

## LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ: LE LINEE GUIDA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Sono state recentemente pubblicate le Linee Guida (LG) per la Pratica Clinica sulla Terapia Farmacologica dell'Obesità (1) ad opera di esperti di una *Task Force* cui hanno contribuito l'*Endocrine Society* e le Società Europee di Endocrinologia e dell'Obesità. Nelle LG sono contenute le principali novità riguardanti i criteri per avviare i pazienti al trattamento farmacologico, i farmaci disponibili e le modalità corrette di somministrazione; vengono inoltre ricordati i farmaci in commercio che possono indurre aumento di peso come effetto collaterale, il cui uso nei pazienti obesi deve quindi essere limitato.

### Chi trattare

**Dieta, esercizio fisico e modificazioni comportamentali** rappresentano le **basi indispensabili per il trattamento dell'obesità**. Nei pazienti che non hanno ottenuto risultati clinicamente soddisfacenti con cambiamenti dello stile di vita, dieta ed esercizio fisico sono indicati farmaci e/o chirurgia bariatrica.

Gli **scopi** della somministrazione di farmaci sono:

1. determinare e mantenere il calo ponderale a lungo termine;
2. amplificare l'aderenza alle modificazioni comportamentali;
3. ridurre le comorbidità dell'obesità.

I **destinatari** della terapia farmacologica sono pazienti con:

- **BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**;
- **BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>** che presentino **almeno una** delle seguenti patologie:
  - **ipertensione**,
  - **dislipidemia**,
  - **diabete tipo 2 (DMT2)**
  - **sindrome delle apnee notturne (OSAS)**.

### Quali farmaci usare e come

Fra i farmaci attualmente in uso negli USA si distinguono:

- **quelli che riducono l'assorbimento intestinale dei nutrienti: orlistat**, che limita del 25-30% l'assorbimento di grassi, è l'unico vero farmaco per l'obesità **in vendita anche in Europa**;
- **quelli che agiscono** sulla sensazione di appetito o di sazietà o di fame, mediante l'attivazione del nucleo arcuato e, in particolare, la stimolazione dei neuroni POMC, **promuovendo la sazietà**. Alcuni farmaci di questa categoria sono serotoninergici o dopaminergici o rilasciano noradrenalina o ne inibiscono la ricaptazione;
- non sono disponibili farmaci che stimolano la termogenesi a lungo termine.

La **fentermina** è prevalentemente un'ammina simpatico-mimetica noradrenergica e probabilmente dopaminergica. La **lorcaserina** è un agente serotoninergico che stimola specificatamente il recettore della serotonina tipo 2c: può essere consigliato ai pazienti ipertesi o cardiopatici, mentre è invece sconsigliabile per i pazienti depressi in terapia con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. In questi pazienti è consigliabile la fentermina da sola o in associazione al **topiramato**, che è un neuro-stabilizzatore e anti-convulsivante. Il **bupropione** è un inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina che stimola i neuroni POMC: in associazione al **naltrexone**, aumenta l'efficacia sulla perdita di peso. Gli **agonisti del GLP-1** condizionano i neuroni POMC e inducono sazietà.

I **farmaci dimagranti simpatico-mimetici** (fentermina e dietilpropione) sono **controindicati** nei pazienti con **ipertensione arteriosa non ben controllata** o con anamnesi **positiva di malattie cardiovascolari**, in cui invece devono essere consigliati farmaci che non esercitino azioni simpatico-mimetiche, quali lorcaserina e/o orlistat.



**Giovanni De Pergola** ([gdepergola@libero.it](mailto:gdepergola@libero.it)) & **Domenico Caccavo**  
Ambulatorio di Nutrizione Clinica, UOC di Oncologia Medica, Dipartimento di  
Medicina Interna e Oncologia Umana (DIMO), Università degli Studi Aldo Moro,  
Policlinico di Bari

A cura di:  
**Renato Cozzi**

**Posologia:** le LG propongono:

- orlistat: 120 mg x 3/die;
- fentermina + topiramato: 7.5 mg + 46 mg una volta/die. Si consiglia di iniziare con dose dimezzata nelle due prime settimane e di aumentare ulteriormente la dose se dopo le prime 12 settimane non si è ottenuta la perdita di almeno il 3% del peso corporeo. Il topiramato non può essere sospeso senza una riduzione progressiva del dosaggio;
- lorcaserina: 10 mg x 2/die;
- naltrexone + bupropione: 8 mg + 90 mg, 2 cps x 2/die. Il trattamento deve essere iniziato con dose dimezzata, che può essere progressivamente aumentata ed eventualmente sospesa se non si ottiene un calo ponderale del 5% del peso corporeo dopo 12 settimane;
- liraglutide: iniziare con 0.6 mg/die sc una volta/die, da aumentare progressivamente sino alla dose massima di 3.0 mg/die.

I farmaci finalizzati a ottenere perdita di peso devono essere valutati sulla base dell'**efficacia** e della **tollerabilità**: è consigliabile partire con una **dose più bassa di quella che sarà prevedibilmente la definitiva**. Efficacia e sicurezza devono essere controllate almeno una volta al mese nei primi 3 mesi di terapia e ogni tre mesi nel periodo seguente.

La **risposta al farmaco** è considerata:

- **efficace e salutare**: calo ponderale  $\geq 5\%$  dopo 3 mesi (in tal caso, la terapia farmacologica non dovrebbe essere interrotta);
- **inefficace**: calo ponderale  $< 5\%$  dopo 3 mesi o se compaiono problemi di salute o di tolleranza. In questo secondo caso il farmaco deve essere interrotto o, in alternativa, possono essere presi in considerazione farmaci o approcci terapeutici alternativi.

La **sospensione** dei farmaci dimagranti attualmente disponibili si associa a elevato rischio di incremento del peso, deludendo l'ipotesi di un possibile mantenimento del peso corporeo grazie all'apprendimento di modificazioni dello stile di vita.

### Obesità e DMT2

Nei pazienti in eccesso ponderale con DMT2, il farmaco euglicemizzante da inserire accanto alla **metformina** dovrebbe essere uno tra quelli che favoriscono il calo ponderale, come gli **analoghi del GLP-1** (liraglutide, exenatide e altri più recenti) e gli **SGLT-2** (canagliflozin e dapagliflozin), che promuovono la perdita di peso limitando il riassorbimento tubulare di glucosio.

Gli **inibitori del DPP-4** hanno un modesto effetto favorevole sul peso corporeo (- 1 kg circa), descritto soprattutto per il sitagliptin.

Anche gli **inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi** hanno un effetto modesto sul peso corporeo.

Un altro farmaco interessante è la **pramlintide**, non ancora in commercio in Italia.

La necessità di utilizzare farmaci che favoriscano il calo ponderale è particolarmente rilevante quando il paziente diabetico è in trattamento insulinico, che dovrebbe essere avviata con formulazioni basali *long-acting*.

### Farmaci e aumento di peso

Alcuni farmaci indicati per il trattamento di diverse patologie possono indurre come effetto collaterale aumento di peso, per cui il loro uso dovrebbe essere limitato nel paziente obeso (tabella).

| Farmaci che inducono incremento ponderale |   |  |
|---|---|--|
| Categoria                                 | Farmaci   | Note   |
| Anti-diabetici orali                      | Sulfoniluree e glitazonici  |  |
| Anti-depressivi e anti-psicotici          | Paroxetina, amitriptilina, mirtazapina, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, perfenazina e ziprasidone |  |
| Anti-epilettici                           | Gabapentin, pregabalin, acido valproico, vigabatrin e carbamazepina   | Felbamato, topiramato e zonisamide favoriscono il calo ponderale   |
| Anti-ipertensivi                          |   | ACE-inibitori, sartani e calcio-antagonisti dovrebbero essere preferiti ai $\beta$ -bloccanti di vecchia generazione, come il metoprololo. I più recenti $\beta$ -bloccanti non selettivi, dotati di azione vaso-dilatatrice (nebivololo, ecc), hanno minore impatto sul peso corporeo |
| Anti-istaminici                           |   | Preferire quelli con minore azione sedativa centrale, al fine di limitare gli effetti su senso di fame e peso  |
| Miscellanea                               | Estro-progestinici<br>Anti-retrovirali  | Nei pazienti con malattie infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide, l'uso dei FANS è preferibile a quello dei cortisonici   |

### Conclusioni

L'adozione di uno **stile di vita corretto** (dieta, esercizio fisico e modificazioni comportamentali) rappresenta la base imprescindibile del *management* dell'obesità.

L'approccio al paziente obeso dovrebbe comprendere un'**attenta anamnesi farmacologica** per individuare eventuali farmaci in uso che di per sé potrebbero indurre incremento ponderale.

**I farmaci e/o la chirurgia bariatrica** sono indicati per i pazienti che **non hanno ottenuto risultati clinicamente soddisfacenti con queste misure**.

**La scelta del farmaco deve essere personalizzata**, tenendo in considerazione le eventuali comorbilità (in particolare depressione, DMT2, malattie cardiovascolari, ecc) e gli effetti collaterali dei vari farmaci disponibili. Efficacia e tollerabilità della terapia devono essere valutate periodicamente.

### Bibliografia

1. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 342-62.
2. Muratori F. La terapia farmacologica dell'obesità. [Endowiki](#).