

Progressi nel trattamento dell'obesità

A fronte di un quadro epidemiologico preoccupante e del grande impatto di questa vera e propria patologia sullo stato di salute generale e sull'aspettativa di vita di chi ne è affetto, negli ultimi anni si è assistito a importanti passi avanti sia sul piano delle conoscenze fisiopatologiche che su quello terapeutico, grazie anche alla recente disponibilità di nuovi farmaci

Secundo le stime Istat più aggiornate, il tasso di obesità nella popolazione adulta si attesta all'11.8% (anno 2023), più di una persona su 10, e quello di eccesso di peso (somma degli individui in sovrappeso e con obesità) risulta pari al 46.3%. Non solo: la situazione è andata peggiorando nel tempo. Infatti, in termini assoluti, le persone con obesità in 20 anni sono incrementate di circa il 38%, da 4.2 a 5.8 milioni (Fonte: Obesity Italian Monitor 2024).

La questione non è solo quantitativa: sovrappeso e obesità sono infatti tra le principali cause di morte e disabilità. Nella Regione europea dell'OMS stime recenti suggeriscono che questi causano più di 1.2 milioni di decessi all'anno, corrispondenti a oltre il 13% della mortalità totale (WHO European Regional Obesity Report 2022).

Gerardo Medea, Mmg di Brescia, puntualizza per M.D. cosa significano questi numeri dal punto di vista dei medici di famiglia: "Tenuto conto che un Mmg ha circa 1500 pazienti, ogni medico avrà in carico almeno 5- 600 pazienti con un problema di sovrappeso e 150 circa con un problema di obesità. Si tratta quindi di un problema che ha un forte carico assistenziale, potenziale e reale, all'interno della medicina generale".

Non solo, spesso non è facile coinvolgere i pazienti sovrappeso o

obesi a prendersi cura di questa problematica. Spiega a questo proposito Medea: "Non è frequente che un paziente con un problema di peso si rivolga al medico curante chiedendogli informazioni o una soluzione al suo problema di peso, anzi a volte è il medico curante che chiede informazioni al paziente circa il suo problema o suggerisce l'ipotesi di affrontarlo. C'è una difficoltà in generale di coinvolgere il paziente in un percorso di cura. Cosa che bisogna fare per altro con molto tatto, perché occorre evitare che il paziente si senta stigmatizzato". A questo si aggiunge il carico di malattia, legato anche al fatto che il medico deve dedicare un tempo congruo a questi pazienti, e "l'affrontare la gestione anche dal punto di vista organizzativo, utilizzando cioè le risorse di studio attraverso per esempio l'aiuto del personale", aggiunge Medea.

Com'è cambiato l'approccio

In relazione al crescente impatto dell'obesità a livello sociale, oltre che individuale, negli ultimi anni si è assistito anche a un cambiamento profondo, sia sul piano clinico, sia su quello terapeutico, non solo per lo sviluppo della chirurgia bariatrica ma anche, negli ultimi tempi, per la disponibilità di farmaci innovativi.

Spiega a **M.D. Paolo Sbraccia**, Professore ordinario di Medicina In-

terna all'Università di Roma Tor Vergata e Direttore dell'UOC di Medicina Interna, Centro dell'Obesità, Policlinico Tor Vergata: "L'obesità è stata ritenuta per troppo tempo una condizione di malnutrizione per eccesso per cui si è sempre molto battuto solo sulla dietoterapia, da un lato, e sulla colpevolizzazione del paziente dall'altro, ritenendo che fosse la conseguenza di scelte reversibili errate. Oggi sappiamo che l'obesità è una vera e propria malattia, non solo per le tantissime complicanze, che riducono l'aspettativa di vita e inducono disabilità, ma anche perché ormai sappiamo che le alterazioni del metabolismo energetico, che conducono a un introito calorico eccessivo rispetto a quanto si consuma, è basato su alterazioni biologiche, genetiche, epigenetiche ed altro".

Naturalmente anche l'ambiente ha un ruolo fondamentale a causa delle società in cui viviamo, altamente obesogene, e di questo occorre anche tenere conto.

Rivoluzione farmacoterapica

In questo contesto, recentemente si è assistito a un importante progresso dal punto di vista farmacologico. Spiega Sbraccia: "Per quasi un secolo si è tentato di trovare farmaci efficaci e sicuri, ma senza successo. Oggi invece abbiamo alcuni farmaci molto innovativi, piut-

tosto o molto efficaci, e anche benèfici, sia perché inducono un calo ponderale significativo, sia perché sembrano dotati essi stessi di un'attività di protezione, per esempio in ambito cardiovascolare”.

“L'ultimo arrivato - continua Sbraccia - è la tirzepatide, farmaco dotato di una notevolissima innovatività, perché, dal punto di vista farmacologico, si tratta di una molecola in grado di attivare sia il recettore del Glp-1 sia del Gip”.

Glp-1 e Gip sono peptidi incretinici che regolano la secrezione ormonale delle isole pancreatiche, le concentrazioni di glucosio, il metabolismo dei lipidi, la motilità intestinale, l'appetito e il peso corporeo (Campbell et al, 2013).

Legando entrambi i recettori, tirzepatide aumenta la secrezione d'insulina a livello pancreatico, la sensibilità insulinica e riduce l'assunzione di cibo. L'aggiunta dell'agonismo recettoriale del Gip, caratteristica peculiare di questo farmaco, agisce su meccanismi correlati al peso: ha azioni benefiche a livello del tessuto adiposo, riduce l'introito calorico ed il senso di nausea.

Si somministra una volta la settimana per via sottocutanea al dosaggio di 10 o 15 milligrammi.

Efficacia clinica

L'autorizzazione per tirzepatide nella gestione del peso si basa su un consistente programma di studi clinici. In particolare, sullo studio di fase 3 Surmount-1, condotto su adulti con obesità o sovrappeso con almeno una comorbidità correlata al peso, ma senza diabete tipo 2, e sul sottogruppo di partecipanti con obesità o sovrappeso e diabete tipo 2, studiato negli studi clinici Surpass.

Nello studio clinico Surmount-1, il farmaco, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, ha dimostrato con il primo dosaggio di manteni-

mento di 5 mg (raggiunto dopo 4 settimane di trattamento) una riduzione del peso del 16% alla 72a settimana. Inoltre, con la dose di mantenimento massima di 15 mg, tirzepatide ha dimostrato una perdita di peso del 22.5% (Jastreboff A, et al. 2022).

I dati a 3 anni dello studio Surmount-1 su pazienti in pre-diabete hanno mostrato, alla settimana 176, significative riduzioni medie del peso per la dose da 5 mg (12.4 kg), da 10 mg (20.0 kg) e da 15 mg (21.4 kg) rispetto al placebo (0.9 kg).

Anche l'incidenza del diabete di tipo 2 è stata inferiore del 97% nei gruppi tirzepatide rispetto al placebo (13.3% vs 1.3%; hazard ratio [HR], 0.07; p <0.001). Alla settimana 193, l'incidenza del diabete è rimasta ridotta tra i gruppi tirzepatide rispetto al placebo (2.4% contro 13.7%; HR, 0.12). La normoglicemia è stata raggiunta tra il 73.7% e il 93.3% dei partecipanti al gruppo tirzepatide in tutte le dosi rispetto al 55.9% del gruppo placebo (Jastreboff AM, et al, 2024).

Tirzepatide è stata anche associata a fattori cardiometabolici migliorati, tra cui circonferenza della vita, pressione arteriosa, livelli lipidici e punteggi di qualità della vita migliorati. Gli eventi avversi, principalmente gastrointestinali, sono stati più comuni con tirzepatide rispetto al placebo, ma generalmente da lievi a moderati.

Effetti nel tempo

Con la consapevolezza che il recupero di peso, dopo un'iniziale perdita, è una delle principale problematiche della cura dell'obesità, nello studio Surmount-4 è stato valutato l'effetto del trattamento continuo sul mantenimento del calo ponderale. 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. 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.

Aggiunge Medea: “L'entrata in commercio degli ultimi farmaci per la cura dell'obesità è un'opportunità che anche la medicina generale deve cogliere, tenuto conto dell'alta prevalenza e della complessità della malattia, oltre che delle tante complicanze. Si tratta inoltre, come sappiamo, di una vera e propria malattia cronica come tutte le altre, e che quindi va curata per molto tempo”.

E conclude: “La presenza di tutti questi strumenti ci permette, di definire in maniera più semplice un percorso di cura dell'obesità, e ci aiuta, come medici di famiglia, nella presa in carico di questi pazienti. A tutto ciò si associa anche il fatto che questi farmaci, i Glp-1 agonisti recettoriali, sono molto efficaci e ben tollerati e quindi il paziente può essere più facilmente coinvolto, perché sarà più aderente al trattamento, considerato anche il fatto, che si tratta di terapie che devono durare nel tempo”.

BIBLIOGRAFIA

- Aronne LJ, et al; SURMOUNT-4 Investigators. *JAMA* 2024; 331: 38-48.
- Campbell JE, Drucker DJ. *Cell Metab* 2013; 17: 819-37.
- Jastreboff A, et al. *N Engl J Med* 2022; 387: 205-16.
- Jastreboff AM, et al. *N Engl J Med* 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2410819.