenta a livello centrale il senso di sazietà; l'analogo Pramlintide è stato approvato nel 2005 dalla FDA per i pazienti diabetici si è dimostrato efficace nel ridurre il peso corporeo riducendo l'introito calorico. Un analogo dell'amilina di II generazione, il Davalintide è in fase II di sperimentazione.

Setmelanotide.

Setmelanotide (anche conosciuto come RM-493) è un potente agonista selettivo dell'MC4R espresso a livello ipotalamico la cui attivazione determina inibizione dell'introito calorico e la stimolazione della spesa energetica con conseguenze bilancio energetico negativo e calo ponderale; il farmaco è in fase II di sperimentazione.

Altre molecole.

Numerose altre molecole sono in fase di studio e hanno un meccanismo d'azione prevalentemente centrale inducendo senso di sazietà. Il panorama dei potenziali farmaci si estende anche alle possibili associazione che agirebbero con azione sinergica come ad esempio gli analoghi del GLP-1 e il polipeptide GIP, altro ormone incretinico, o la Tesonfensina, molecola singola ma è un triplice inibitore della ricaptazione delle monoamine con un'attività intrinseca sulla noradrenalina, la serotonina e la dopamina ed ha un'azione anoressizzante e aumenta il consumo energetico.

CONCLUSIONI

Come per altre malattie croniche come l'ipertensione, il diabete o le dislipidemie anche l'obesità richiede una terapia farmacologica a lungo termine allo scopo di ottenere un calo consistente e mantenerlo nel lungo termine. La terapia farmacologica dell'obesità deve essere pertanto concepita come cronica, ma a differenza di altre patologie presenta dei limiti. Quali i costi non indifferenti o gli effetti collaterali a volte mal tollerati o la riluttanza da parte dei pazienti nel dover ricorrere ad una terapia medica aggiuntiva alla modificazione dello stile di vita. L'interruzione o la sospensione graduale comporta inevitabilmente il recupero del calo ponderale evento che rende il paziente scettico e poco propenso ad attenersi alle indicazioni fornite. È per questo aspetto che la terapia deve essere personalizzata e deve tener conto delle caratteristiche alimentari del soggetto, delle patologie associate e del livello di consapevolezza della sua malattia.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
2. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, Antoniazzi F, Piacentini G, Fearnbach SN, Heymsfield SB. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1382-5.
3. Robinson E, Boyland E, Chisholm A, Harrold J, Maloney NG, Marty L, Mead BR, Noonan R, Hardman CA. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults. *Appetite*. 2021;156:104853.
4. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 2021;10(1):14-30.
5. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):106-19.
6. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
7. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(7):687-99.
8. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L. 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(11):1443-51.
9. Bhat SP, Sharma A. Current Drug Targets in Obesity Pharmacotherapy - A Review. *Curr Drug Targets*. 2017;18(8):983-93.
10. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papanthanasios AE, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2019;92:170-92.
11. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):935-43.
12. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, Maier HN, Kim DD, Dunayevich E. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110-20.
13. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E. 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(9741):595-605.