

CURARE L'OBESITÀ COI FARMACI: COSA DEVE SAPERE E FARE IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

GERARDO MEDEA

Area Metabolica, Società Italiana di Medicina Generale, Brescia

PERCHÉ TRATTARE IL PROBLEMA OBESITÀ IN MEDICINA GENERALE: ALTA PREVALENZA E ALTO RISCHIO DI MORTALITÀ

L'obesità è una malattia "cronica", ad elevato rischio di morbilità e mortalità, molto costosa, con un'eziologia multifattoriale, definita dalla presenza di un eccesso di grasso corporeo nell'organismo.

Fattori non biologici (psico-sociali ed economico-culturali) e biologici (genetici, fisiologici, metabolici) intervengono in varia misura nella sua eziopatogenesi, anche se il problema essenziale è l'alterazione del bilancio energetico con un'aumentata assunzione di energia rispetto al dispendio giornaliero¹.

L'eccesso di tessuto adiposo è all'origine di molte altre patologie (ipertensione arteriosa, insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2, accidenti vascolari acuti, artrosi, coleciopatie, insufficienza respiratoria, neoplasie), che riducono la qualità della vita dei pazienti ed aumentano morbilità e mortalità. L'obesità è una delle componenti della sindrome metabolica ed è un fattore indipendente di aumentato rischio cardiovascolare. Esiste un rapporto lineare tra aumento di peso e/o della circonferenza addominale (già osservabile da BMI > 21-22 nei soggetti più giovani) e rischio di morbilità/mortalità. Al contrario, è dimostrato che la perdita di peso aumenta la sopravvivenza² e riduce l'incidenza di diabete tipo 2 e di patologia cardiovascolare acuta³⁻⁶.

L'indice di massa corporea (*Body Mass Index* o *BMI*, calcolato dividendo il peso in kg per il quadrato dell'altezza

in metri) permette d'inquadrare i pazienti in classi di gravità crescente (Tab. I). Il BMI non è un indice molto raffinato, perché non fornisce indicazioni sulla distribuzione sottocutanea e viscerale della massa adiposa. È pertanto opportuno integrare questo dato con la misurazione della circonferenza addominale misurata, in piedi, all'ombelicale traversa, che dà invece un'indicazione più precisa sull'accumulo di adipe a livello viscerale (valori soglia: 88 cm per la donna; 102 cm per gli uomini).

L'obesità è una condizione di riscontro sempre più frequente soprattutto nei paesi industrializzati. In Italia la rilevazione ISTAT (1997) indica una prevalenza dell'obesità superiore al 10%, mentre i soggetti sovrappeso rappresentano circa il 49% della popolazione⁸ (Tab. II).

Il dato è molto probabilmente sottostimato, se consideriamo che esso deriva dal peso e dall'altezza "riferiti" da un campione di soggetti della popolazione italiana nel corso d'interviste telefoniche. Rispetto alla precedente

TABELLA II
Dati ISTAT '97 prevalenza sovrappeso\obesità.

	SOVRAPPESO	OBESITÀ
Nord	46%	9%
Sud	52%	12%

TABELLA I
Classificazione dell'obesità.

CLASSIFICAZIONE	NHLBI ⁷ CLASSE OBESITÀ	BMI	CLASSIFICAZIONE OMS
Sottopeso	-	< 18,5	Sottopeso
Normale	-	18,5\24,9	Normale
Soprappeso	-	25,0\29,9	Preobesità
Obesità moderata	I	30,0\34,9	Obesità I
Obesità severa	II	35,0\39,9	Obesità II
Obesità morbigena	III	> 40	Obesità III

TABELLA III
Prevalenza obesità\soprappeso Health Search 2002 (base 216.050 soggetti).

BMI	FEMMINE	MASCHI
19-25	48,6	37,2
Soprappeso 25,1-29,9	31,8	44,2
Obesità \geq 30	19,6	18,6

rilevazione ISTAT, eseguita nel 1990-1991 con gli stessi metodi, la prevalenza è, comunque, aumentata di circa il 50%. Dati della Medicina Generale (Data Base Health Search al 30-10-2002) indicano prevalenze nettamente superiori per quanto riguarda l'obesità (intorno al 19%), mentre i soggetti soprappeso sono circa il 35% (base line di 216.050 soggetti).

Negli Stati Uniti, la prevalenza di obesità è intorno al 17% (1998) e il trend di crescita è analogo.

In Italia, quindi, più di 20 milioni d'individui sono soprappeso e almeno 6 milioni francamente obesi.

Mediante un Medico di Medicina Generale con 1500 pazienti assiste circa 160 pazienti obesi e almeno il doppio in soprappeso.

I PUNTI CHIAVE DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'OBESITÀ

L'uso dei farmaci nell'obesità è tuttora oggetto di controversie, ma vi è ragionevole certezza che essi possano essere di grande utilità nei programmi di trattamento multidisciplinare. È scontato, infatti, che il problema debba nella maggior parte dei pazienti essere affrontato da più punti di vista (dieta, attività fisica, farmaci, approccio comportamentale), e che la dieta e l'attività fisica costituiscono in ogni caso il punto di partenza e la base di qualsiasi altro trattamento.

I punti chiave della terapia farmacologia dell'obesità sono i seguenti:

- 1) il problema non può essere risolto solo con la "buona volontà" del paziente: l'obesità è una malattia cronica, che deve essere trattata per tutta la vita esattamente come si fa con l'ipertensione o il diabete;
- 2) qualsiasi sia il metodo utilizzato, l'obiettivo "calo di peso" deve essere per ogni paziente realistico e raggiungibile. È dimostrato che la perdita anche di pochi kg (il 5-10% del peso iniziale) si accompagna ad una significativa riduzione del rischio di mortalità⁹ e di morbilità¹⁰, per esempio di sviluppare il diabete tipo 2;
- 3) se il paziente raggiunge l'obiettivo minimo, il passo successivo è mantenere il peso perduto, cosa che purtroppo è molto difficile ed indipendente dal tipo di terapia attuata. La letteratura dimostra, in tal senso, dati non omogenei, ma comunque inequivocabili: nessun trattamento è in grado di garantire il mante-

nimento del peso perduto entro 5 anni. L'associazione della terapia farmacologica e di quella dietetica è inizialmente più efficace rispetto alla sola terapia dietetica, ma non esistono per il momento dati sufficienti per valutarne l'impatto a lungo termine (oltre 2 anni)¹¹. Il ricorso alla terapia farmacologica deve comunque essere integrato all'interno di programmi multidisciplinari che prevedono, oltre alla dieta, la terapia comportamentale e un'attività fisica regolare (per esempio una camminata a passo svelto per 30 minuti almeno 5 giorni la settimana);

- 4) i farmaci antiobesità dovrebbero essere utilizzati per il controllo a lungo termine del peso, piuttosto che per una sua drastica diminuzione o per meri fini "estetici";
- 5) tutti gli studi d'intervento dimostrano che il peso è usualmente recuperato quando il farmaco è sospeso e se il paziente ritorna ai disordini alimentari e comportamentali. Perciò ha poco senso adoperare i farmaci per l'obesità per tempi brevi, con la speranza che essi forniscano la spinta motivazionale al paziente. Nei pazienti poi che dimostrano un buon miglioramento dei fattori di rischio metabolici associati, il trattamento dovrebbe essere continuativo. Purtroppo non esistono studi che dimostrino l'efficacia e la sicurezza di uso dei farmaci antiobesità per tutta la vita: attualmente si può proporre un uso prolungato per 1-2 anni. Negli studi d'intervento orlistat è stato impiegato per un periodo massimo di 4 anni (Studio XENDOS) mentre sibutramina per 12 mesi.
- 6) i farmaci anti-obesità non dovrebbero essere mai la prima scelta terapeutica (poiché non agiscono sulla causa della malattia): il loro uso è riservato a soggetti nei quali gli altri trattamenti non si sono dimostrati sufficientemente efficaci (ossia per pazienti che hanno difficoltà a raggiungere o mantenere una perdita di peso $>$ 5% in 3 mesi). Usare un farmaco fin dall'inizio può mascherare altri gravi problemi (es. disturbi del comportamento alimentare) che peseranno in futuro sul fallimento complessivo del trattamento;
- 7) le linee guida NIH consigliano l'uso dei farmaci anti-obesità nei soggetti in soprappeso (BMI $>$ 27) in presenza di altre condizioni patologiche o nei soggetti con BMI $>$ 30;
- 8) l'uso dei farmaci deve sempre integrarsi a modificazioni delle abitudini alimentari e comportamentali (aumento dell'attività fisica). Quest'approccio terapeutico è essenziale per un cambiamento duraturo dello stile di vita, condizione fondamentale per mantenere a lungo termine la riduzione ponderale ottenuta, una volta terminato il trattamento;
- 9) è ragionevole ipotizzare che ricorrendo all'associazione di più trattamenti farmacologici antiobesità i risultati possano essere migliorati, ma attualmente non sono disponibili dati sull'uso concomitante di sibutramina con orlistat;

- 10) il trattamento con farmaci si può considerare non efficace e deve essere sospeso (soggetti non-responder) se il paziente dopo tre mesi dall'inizio del trattamento non ha perso almeno il 10% del peso iniziale (valore indicativo!);
- 11) alcuni farmaci come i diuretici, gli ormoni tiroidei, la gonadotropina corionica, l'ormone della crescita, gli antidepressivi, gli steroidi androgeni e i fitofarmaci non possono assolutamente essere presi in considerazione in un serio approccio terapeutico dell'obesità. Il Medico di Medicina Generale deve vigilare per evitare l'uso improprio o fraudolento di tali farmaci, che possono essere anche dannosi. Gli ormoni tiroidei, per esempio, fanno perdere di peso, ma a scapito della massa magra (quando in realtà bisognerebbe agire sulla massa grassa). Non esistono studi controllati che dimostrano l'effetto "dimagrante" delle fibre alimentari, mentre è dimostrato il loro effetto positivo nel ridurre l'incidenza del diabete tipo 2¹².

QUALI FARMACI PER LA TERAPIA DELL'OBESITÀ

Il farmaco ideale per il trattamento dell'obesità dovrebbe assicurare alcuni precisi benefici: significativa perdita di peso, adeguata riduzione della comorbidità e significativo aumento dell'aspettativa di vita. La genesi dell'obesità è multifattoriale, e non esiste un farmaco capace di agire su tutti i fattori etiopatogenetici contemporaneamente. Bisogna ricordare che alcuni farmaci utilizzati per la terapia del diabete mellito tipo 2 (acarbose¹³, metformina⁵) inducono una diminuzione del peso corporeo in soggetti obesi, riducendo l'incidenza del diabete mellito tipo 2. L'uso però di queste molecole, sia per la prevenzione primaria del diabete, sia per la terapia dell'obesità non è ancora autorizzato.

Poiché l'obesità è la conseguenza di un errato bilancio tra introito e dispendio energetico, il razionale della terapia farmacologica è di aiutare la riduzione del primo o aumentare il secondo (o entrambi!).

In generale il meccanismo d'azione dei farmaci antiobesità può essere perciò di 4 tipi (Tab. IV):

- 1) riduzione dell'appetito: le anfetamine hanno questo

- meccanismo d'azione, ma causano pericolosi effetti collaterali e perciò sono state ritirate dal commercio;
- 2) esaltazione dei segnali di sazietà (sibutramina): si tratta di un'azione più fisiologica rispetto alla prima, perché mira a potenziare il normale comportamento post-ingestivo senza ridurre la frequenza dei pasti;
- 3) riduzione dell'assorbimento dei grassi (orlistat);
- 4) aumento della termogenesi.

SIBUTRAMINA (ECTIVA, REDUCTIL)

Agisce a livello centrale inibendo il reuptake della serotonina e noradrenalina, esaltando il senso di sazietà e a livello periferico (sul tessuto adiposo bruno) aumentando in modo lieve il dispendio energetico per incremento della termogenesi.

La sibutramina (10-20 mg al dì) aumenta gli effetti positivi sul calo di peso corporeo di una dieta a basso contenuto calorico fino ad un anno di trattamento¹⁴ riducendolo di circa 5-10% rispetto a quello di partenza.

La sibutramina, entrata in commercio in Italia nell'aprile del 2001, è stata ritirata dopo 11 mesi per la segnalazione di 50 reazioni avverse di cui 2 fatali.

L'uso della sibutramina è stato infatti collegato ad un "aumento medio della pressione arteriosa sistolica e diastolica di 2-3 mmHg e della frequenza cardiaca di 3-7 batt/min" (scheda tecnica) e per questo, secondo quanto comunicato dal ministero della Salute nella nota del 26 agosto del 2002, non è stata esclusa la possibilità che la sibutramina si associ ad un rilevante rischio cardiovascolare, sebbene molte delle reazioni avverse sembrano insorte in pazienti che non dovevano assumere la sostanza¹⁵.

Nell'agosto 2002 sibutramina è stata riammessa in commercio, ma la sua prescrizione è riservata solo agli specialisti in cardiologia, diabetologia, endocrinologia, medicina interna e scienza dell'alimentazione. Inoltre la prescrizione richiede ricetta medica non ripetibile e con essa è necessario consegnare al paziente una scheda contenente informazioni riguardo la sicurezza d'impiego del farmaco di cui il paziente deve essere a conoscenza prima di iniziare il trattamento. Questa scheda serve per un

TABELLA IV
Effetti farmacologici dei farmaci antiobesità.

	STIMOLATORI DEL RELEASE			INIBITORI DEL REUPTAKE			INIBITORI SELETTIVI DELLE LIPASI	AUMENTO DELLA TERMOGENESI
	5-HT	NA	DA	5-HT	NA	DA		
Fenformina*		+	+					
Sibutramina**				+	+			+ (lieve)
Orlistat							+	

* = Ritirata dal commercio; ** = Ha limitazioni prescrittive.

attento monitoraggio della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca oltre che del peso.

Il paziente deve tenerla con sé per tutto il periodo di trattamento e a ogni visita deve mostrarla al medico.

Anche in questo caso è importante che il Medico di Medicina Generale vigili affinché vengano rispettate le normative disposte dal Ministero della Salute.

In caso di pazienti che assumono sibutramina, il medico deve pertanto:

- vigilare controllando la frequenza cardiaca e i valori pressori e sospendere il trattamento in caso di aumento sulla pressione arteriosa superiore a 5-10 mmHg o tachicardia in altro modo non spiegabile;
- considerare le numerose interazioni farmacologiche, che in alcuni casi possono esaltare gli effetti avversi della sibutramina (ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, troleandomicina, ciclosporina, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, desametasone, triptani, diidroergotamina, pentazocina, petidina, fentanile, destrometorfano).

ORLISTAT (XENICAL)

È l'unico farmaco attualmente prescrivibile dal Medico di Medicina Generale (con ricetta ripetibile).

Orlistat è in grado di ridurre del 30% l'assorbimento dei trigliceridi introdotti con la dieta che sono eliminati con le feci, mentre non ha effetti sul sistema nervoso centrale e pertanto sulla riduzione dell'appetito.

Uno studio multicentrico ha dimostrato che orlistat, associato a dieta moderatamente ipocalorica ma con un apporto bilanciato di lipidi, determina una perdita di peso del 10,2% rispetto al 6,1% del gruppo placebo nel primo anno di terapia. Dopo 2 anni, continuando il trattamento con la sola dieta, i pazienti del gruppo precedentemente trattato con orlistat hanno recuperato il peso in misura inferiore rispetto al gruppo placebo (26 vs. 52%). Uno studio recente (Xendos)¹⁶ ha dimostrato che l'orlistat è più efficace rispetto alla sola modificazione dello stile di vita sia nella riduzione dell'incidenza del diabete mellito tipo 2 (RR -37%) (contrariamente a quanto emerso dallo studio DPP dove lo stile di vita è risultato più efficace della metformina), che nel calo di peso (-11,4 vs. -7,5 kg ad un anno e -6,9 vs. -4,1 kg dopo 4 anni) e nel miglioramento sugli altri fattori di rischio cardiovascolare (pressione arteriosa, LDL colesterolo e circonferenza vita). Tali risultati sono molto probabilmente legati all'effetto combinato della dieta, del calo di peso e dell'esercizio fisico.

Gli unici effetti collaterali sono quelli gastrointestinali (steatorrea, perdite oleose, urgenza defecatoria, flatulenza, aumento numero scariche) che rimangono una delle principali limitazioni all'uso della molecola e si presentano abbastanza frequentemente (dal 6 al 27% dei pazienti) soprattutto nei pazienti che non seguono una corretta alimentazione.

Bisogna pertanto considerare che:

- questi eventi compaiono soprattutto nelle prime fasi del trattamento e sono in genere transitori;
- la prevalenza e l'entità dei disturbi è direttamente proporzionale al contenuto in lipidi della dieta. Il paziente deve seguire con particolare attenzione i consigli dietetici (dieta bilanciata con un apporto di lipidi pari a circa il 30%). La comparsa degli effetti collaterali potrebbe rappresentare un elemento positivo, in grado di segnalare che il paziente non sta seguendo un corretto regime dietetico inducendolo ad una dieta più equilibrata con minor contenuto di grassi, utile per la terapia nel lungo periodo.

Bibliografia

- ¹ Bosello O. *Obesità un trattato multidimensionale*. Kurtis 1998.
- ² French SA, Jeffery RW, Folsom AR, Williamson DF, Byers T. *Relation of weight variability and intentionality of weight loss to disease history and health-related variables in a population-based sample of women aged 55-69 years*. Am J Epidemiol 1995;142:1306-14; Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. *Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes*. Diabet Med 1990;7:228-33.
- ³ Eriksson K, Lindgarde F. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study*. Diabetologia 1991;34:891-8.
- ⁴ Eriksson K, Lindgarde F. *No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise*. Diabetologia 1998;41:65-71.
- ⁵ *The diabetes prevention program: baseline characteristics of the randomized cohort*. Diabetes Care 2000;23:1619-34.
- ⁶ Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- ⁷ *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report*. National Institutes of Health. Obes Res 1998;6(Suppl.2):51S-209S.
- ⁸ Pagano R, La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Franceschi S. *Trends in overweight and obesity among Italian adults, 1983 through 1994*. Am J Public Health 1997;87:1869-70.
- ⁹ French SA, Jeffery RW, Folsom AR, Williamson DF, Byers T. *Relation of weight variability and intentionality of weight loss to disease history and health-related variables in a population-based sample of women aged 55-69 years*. Am J Epidemiol 1995;142:1306-14.
- ¹⁰ Eriksson J, Lindstrom J, Valle T, Aunola S, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. *Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme*. Diabetologia 1999;42:793-801.
- ¹¹ Douketis JD, Feightner JW, Attia J, Feldman WF. *Periodic health examination, 1999 update: 1. Detection, prevention and treatment of obesity*. Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 1999;160:513-25.
- ¹² Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Aromaa A, Reunanen A. *Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr 2003;77:622-9.
- ¹³ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. *Acarbose per la prevenzione del diabete mellito tipo 2 trial randomizzato STOP-NIDDM*. Lancet 2002;359:2072-77.
- ¹⁴ Philip W, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P. *Effetto di sibutramina sul mantenimento del peso corporeo dopo calo ponderale: uno studio randomizzato*. Lancet 2000;356:2119-25.
- ¹⁵ Sito ministero salute. <http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza>
- ¹⁶ Sjöström L, et al. *XENDOS (XENICAL in the prevention of Diabetes in Obese Subjects): a Landmark Study*. Poster presented at ICO, Sao Paulo, 2002.