

## TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ NELL'ADULTO: REVISIONE SISTEMATICA DI RCT

**Coordinatori**

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

**Editor**

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### Premessa

L'obesità è una condizione clinica che aumenta il rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 (DMT2), malattie cardio-vascolari e tumori (1). Gli interventi sullo stile di vita sono efficaci nell'indurre calo ponderale, ma sono difficili da implementare nel lungo termine (2). La terapia farmacologica dell'obesità può essere prescritta, in aggiunta allo stile di vita, in caso di *body mass index* (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup> o BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> in presenza di comorbidità correlate al peso (3).

### La meta-analisi (4)

**Obiettivo:** valutare efficacia e tollerabilità di farmaci in grado di indurre calo ponderale.

**Farmaci considerati:** agonisti del recettore di GLP1 (GLP1-RA = liraglutide, exenatide, semaglutide), metformina, naltrexone/bupropione, orlistat, fentermina/topiramato, pramlintide, inibitori di SGLT-2, levo-carnitina. L'associazione fentermina/topiramato è una terapia approvata per il trattamento dell'obesità negli Stati Uniti, ma non è in commercio in Italia. La levo-carnitina è stata utilizzata in studi clinici nei pazienti obesi con risultati modesti e contraddittori (5). La pramlintide, utilizzata in studi clinici sull'obesità (6), è un analogo dell'amilina, secreta dalle β-cellule pancreatiche in risposta all'aumento della glicemia, che rallenta lo svuotamento gastrico, inibisce la secrezione di glucagone e riduce l'appetito.

**Criteri di selezione degli studi:** studi clinici randomizzati (RCT) della durata di almeno 12 settimane, che valutavano farmaci con effetto sul peso corporeo in pazienti adulti con sovrappeso/obesità.

**Studi inclusi:** 143 RCT per un totale di 49 810 pazienti (età mediana 47 anni, 75% donne), BMI mediano 35.3 kg/m<sup>2</sup>, durata mediana del *follow-up* 24 settimane.

### End-point principali:

- percentuale di calo ponderale dal basale alla fine del *follow-up*;
- percentuale di pazienti che perdevano più del 5% del peso corporeo;
- percentuale di pazienti con effetti collaterali che determinavano sospensione del trattamento.

**Statistica:** è stato usato l'approccio GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) per valutare la certezza delle evidenze, calcolare gli effetti assoluti, categorizzare gli interventi in termini di efficacia relativa.

### Risultati.

La riduzione media di peso era:

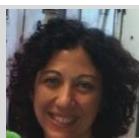
- fentermina-topiramato: -7.97% (intervallo di confidenza - IC - 95% da -9.28 a -6.66);
- GLP1-RA: -5.76% (IC95% da -6.30 a -5.21);
- Naltrexone/bupropione: -4.11% (IC95% da -5.19 a -3.02);
- orlistat: -3.16% (IC95% da -3.53 a -2.78);
- metformina: -2.50% (IC95% da -3.25 a -1.74);
- pramlintide: -2.19% (IC95% da -4.36 a -0.03);
- inibitori di SGLT-2: -2.07% (IC95% da -3.01 a -1.13);
- levo-carnitina: -1.88% (IC95% da -3.80 a +0.04).

Tra i GLP1-RA, semaglutide era il farmaco più efficace nell'indurre calo ponderale (riduzione media di peso - 11.41%, IC95% da -12.54 a -10.27), rispetto a liraglutide (-4.68%, IC95% da -5.3 a -4.06) ed exenatide (-3.72%, IC95% da -4.82 a -2.62).

Efficacia sul calo ponderale superiore alle modifiche dello stile di vita: evidente con tutti i farmaci, tranne levo-carnitina.

Calo ponderale > 5% del peso corporeo rispetto alle modifiche dello stile di vita: evidente con tutti i farmaci tranne pramlintide.

Calo ponderale > 10% del peso corporeo rispetto alle modifiche dello stile di vita: evidente con GLP1-RA, fentermina/topiramato, naltrexone/bupropione e orlistat.



Alessandra Fusco ([alefusco@yahoo.it](mailto:alefusco@yahoo.it))

Commissione Obesità e Metabolismo ([comeame@libero.it](mailto:comeame@libero.it))

Marco Chianelli (coordinatore) ([marcochianelli@libero.it](mailto:marcochianelli@libero.it))

Marina Armellini, Carla Micaela Cuttica, Micol Lodi, Simonetta Marucci, Fabrizio Muratori,

Marco Raffaelli, Marcello Sciaraffia

Sospensione del trattamento per effetti collaterali: evidente con fentermina/topiramato, naltrexone/bupropione, GLP1-RA, ma in questo gruppo i GLP1-RA erano i farmaci meglio tollerati.

**Conclusioni:** l'associazione fentermina/topiramato e i GLP1-RA sono i farmaci più efficaci nell'indurre calo ponderale in adulti con sovrappeso/obesità (riduzione ponderale del 6-11%). Tra i GLP1-RA, semaglutide è la più efficace sul calo ponderale. Le associazioni fentermina/topiramato e naltrexone/bupropione sono i farmaci meno tollerati.

### Commento

Questa meta-analisi è la più completa e aggiornata sulle terapie farmacologiche efficaci nell'indurre calo ponderale e conferma in parte le conclusioni di precedenti meta-analisi pubblicate sull'argomento (7). L'indicazione dalla *Food and Drug Administration* per il trattamento dell'obesità è stata ottenuta, tra i farmaci della meta-analisi, solo per orlistat, naltrexone/bupropione, fentermina/topiramato, liraglutide e semaglutide.

**Limiti.** La meta-analisi include studi che variano tra loro per durata e caratteristiche della popolazione arruolata. Manca un confronto di efficacia per sottogruppi di pazienti (in base a BMI, presenza o meno di DMT2, ecc). Non ci sono dati sufficienti per valutare la percentuale di ripresa del peso corporeo, dopo l'interruzione della terapia farmacologica (i pochi studi che prevedevano un *follow-up* dopo la sospensione del trattamento farmacologico non indicavano la variazione di peso post-terapia).

Metformina e inibitori di SGLT-2, pur essendo in grado di indurre calo ponderale nel DMT2, hanno efficacia limitata sul peso e sono gravati da effetti collaterali gastro-intestinali e genito-urinari, rispettivamente. Se applichiamo i risultati di questa meta-analisi alla **realtà italiana**, dove non è disponibile l'associazione fentermina/topiramato, appare evidente che i GLP1-RA sono i farmaci più efficaci sul peso e meglio tollerati. Semaglutide rappresenta un'opzione terapeutica molto promettente per il trattamento dell'obesità, vista la maggiore efficacia nell'ambito della classe. In aggiunta va considerato il vantaggio della somministrazione settimanale, che potrebbe aumentare la *compliance*. In uno studio recente, la tirzepatide, agonista doppio del recettore per il GLP-1 e del GIP, ha mostrato notevole efficacia sul calo ponderale nel paziente diabetico (riduzione di peso -11.6 kg con la dose di 15 mg/settimana) e potrà essere un'opzione terapeutica disponibile nel prossimo futuro (8).

### Bibliografia

1. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet* [2016, 387: 1947-56](#).
2. Lemstra M, Bird Y, Nwankwo C, et al. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* [2016, 10: 1547-59](#).
3. Garvey WT, Mechanick J, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* [2016, 22 \(suppl 3\): 1-203](#).
4. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* [2022, 399: 259-69](#).
5. Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, et al. Effects of l-carnitine supplementation on weight loss and body composition: a systematic review and meta-analysis of 37 randomised controlled clinical trials with dose response analysis. *Clin Nutr ESPEN* [2020, 37: 9-23](#).
6. Hay DL, Chen S, Lutz TA, et al. Amylin: pharmacology, physiology and clinical potential. *Pharmacol Rev* [2015, 67: 564-600](#).
7. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* [2016, 315: 2424-34](#).
8. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2021, 385: 503-15](#).