

# Obesità: integrare interventi comportamentali e terapia farmacologica

Gli interventi educativi sugli stili di vita (dieta ipocalorica, esercizio fisico e cambiamenti comportamentali) sono le misure principali in caso di obesità e sovrappeso: determinano un calo ponderale fino al 10% che però nell'80% dei casi non è mantenuto.

La prescrizione di un farmaco a integrazione delle misure comportamentali consente di ottenere risultati migliori a lungo termine

**Giulia Marin e Mauro Marin** - *Medici di medicina generale (Pordenone)*

**L'**obesità interessa in Italia 4 milioni di adulti con un alto costo sociale in termini di morbilità e mortalità. Oggi sono disponibili nuovi farmaci dimagranti efficaci e sicuri, rappresentati principalmente dagli agonisti del recettore del peptide-1 (GLP-1) simili al glucagone, secondo gli studi STEP e SURMONT<sup>(1)</sup>.

Questa classe di farmaci è oggetto di domanda crescente e di ricerca diretta online da parte degli stessi obesi<sup>(2)</sup>. Infatti i sistemi sanitari nazionali non forniscono questi farmaci agli obesi non diabetici per ragioni di costo e di insufficiente disponibilità produttiva. La loro prescrizione a carico del Ssn in Italia è limitata ai soli casi di diabete mellito secondo la nota Aifa n.100.

Gli interventi educativi sugli stili di vita<sup>(3)</sup> con dieta ipocalorica, esercizio fisico e cambiamenti comportamentali sono la terapia principale di obesità e sovrappeso, in grado di determinare una perdita di peso corporeo fino al 10% che però nell'80% dei casi non viene mantenuta. Quindi è cresciuta la domanda di farmaci per dimagrire.

## ► Interventi farmacologici

Prescrivere un farmaco per dimagrire, ad integrazione di dieta ed esercizio fisico come raccomanda l'Fda, consente alla maggior parte degli obesi di ottenere risultati migliori a lungo termine secondo diversi studi clinici<sup>(1)</sup>. L'uso di farmaci per dimagrire approvati dall'Fda è considerato appropriato per i soggetti definiti obesi o in sovrappeso in base ai valori di body mass index (Bmi) rispettivamente di un  $Bmi \geq 30 \text{ kg/m}^2$  o un  $Bmi \geq 27 \text{ kg/m}^2$  associato ad una comorbilità correlata all'obesità, ad esempio, ipertensione arteriosa. I farmaci dimagranti più efficaci approvati dall'Fda in USA sono tirzepatide e semaglutide (calo ponderale medio 15-20%) seguiti da liraglutide e topiramato-fentermina di efficacia intermedia (calo ponderale medio del 8-11%) e infine dai meno efficaci naltrexone-bupropione e orlistat<sup>(1)</sup>. Liraglutide e semaglutide sono entrambi agonisti sintetici del recettore del peptide 1 (GLP-1) simile al glucagone. In Italia tirzepatide è stata autorizzata all'immissione in commercio dall'Aifa per la cura del diabete so-

lo il 22/01/2024, semaglutide e liraglutide sono già prescrivibili a carico del Ssn ma solo per la cura del diabete mellito secondo la nota Aifa 100, topiramato è prescrivibile a carico del Ssn solo per la cura dell'epilessia, l'anfetamina anoressizzante fentermina non è prescrivibile in Italia, naltrexone-bupropione e orlistat sono prescrivibili a carico dell'assistito ma il loro uso è limitato da minore efficacia e rischio di effetti collaterali. Lo studio PASSO 5 ha dimostrato che è necessaria una terapia farmacologica continuativa, come per le malattie croniche, per mantenere la perdita di peso corporeo ottenuta negli obesi con i farmaci agonisti del GLP-1. Gli assistiti che scelgono di interrompere la terapia devono essere informati del rischio di riacquistare in media due terzi del peso perso nell'anno successivo alla sospensione del farmaco. I costi della terapia a lungo termine se diventano un'ostacolo alla continuità di cura per l'assistito potrebbero essere ridotti con un dosaggio meno frequente (ad esempio, ogni due settimane) o passando a farmaci meno costosi come liraglutide o topiramato.

### ► Farmaci off label

La prescrizione off label di farmaci per l'obesità è consentita in Italia, ai sensi della legge n.94/1998 di conversione dell'art.3 del DL 23/1998, alle seguenti 3 condizioni: costo del farmaco posto interamente a carico degli assistiti, acquisizione di un consenso informato alla cura ai sensi della legge n.219/2017 in forma scritta, presenza di evidenze scientifiche di efficacia e sicurezza del farmaco per l'indicazione clinica prescritta. Il costo degli agonisti del peptide 1 (GLP-1) per i soggetti non diabetici con obesità o sovrappeso è ancora elevato in Italia e quindi non è alla portata di tutti i possibili beneficiari. Inoltre la produzione attuale di questi farmaci non soddisfa ancora la domanda. In caso di indisponibilità in Italia di farmaci insostituibili per l'indicazione di cura, la Circolare del Ministro della Salute del 23 marzo 2017, ai fini di garantire il diritto e la continuità di cura, consente agli assistiti di acquistare per uso personale e farsi spedire farmaci commercializzati all'estero, su prescrizione del medico curante ai sensi dell'art.158 del DLgs 219/2006, secondo la procedura prevista dal DM Salute 11 febbraio 2017.

### ► Tirzepatide

La tirzepatide è un polipeptide sintetico con emivita di 5 giorni e doppia attività di agonista del recettore del peptide inibitorio gastrico (GIP) e del peptide 1 simile al glucagone (GLP-1) che sono stimolati dagli ormoni intestinali incretine, rispettivamente GIP (Gastric inhibitory peptide) prodotto dalle cellule K del duodeno e GLP-1 (Glucagon-like peptide) prodotto

dalle cellule L dell'ileo e colon. Tirzepatide riduce il rilascio di glucagone e stimola il rilascio di insulina dal pancreas per cui diminuisce l'iperglicemia ed è indicato per la cura del diabete mellito tipo 2. Inoltre, rallenta lo svuotamento gastrico, ha un effetto anoressizzante centrale e periferico, e così determina un calo ponderale fino al 15-20% del peso corporeo iniziale. La dose iniziale abituale è di 5 mg/0.5 ml aumentabile fino a 15 mg/0.5 ml, somministrata per via sottocutanea settimanale.

Al momento non è disponibile in forma orale, come invece la semaglutide. Tutti i farmaci agonisti del GLP-1, compresa la semaglutide, possono causare i seguenti effetti collaterali: diminuzione dell'appetito, nausea e diarrea sono i più comuni (10% dei casi), rari invece sono riduzione del visus, occlusione intestinale, coelitiasi o pancreatite acuta con aumento di amilasi e lipasi.

Gli assistiti vanno informati della necessità di rivolgersi al medico curante se accusano dolori addominali intensi oppure chiusura dell'alvo a feci e gas a seguito di stipsi ingravescente. La terapia a basse dosi iniziali poi crescenti riduce il rischio di effetti collaterali gastrointestinali. Nello studio SURMOUNT-1 gli assistiti non diabetici con obesità o sovrappeso hanno perso dopo 72 settimane in media il 15.0% del peso corporeo iniziale con tirzepatide 5 mg, il 19.5% con 10 mg e il 20.9% con 15 mg alla settimana per via sottocutanea.

Nello studio SURMOUNT-2, gli assistiti con diabete mellito di tipo 2 e obesità o sovrappeso hanno perso dopo 72 settimane il 12.8% del peso iniziale con tirzepatide 10 mg e il 14.7% con tirze-

patide 15 mg alla settimana per via sottocutanea. I dati di questi due studi SURMOUNT suggeriscono che tirzepatide 10-15 mg produce una riduzione del peso iniziale maggiore del 5% di quella ottenibile con semaglutide 2.4 mg alla settimana per via sottocutanea.

### ► Semaglutide

È un polipeptide sintetico agonista del recettore del peptide-1 (GLP-1) simile al glucagone (GLP-1RA). Ha un'emivita di 180 ore. Riduce l'appetito tramite i recettori del GLP-1 nell'ipotalamo e ritardando lo svuotamento gastrico, riduce l'iperglicemia stimolando la secrezione di insulina e riducendo la secrezione di glucagone. È indicato per la terapia del diabete mellito tipo 2 secondo la nota Aifa n.100. È disponibile in forma sottocutanea settimanale da 2.4 mg e anche in forma orale quotidiana (comprese da 3, 7 e 14 mg) associato ad un potenziatore dell'assorbimento gastrico, il sodio *N*-(8-[2-idrossibenzoil]ammino) caprilato (SNAC) che alla dose ottimale di 300 mg aumenta il pH gastrico per impedire la degradazione proteolitica della semaglutide e favorirne l'assorbimento gastrico, somministrato a digiuno ogni mattina.

Il trattamento con semaglutide produce un efficace controllo glicemico, riduzione del peso corporeo fino al 15% del peso iniziale e diminuzioni della pressione arteriosa sistolica. Lo studio STEP 8 ha osservato riduzioni medie del peso iniziale dopo 68 settimane del 15.8% con semaglutide 2.4 mg settimanali sottocute rispetto al 6.4% con liraglutide 3.0 mg settimanali sottocute. Il rischio di ipoglicemia da semaglutide è basso

e gli eventi avversi più comuni sono nausea e diarrea. La disponibilità della formulazione più gradita per via orale può migliorare l'adesione alla cura degli assistiti. In fase di studio sperimentale, al fine di ottenere un calo ponderale ancora maggiore negli obesi, è l'associazione di semaglutide con cagrilintide, un analogo dell'amilina secreta dalle cellule beta del pancreas che ha un effetto sinergico saziante a livello cerebrale.

#### ► Liraglutide

È un polipeptide sintetico agonista del glucagon like peptide-1 (GLP-1) umano, incretina secreta a livello intestinale in risposta all'assunzione di alimenti. Liraglutide stimola la secrezione insulinica, rallenta lo svuotamento gastrico, aumenta a livello centrale la sazietà e riduce l'appetito per cui determina una riduzione dell'assunzione di cibo che induce un calo ponderale dell'8-11% del peso iniziale. Liraglutide è indicata per la terapia del diabete mellito a carico del Ssn secondo la nota Aifa n.100. Si somministra per via sottocutanea alla dose iniziale di 0.6 mg al giorno data la breve emivita di 13 ore. Quando è utilizzata off label per l'indicazione obesità, la terapia va interrotta se dopo i primi 3 mesi il peso corporeo non è sceso almeno del 5%. Effetti collaterali comuni sono: nausea, diarrea o stipsi, tachicardia. In Italia liraglutide è l'agonista sintetico del GLP-1 meno costoso e quindi viene usato off label per la cura dell'obesità con onere a carico dell'assistito.

#### ► Topiramato e fentermina

L'antiepilettico topiramato associato all'anfetamina anoressizzante fentermina induce un calo pon-

derale medio del 10%. La fentermina però non è commercializzata in Italia dove è disponibile solo il topiramato. Gli effetti collaterali più comuni rilevati sono: infezione del tratto respiratorio superiore, stipsi, parestesie, sinusite e secchezza delle fauci. Inoltre il topiramato è teratogeno per cui l'Fda raccomanda di informare le consumatrici donne in età fertile del rischio di malformazioni congenite fetali.

#### ► Naltrexone e bupropione

Il naltrexone alla dose giornaliera per via orale di 8 mg associato a bupropione 100 mg a rilascio prolungato ha un effetto anoressizzante per cui determina un calo ponderale medio del 6.4% rispetto al peso corporeo iniziale. Gli effetti avversi più comuni sono nausea, stipsi, cefalea, secchezza delle fauci e sonnolenza diurna che può costituire un pericolo alla guida di veicoli.

Il rischio è aumentato dall'assunzione contemporanea di alcoolici o altri farmaci ad azione sedativa. Raro effetto collaterale è il rischio di convulsioni. La cura va interrotta dopo 4 settimane se non è stato perso almeno il 5% del peso corporeo iniziale.

#### ► Orlistat

È un inibitore dell'enzima lipasi che riduce l'assorbimento intesti-

nale dei grassi assunti con gli alimenti impedendo la scissione dei trigliceridi contenuti nel cibo in acidi grassi assorbibili.

I trigliceridi non assorbiti vengono così eliminati con le feci che appaiono oleose o liquide con frequente diarrea e incontinenza fecale che inducono alla sospensione della terapia.

L'inibizione dell'enzima lipasi può ridurre l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili A, D ed E. Il farmaco è commercializzato in compresse orali da 27, 60 e 120 mg e si acquista con onere a carico dell'assistito. Il trattamento con orlistat va interrotto se dopo 12 settimane di cura non si registra un calo ponderale di almeno il 5% del peso corporeo iniziale.

#### ► Riconciliazione terapeutica

Gli assistiti che assumono altri farmaci per la coesistenza di più patologie vanno esaminati al fine della riconciliazione terapeutica secondo la raccomandazione ministeriale n. 17/2014, allo scopo generale di ridurre le interazioni potenzialmente dannose e di aumentare l'adesione alle cure essenziali ma anche allo scopo specifico di identificare e sostituire o sospendere i farmaci assunti non essenziali che di per sé possono indurre un aumento di peso corporeo.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Melson E: Pipeline of medications for obesity. *International J Obesity* 2024, feb1, [https://doi: 10.1038/s41366-024-01473-y](https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y).
2. Golovaty I and Hagan S : Direct to consumer platforms for new antiobesity medications *N Engl J Med* 2024;390:677-680
3. Wadden T.A. :The Role of Lifestyle Modification with Second-Generation Anti-obesity Medications *Current Obesity Reports* (2023) 12:453-473 <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00534-z4>.