



**ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI**  
*Per la qualità clinica in endocrinologia*

**Presidente: Roberto Valcavi**

Vice Presidente: Enrico Papini

Consiglieri: Fabio Bertolissi, Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Bruno Raggiunti

Segretario: Michele Zini - Tesoriere: Nicola Tota - Revisori dei conti: Franco Grimaldi e Rinaldo Guglielmi

**AME News Marzo 2005**

Edizione on-line a cura di Franco Grimaldi

**LA TERAPIA FARMACOLOGICA ATTUALE DELL'OBESITA'**

***Introduzione***

L'obesità è una patologia cronica a patogenesi multifattoriale. Come in tutte le patologie croniche il trattamento si prefigge solo di controllare la malattia e non di guarire da essa. Quando farmaci efficaci o altri trattamenti vengono sospesi, il recupero del peso perduto diventa una conseguenza inevitabile. Il medico dovrebbe quindi seguire il paziente nel corso del tempo mettendo in opera tutti quegli accorgimenti che, di volta in volta, permettano al paziente di controllare il peso corporeo.

***Ruolo del farmaco nella terapia dell'obesità***

L'uso dei farmaci nella terapia dell'obesità è tuttora oggetto di controversie, benché le conoscenze sui potenziali benefici di tale trattamento siano in grande espansione. Tale opinione è stata generata anche dall'uso improprio o fraudolento dei farmaci a disposizione in passato e dalle terapie incongrue (i famigerati cocktails di principi attivi associati a principi fitoterapici senza razionale scientifico o addirittura con associazioni di farmaci nocive tra loro) ancora oggi somministrate nel territorio italiano con effetti misconosciuti sulla salute pubblica. In ogni caso negli ultimi anni la terapia farmacologica ha subito cambiamenti radicali. Dopo gli studi di Weintraub e coll. nel 1992 di un trial di terapia combinata con fentermina e fenfluramina (210 settimane) la terapia farmacologica è passata concettualmente dall'uso a breve termine all'uso a lungo termine. Tuttavia, la preoccupazione per l'evidenza di lesioni valvolari al cuore determinò il ritiro della dexfenfluramina e della fenfluramina dal mercato nel 1997 in tutto il mondo (vedi sotto).

Ormai è opinione comunemente accettata che sia necessario utilizzare le varie terapie (dietologica, comportamentale, farmacologia e chirurgica) in modo integrato. Associare farmaci per l'obesità alla

terapia del comportamento induce un aumento della perdita di peso rispetto a quella ottenuta con il trattamento comportamentale da solo. Gli unici farmaci approvati per l'uso a lungo termine oggi sono la sibutramina ed orlistat. La maggiore perdita di peso si osserva nei primi sei mesi, e la maggiore parte degli studi rivela una relativa stabilità per i sei mesi successivi di terapia farmacologica. Purtroppo vi sono pochi studi controllati che valutino l'efficacia dei farmaci ad almeno due anni. Dato che l'obesità è una malattia cronica, l'uso dei farmaci a breve durata non è normalmente utile (tranne casi eccezionali). I medici dovrebbero includere l'uso dei farmaci solo nel contesto di una strategia di trattamento a lungo termine. Il rapporto rischio-beneficio oggi può essere valutato per l'uso di sibutramina ed orlistat fino a due anni. Per orlistat è stato di recente pubblicato uno studio a quattro anni in cui si evidenzia che orlistat associato a modificazioni dello stile di vita è superiore alle sole modifiche dello stile di vita nel ridurre la comparsa di diabete nei soggetti obesi.

### ***I farmaci impiegati nel trattamento dell'obesità***

I farmaci attualmente impiegati nel trattamento dell'obesità si possono suddividere in tre categorie:

1. Farmaci che riducono l'assunzione di cibo
2. Farmaci che riducono l'assorbimento dei nutrienti
3. Farmaci che aumentano il dispendio energetico

#### **Farmaci che riducono l'assunzione di cibo**

Il controllo del sistema che regola l'omeostasi del bilancio energetico è estremamente complesso basandosi sull'integrazione, a livello di numerose aree cerebrali, tra le informazioni metaboliche provenienti dalla periferia e i segnali del sistema nervoso centrale. La regolazione del comportamento alimentare include, infatti, stimoli di origine centrale (quali noradrenalina, serotonina, dopamina, oppioidi endogeni, NPY, POMC, oressine, ecc.) e stimoli di origine periferica (quali insulina, colecistochinina, glucocorticoidi, somatostatina, leptina, GLP1 ecc.). Lo studio di questi segnali rappresenta il più importante campo di ricerca nell'obesità ed è in rapida evoluzione. Da anni è comunque noto che noradrenalina, serotonina e dopamina, agendo su specifici siti a livello ipotalamico, determinano modificazioni del comportamento alimentare. I farmaci ad azione centrale hanno quindi lo scopo di modulare l'assunzione del cibo e possono essere suddivisi in tre categorie:

1. Farmaci che agiscono sulle vie centrali serotoninergiche
2. Farmaci che agiscono sulle vie centrali catecolaminergiche
3. Farmaci che agiscono sulle vie centrali catecolaminergiche e serotoninergiche.

### **Farmaci che agiscono sulle vie centrali serotoninergiche**

Le due molecole della prima categoria, fenfluramina e dexfenfluramina, agiscono inducendo il rilascio di notevoli quantità di serotonina da sinapsi nel sistema nervoso centrale. Queste due molecole sono state ritirate dal mercato mondiale perché responsabili di indurre lesioni alle valvole cardiache: nel giugno del 1997 Conolly e coll. pubblicarono una ricerca che evidenziava l'associazione tra l'assunzione di fentermina-fenfluramina (phen-fen) e la comparsa di lesioni alle valvole cardiache. Gli autori mettevano in evidenza l'analogia anatomico-patologica tra suddette lesioni e quelle riscontrate in pazienti affetti da carcinoide, ipotizzando quindi che l'eccesso di stimolazione serotoninica indotta dalla fenfluramina fosse la causa di questa alterazione, mentre la fentermina agirebbe soltanto come concausa riducendo la clearance del neurotrasmettitore. Un'ulteriore conferma che gli elevati livelli serotoninici siano la causa di queste lesioni si è avuta con la scoperta che alcuni individui presentano dei recettori per questo ormone sulle cellule interstiziali delle valvole cardiache. Lo stesso meccanismo d'azione sarebbe alla base della comparsa di ipertensione polmonare in soggetti trattati con farmaci anoressizzanti. Sulla scorta di queste osservazioni sono stati effettuati numerosi controlli su altri farmaci ad azione serotoninergica, come gli antidepressivi SSRI. Si è così potuto dimostrare che questo tipo di molecole non determina la comparsa di lesioni valvolari cardiache. Probabilmente la mancanza dell'effetto lesivo cardiaco da parte degli SSRI è legato al differente meccanismo d'azione. Questi farmaci sono inibitori della ricaptazione della serotonina, mentre la fenfluramina e la dexfenfluramina inducono, invece, un marcato rilascio del neurotrasmettitore. La notevole differenza dei livelli circolanti di serotonina è verosimilmente la causa del diverso comportamento biologico. Uno studio apposito ha dimostrato che anche la sibutramina, che agisce inibendo la ricaptazione di serotonina e noradrenalina, non causa valvulopatia cardiaca.

### **Farmaci che agiscono sulle vie centrali catecolaminergiche**

Farmaci noradrenergici derivati dall'amfetamina quali il dietilpropione, la fendimetrazina e la fentermina (con scarso rischio di abuso per fentermina e dietilpropione) sono in commercio attualmente negli Stati Uniti. Questi farmaci sono sicuramente efficaci nell'incrementare il calo ponderale nei primi mesi di trattamento, ma non vi sono sufficienti studi controllati che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza nel lungo periodo.

L'unico di questi farmaci attualmente ancora ad oggi prescrivibile in Italia, seppure sotto forma galenica e unicamente da specialisti in endocrinologia, scienza dell'alimentazione, medicina interna,

diabetologia, è la fendimetrazina che è schedulata in classe III (al contrario di fentermina e dietilpropione che sono schedulati in classe IV). Il farmaco è prescrivibile per al massimo tre mesi consecutivamente solo in pazienti obesi con BMI all'inizio del trattamento uguale o superiore a 30 Kg/m<sup>2</sup> (non si consiglia di superare la dose di 100 mg die divisi in due somministrazioni giornaliere), è necessario allegare piano terapeutico come da apposito decreto del Ministero della Salute. La fendimetrazina è sicuramente efficace nel determinare calo ponderale, ma va impiegata solo da medici esperti e solo dopo avere bene valutato le condizioni psichiche (controindicata in caso di pregresse malattie psichiatriche o episodi depressivi) e cardiocircolatorie del paziente (controindicata in caso di anamnesi pregressa od attuale positiva per malattie cardiocircolatorie). Tra gli effetti collaterali, legati al meccanismo d'azione noradrenergico, i più comuni sono insonnia, nervosismo, palpitazioni, euforia, stitichezza secchezza delle fauci. Il ruolo della fendimetrazina può essere quello di farmaco occasionale in pazienti obesi non rispondenti ad altri tipi di intervento e che necessitano per motivi importanti di andare incontro a calo ponderale. Deve essere comunque utilizzata benzodiazepina di appoggio per evitare la sicura comparsa di ansia-insonnia legata al farmaco.

Si rammenta comunque che nessuno dei farmaci appartenenti a questa categoria è approvato dalla Food and Drug Administration per un uso superiore a tre mesi.

### **Farmaci che agiscono sulle vie centrali catecolaminergiche e serotoninergiche.**

Dal 2001 è entrata in commercio la Sibutramina, l'unico farmaco ad azione centrale che agisca sia sulle vie catecolaminergiche sia su quelle serotoninergiche. Questo farmaco differisce dai precedenti perché, anziché aumentare il rilascio dei neurotrasmettitori, esplica la propria azione terapeutica inibendo la ricaptazione sia di serotonina sia di noradrenalina. Questo duplice meccanismo d'azione si esplica in un effetto sinergico: una riduzione dell'assunzione di energia ed un incremento del dispendio energetico, che si combinano nel promuovere e mantenere la perdita di peso corporeo. Quindi, a differenza di farmaci quali la dexfenfluramina, che induce il rilascio del neurotrasmettitore 5HT e la sua conseguente deplezione, sibutramina è priva di attività di rilascio neurotrasmettitoriale. Per un approfondito studio del profilo farmacologico si rimanda alla review di Lean . Si può quindi affermare che il calo ponderale indotto da sibutramina si ottiene attraverso due effetti complementari : l'aumento del senso di sazietà e la stimolazione del dispendio energetico. Tra le altre caratteristiche farmacologiche degne di menzione è bene ricordare che il farmaco non modifica in modo significativo le concentrazioni plasmatiche della dopamina e questo indica una mancanza di potenzialità verso l'abuso del farmaco. Gli studi specifici effettuati sull'uomo per valutare il potenziale di abuso della sibutramina hanno confermato questo dato. Nell'uomo la

sibutramina fu inizialmente studiata come farmaco antidepressivo, ma tali studi furono poi abbandonati per inefficacia. Si notò, però, che ripetute somministrazioni di sibutramina, sia in volontari sani sia in pazienti depressi, non necessariamente obesi, davano luogo a perdita di peso; da lì iniziò il nuovo filone di ricerche sull'obesità. Bray e coll. Studiarono 1047 soggetti, utilizzando 6 dosi diverse di sibutramina 1, 5, 10, 15, 20, 30 mg contro placebo per 24 settimane; l'effetto dose-risposta fu rilevato in modo netto e fu stabilito che il dosaggio ideale si collocava tra i 5 e i 15 mg (la sibutramina è disponibile alle dosi di 10 e 15mg). Numerosi studi hanno valutato l'efficacia di sibutramina nel lungo periodo, tanto che questo è attualmente l'unico farmaco anti-obesità ad azione centrale ad avere studi in doppio cieco fino a due anni di terapia continuativa. Da tutti questi studi emerge che il calo ponderale è nettamente maggiore nei soggetti trattati con il farmaco rispetto a quelli che assumono placebo ed esso avviene soprattutto nei primi sei mesi di terapia, per poi mantenersi stabile col proseguimento della cura. Recentemente è stato pubblicato un ampio studio che ha coinvolto circa mille soggetti, dove si dimostra che il farmaco è altrettanto efficace sia se somministrato continuativamente per un anno sia se somministrato in modo intermittente alternando cicli di sibutramina a cicli con placebo.

In generale la sibutramina è ben tollerata; gli effetti collaterali più frequenti, in confronto al placebo, includono secchezza della bocca, perdita dell'appetito, stipsi, insonnia, dispepsia, vertigini, nausea, tachicardia e possibile aumento della pressione arteriosa e sono da mettere in relazione al suo meccanismo d'azione. E' necessario ricordare di monitorare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca nei soggetti in terapia con sibutramina.

### **Farmaci che riducono l'assorbimento dei nutrienti**

Orlistat appartiene ad una nuova classe di farmaci per l'obesità, in quanto agisce non sopprimendo l'appetito, ma riducendo l'assorbimento dei grassi a livello del tratto gastrointestinale. L'azione farmacologica non si manifesta quindi per via sistemica, bensì nel tratto gastrointestinale dove orlistat inibisce selettivamente le lipasi, riducendo del 30% l'assorbimento dei trigliceridi introdotti con la dieta.

Orlistat è quindi un potente inibitore irreversibile delle lipasi ed esplica la sua attività farmacologica nel lume dello stomaco e dell'intestino.

La ridotta formazione di acidi grassi determina anche una minore solubilizzazione del colesterolo alimentare con conseguente riduzione del suo assorbimento. I trigliceridi non assorbiti passano attraverso il tratto intestinale e sono eliminati con le feci. Orlistat non ha effetti sulle altre funzioni pancreatiche, né sull'assorbimento dei carboidrati e delle proteine. La diminuzione dell'introito calorico giornaliero in una dieta bilanciata è di circa 100 kcal.

Orlistat ha un assorbimento sistemico del tutto trascurabile (inferiore all'1% della dose somministrata) e non determina nessuna inibizione delle lipasi sistemiche. L'escrezione urinaria è, ovviamente, minima, mentre è elevata quella attraverso le feci (> 96 % della dose totale). Essendo dotato di un meccanismo d'azione non sistemico orlistat non presenta ovviamente alcun rischio di abuso e di dipendenza e si associa ad un bassissimo rischio di interazione con altri farmaci.

Infatti il farmaco è praticamente privo di interazioni farmacologiche con altre molecole: non sono descritte interazioni sfavorevoli con alcool etilico assunto alla dose di 40 grammi al dì, con contraccettivi orali, con glibenclamide, con pravastatina, con atenololo, con furosemide, con nifedipina, con digoxina, con fenitoina e con warfarin.

Unicamente orlistat, dato che può comportare un'aumentata eliminazione di ossalato urinario, è da usare con cautela in caso di nefrolitiasi da ossalato di calcio. La dose consigliata è di 120mg (una capsula) prima, durante o fino ad un'ora dopo il termine dei pasti. Gli effetti collaterali sono la diretta conseguenza dell'azione farmacologica di riduzione dell'assorbimento dei grassi alimentari e riguardano principalmente il tubo digerente con feci poltacee, oleose, crampi addominali, flatulenza, aumento della frequenza di defecazione, incontinenza fecale, disturbi tutti rilevati soprattutto in pazienti che non diminuivano la quota alimentare di grassi.

Orlistat, in studi clinici di durata fino a due anni in associazione a dieta moderatamente ipocalorica e consigli comportamentali, si è dimostrato superiore rispetto al placebo nell'indurre calo ponderale. Inoltre il farmaco si è dimostrato in grado di rallentare il recupero ponderale durante il secondo anno di trattamento in misura maggiore rispetto al placebo. E' importante sottolineare come il maggiore calo ponderale ottenuto con orlistat rispetto alla sola dieta sia legato ad una maggiore riduzione della massa grassa, ed in particolare del grasso viscerale.

A mio avviso, l'efficacia di questo farmaco non è comunque data solo da questi aspetti, ma anche dagli effetti gastroenterici che insorgono quando si aumenta in modo eccessivo l'introito di grassi: questa sorta di "effetto antabuse" permette una maggiore aderenza alla dieta corretta.

Negli studi a lungo termine è stato evidenziato un effetto di orlistat nel ridurre l'insulinemia a digiuno, nel migliorare il quadro metabolico del diabete e nel ridurre il fabbisogno di farmaci ipoglicemizzanti. Di grande importanza clinica lo studio Xendos a 4 anni, primo studio ad avere utilizzato una terapia antiobesità per la prevenzione del diabete; in questo studio viene dimostrato come orlistat sia in grado di rallentare o prevenire la comparsa del diabete di tipo 2 nei pazienti obesi in misura significativamente superiore rispetto alle sole modificazioni dello stile di vita.

### **Farmaci che agiscono sul dispendio energetico**

Oltre a sibutramina, che si è dimostrata efficace nell'aumentare la termogenesi, diversi approcci terapeutici sono stati proposti per indurre un aumento della lipolisi e stimolare parallelamente l'ossidazione degli acidi grassi. Il prototipo delle sostanze che inducono un aumento della termogenesi è l'ormone tiroideo che fu impiegato per la prima volta nella terapia dell'obesità alla fine del secolo scorso, in base alla convinzione che l'eccesso ponderale fosse legato ad un rallentamento del metabolismo. Questo approccio, ampiamente utilizzato fino alla metà del novecento, è stato oggi abbandonato per diversi motivi: il primo consiste nel fatto che la maggioranza dei soggetti obesi è eutiroidea e quindi appare difficile giustificare l'impiego dell'ormone tiroideo in tale situazione, tenendo anche conto dei possibili effetti collaterali sull'apparato cardiovascolare; in secondo luogo la perdita di peso indotta dalla somministrazione di ormoni tiroidei, avviene prevalentemente a scapito della componente proteica dell'organismo.

## ***Strategia per l'uso della terapia farmacologica nel trattamento dell'obesità***

### **Gli strumenti della terapia e il razionale dell'intervento farmacologico**

Il ruolo del farmaco nell'obesità è di supportare gli altri presidi terapeutici ed è codificato dalle linee guida: secondo il National Institutes of Health, i farmaci anti-obesità sono indicati come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica, in soggetti con BMI  $\geq 30$  oppure in soggetti con BMI  $\geq 27$  con altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità. In particolare, tanto i farmaci ad azione centrale che agiscono riducendo l'assunzione di cibo, quanto orlistat che riduce l'assorbimento intestinale dei lipidi, dovrebbero essere utilizzati quando gli altri presidi non farmacologici si siano dimostrati insufficienti, come nel caso di un inadeguato calo ponderale iniziale o, una volta raggiunto il peso appropriato, quando questo non possa essere mantenuto con la sola dieta.

### **Quando la terapia non è efficace**

A fronte dei molteplici eventi patogenetici dell'obesità, anche la sensibilità dei pazienti alla terapia farmacologica presenta notevoli variazioni. Esiste infatti una quota di soggetti "non responder". Secondo l'Agenzia Europea del Farmaco bisogna considerare non responder quei pazienti che dopo

i primi tre mesi di trattamento non abbiano ottenuto un calo ponderale pari o superiore al 5% del peso corporeo iniziale.

### **Fattori prognostici dell'efficacia della terapia farmacologica**

Nella maggior parte degli studi la perdita di peso iniziale predice la risposta a lungo termine al farmaco. Se il calo ponderale è inferiore a 2 Kg nel primo mese, ad esempio, è probabile che il paziente non tragga beneficio dalla terapia.

### **Terapia intermittente**

Una importante questione da considerare è se lo schema di trattamento farmacologico debba essere continuativo o ciclico. Nei pochi studi condotti, la terapia ciclica ha fornito risultati sostanzialmente sovrapponibili a quella continuativa. Inoltre il concetto di ciclo terapeutico può essere considerato nel lungo termine. Ad esempio negli anni successivi ad un calo ponderale soddisfacente, possono comunque intervenire delle difficoltà per il paziente nonostante il risultato precedentemente ottenuto; in questo caso è probabilmente utile riconsiderare la possibilità di effettuare un nuovo ciclo di terapia farmacologica.

### **Mantenimento del peso e supporto farmacologico**

Il mantenimento dei risultati ottenuti dopo un calo ponderale rappresenta uno degli aspetti più controversi e deludenti del trattamento del soggetto obeso, ciò a causa della elevatissima frequenza di recidive a cui va incontro il paziente. Questo avviene indipendentemente dal tipo di approccio terapeutico utilizzato, sia esso dietologico, comportamentale, farmacologico o chirurgico. Il successo, per il medico e il paziente, consiste nel raggiungere e mantenere l'obiettivo clinico stabilito. Per obiettivo clinico si intende raggiungere la riduzione ponderale necessaria a migliorare in modo sensibile i rischi legati all'obesità, specie quelli cardiovascolari.

Il mantenimento del peso perduto è ancora difficile da ottenere anche per la mancanza, fino a pochi anni or sono, di farmaci per la gestione a lungo termine dei soggetti obesi: attualmente, solo orlistat e sibutramina sono registrati per trattamenti continuativi fino a due anni (sibutramina per un anno in UE e per due anni negli USA). In soggetti selezionati, si può ipotizzare il concetto di "ciclo terapeutico", da prendere in considerazione a lungo termine. Se i risultati della precedente terapia sono stati soddisfacenti, negli anni successivi, quando compaiono situazioni o circostanze negative



che comportino un recupero di peso, può essere presa in considerazione l'eventualità di nuovi cicli di terapia farmacologica per aiutare il paziente a gestire il momento difficile.

A cura di

Fabrizio Muratori

Struttura Complessa di Endocrinologia, Ospedale Niguarda Milano

fabrizio.muratori@libero.it

### ***Bibliografia Consigliata***

- 1) Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 642-6
- 2) James WP, Astrup A, Finer N et al. For the STORM Study Group: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 2119-25
- 3) Sjostrom L, Rissanen A, Andersen t, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet 1998; 352: 167-72
- 4) Conolly HM, Crary JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med 1997; 337: 551-8.
- 5) Bray GA, Greenway FL: Current and potential drugs for treatment of obesity. Endocr Rev. 1999; 20: 805-75.
- 6) Susan Z. Yanovski, MD and Jack A Yanovski MD. Obesity. Drug therapy. N Engl J Med 2002: Vol 346, N8 : 591-602
- 7) Gary Glazer. Long Term pharmacotherapy of Obesity 2000. Arch Intern Med 2001 Vol 161: 1814-1824
- 8) F.Muratori, F.Vignati, G,Di Sacco: La terapia farmacologica dell'obesità ADI Magazine, Vol 7, N 4, 488-500, 2003