

di **Cristina Ravanelli**

A ogni calo di peso, che sia quello di un amico, di un collega o di una star di Hollywood, ormai nasce il sospetto: sarà ricorso a uno di quei farmaci anti-obesità di cui tutti parlano negli ultimi tempi, subito ribattezzati i «farmaci dei miracoli» per il loro potente effetto dimagrante?

L'argomento è sulla bocca di tutti e rimbalza prepotentemente anche sui social, ma proprio per questo s'impone il bisogno di fare chiarezza. Indicati per il trattamento del diabete di tipo 2, semaglutide e tirzepatide, i farmaci a base di agonisti del recettore del Glp-1, hanno ottenuto anche l'indicazione per la terapia dell'obesità, aggiungendosi come nuove opzioni a farmaci già disponibili da anni come liraglutide, orlistat o l'associazione tra naltrexone e

bupropione.

Nonostante ciò, cresce il numero di persone che li utilizzano, pur non rientrando in questi criteri, per ottenere una rapida perdita di peso.

I dati lo confermano: secondo l'ultimo Rapporto Osmed, realizzato dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), è stato registrato nel 2024 un aumento di oltre il 78 per cento nella vendita di questa tipologia di trattamenti con «ricetta bianca».

Come tutti i farmaci, anche questi possono però provocare effetti collaterali, talvolta anche seri, e quindi non vanno presi senza una reale indicazione.

Abbiamo chiesto a Silvana Gaetani, coordinatrice senior dell'Early Career Pharmacologists Group della Società Italiana di Farmacologia Sif e professore Ordinario di Farmacologia all'Università Sapienza di Roma, di rispondere alle domande più frequenti su questo tema.

continua alla pagina seguente

di **Cristina Ravanelli**
SEGUE DALLA PAGINA PRECEDENTE

Quali farmaci possono aiutare a perdere peso?
«Ce ne sono diversi e non agiscono tutti allo stesso modo: alcuni lavorano nell'intestino, altri sul cervello,

altri ancora sui circuiti ormonali che regolano fame e metabolismo. L'orlistat è il più «meccanico»: blocca nell'intestino gli enzimi che digeriscono i grassi e ne riduce quindi l'assorbimento, con un'efficacia che dipende da quanto grasso c'è nel piatto: se la



Peso: 1-26%, 2-52%, 3-32%, 4-55%

dieta è troppo ricca di lipidi, l'eccesso non assorbito può causare disturbi intestinali come feci oleose, urgenza a evacuare o crampi addominali. Quando invece viene usato insieme a una dieta equilibrata, può favorire una perdita di peso lenta ma costante e ridurre anche i picchi di grassi nel sangue dopo i pasti. Una logica diversa guida l'associazione *naltrexone/bupropione*: qui il bersaglio è il cervello, in particolare i circuiti che regolano appetito, ricompensa e comportamento alimentare. Il risultato è un effetto sinergico: meno appetito, meno spinta impulsiva verso il cibo gratificante e maggiore controllo sul comportamento alimentare. La svolta, però, è arrivata con i farmaci che agiscono sul sistema delle *incretine*, ormoni prodotti dal nostro intestino dopo i pasti, che aiutano l'organismo a gestire il nutrimento in arrivo».

Come funzionano i nuovi medicinali che agiscono sulle incretine a questo scopo?

«Questi farmaci, che chiamiamo *incretino-mimetici* mimano l'azione di due ormoni: il GLP-1 ovvero il *Glucagon-Like Peptide-1* - in italiano, *peptide-1* simile al glucagone, e il GIP, ovvero il *Gastric Inhibitory Polypeptide*, polipeptide inibitore gastrico, noto anche come *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (polipeptide insulino-tropico glucosio-dipendente). La scoperta del loro potenziale nasce proprio dal loro impiego iniziale nel diabete di tipo 2, dove hanno dimostrato di migliorare il controllo glicemico stimolando l'insulina (l'ormone prodotto dal pancreas che regola i livelli di zucchero nel sangue, permettendo alle cellule di utilizzarlo come fonte di energia, ndr) solo quando serve, riducendo il glucagone (ormone che agisce in opposizione all'insulina, alzando i livelli di glucosio nel sangue, ndr) e modulando fame e sazietà. Da lì è diventato evidente che questi stessi meccanismi potevano essere sfruttati anche per la gestione del peso, aprendo la strada a una nuova generazione di terapie capaci di agire in modo più integrato su metabolismo e comportamento alimentare».

Quali sono questi farmaci? E dove agiscono nell'organismo?

«Il primo a essere utilizzato è stato il *liraglutide*, un agonista del recettore GLP-1 che agisce rallentando lo svuotamento gastrico e modulando i centri cerebrali della sazietà. La sua azione è efficace, ma richiede una somministrazione quotidiana. Da qui il passo verso una generazione successiva: la *semaglutide*, molecola ottimizzata per restare in circolo molto più a lungo e quindi somministrabile una sola volta alla settimana. Il salto tecnologico

più recente è rappresentato dalla *tirzepatide*, che non attiva solo il recettore del GLP-1 ma anche quello del GIP, un'altra incretina con un ruolo cruciale nella regolazione del metabolismo dei grassi e della sensibilità insulinica. Questi farmaci funzionano in modo simile agli ormoni endogeni (quelli che produciamo noi, ndr), ma restano attivi più a lungo grazie a modifiche chimiche che ne rallentano la degradazione: è questo che permette la somministrazione mono-settimanale di semaglutide e tirzepatide. L'attivazione di questi recettori, che sono presenti in diversi tessuti del nostro organismo, produce una serie di effetti concomitanti. A livello del pancreas aumenta la produzione di insulina e riduce quella di glucagone, favorendo la diminuzione della glicemia. Nel tratto gastrointestinale rallenta lo svuotamento dello stomaco, prolungando la sensazione di pienezza dopo un pasto. Nei muscoli e nel tessuto adiposo facilita l'ingresso del glucosio nelle cellule e la sua trasformazione in glicogeno, contribuendo al controllo dei livelli di zucchero nel sangue. Nel tessuto adiposo stimola il metabolismo dei grassi immagazzinati, sostenendo la riduzione della massa grassa. Infine, a livello cerebrale modula le aree che regolano fame, sazietà e ricompensa, riducendo l'appetito e rendendo meno "attraenti" i cibi molto calorici».

Come vanno presi i farmaci per la gestione del peso? E per quanto tempo? Partiamo da orlistat e naltrexone/bupropione.

«L'orlistat per via orale sotto forma di capsule o compresse è da assumere tre volte al giorno, in corrispondenza dei pasti. La regola è semplice: il farmaco va preso durante il pasto, oppure entro un'ora dalla fine, ma solo se quel pasto contiene una quota di grassi. Se viene saltato o è privo di lipidi, la dose può essere omessa. La terapia deve sempre essere associata a una dieta moderatamente ipocalorica, con un contenuto di grassi che non superi il 30% delle calorie totali, distribuite nei tre pasti. La durata del trattamento non è illimitata. Dopo 12 settimane di terapia va verificata la risposta: se il paziente non ha perso almeno il 5% del peso, il trattamento deve essere in-



Peso: 1-26%, 2-52%, 3-32%, 4-55%

terrotto. Anche nei soggetti che rispondono bene, l'orlistat è generalmente utilizzato per periodi limitati: non ci sono dati solidi che ne supportino l'uso oltre i due anni.

«Il farmaco a base di naltrexone/bupropione è disponibile in compresse a rilascio prolungato, da assumere per bocca — preferibilmente durante i pasti — e senza spezzarle o masticarle, perché la formulazione è pensata per rilasciare lentamente i principi attivi. La terapia non parte subito con la dose piena: per ridurre gli effetti indesiderati e permettere all'organismo di adattarsi, il dosaggio viene aumentato gradualmente nell'arco di quattro settimane, fino a raggiungere la dose massima raccomandata giornaliera (corrispondente a 32 mg di naltrexone cloridrato e 360 mg di bupropione cloridrato). Per quanto riguarda la durata, anche in questo caso è necessario monitorare l'efficacia. Come per altri farmaci antiobesità, la risposta viene valutata intorno alle 12 settimane: se entro questo periodo non si osserva una riduzione del peso corporeo di almeno il 5%, la terapia va sospesa, perché è improbabile che porti benefici significativi a lungo termine. Chi risponde al trattamento può proseguirlo, sempre nell'ambito di un programma strutturato che includa dieta, attività fisica e monitoraggio clinico, tenendo conto che il farmaco agisce soprattutto sul comportamento alimentare e richiede un buon livello di aderenza per mantenere i risultati».

Veniamo ora agli incretino-mimetici, come liraglutide, semaglutide e tirzepatide.

«Nella terapia a base di incretino-mimetici, usati per la gestione del peso, la somministrazione avviene tramite iniezione sottocutanea giornaliera (liraglutide) o una volta alla settimana, sempre lo stesso giorno (semaglutide e tirzepatide) nell'addome, coscia o braccio. Si usano penne preriempite, dispositivi medici progettati per facilitare l'uso anche a chi non ha esperienza con le iniezioni.

«Si inizia con una dose bassa, che viene gradualmente aumentata nel tempo per abituare l'organismo e ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali. Per la terapia mirata alla riduzione del peso nell'adulto, la somministrazione di liraglutide inizia con una dose di 0,6 mg al giorno che viene aumentata gradualmente settimana dopo settimana fino ad arrivare alla dose di mantenimento di 3 milligrammi al giorno.

«La durata della terapia segue la stessa logica degli altri farmaci antiobesità: dopo circa tre mesi a dose piena, si valuta se il trattamento sta funzionando. Se la persona non ha perso almeno una piccola quota del peso iniziale, di solito intorno al 5%,

proseguire non ha senso, perché è improbabile che il farmaco offra benefici a lungo termine. Quando invece la risposta c'è, la terapia può essere portata avanti nel tempo, sempre all'interno di un percorso strutturato che comprenda alimentazione equilibrata, movimento e controlli periodici con il medico.

«La terapia antiobesità a base di semaglutide inizia con 0,25 mg alla settimana, poi viene aumentata in modo progressivo nell'arco di circa 16 settimane, passando per step intermedi, fino ad arrivare alla dose di mantenimento di 2,4 mg una volta alla settimana. Se durante questo percorso compaiono nausea, vomito o altri sintomi gastrointestinali importanti, è possibile che il medico decida di rimandare il passaggio alla dose successiva o, temporaneamente, di tornare alla dose precedente finché i sintomi non migliorano. Non si superano mai i 2,4 mg settimanali, che rappresentano la dose massima raccomandata.

«Per la tirzepatide, invece, si inizia con 2,5 mg alla settimana. Dopo almeno 4 settimane, la dose viene aumentata a 5 mg, che rappresenta il primo livello di mantenimento possibile. Se necessario, e sempre con intervalli minimi di 4 settimane, la dose può essere ulteriormente aumentata con step di 2,5 mg, passando a 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, fino alla dose massima raccomandata di 15 mg una volta alla settimana, una delle dosi di mantenimento più utilizzate negli studi clinici. Le dosi di mantenimento consigliate sono quindi 5 mg, 10 mg o 15 mg alla settimana, scelte dal medico in base alla risposta individuale e alla tollerabilità».

Chi può ricevere una prescrizione per questi farmaci?

«Semaglutide e tirzepatide non sono farmaci dimagranti per tutti, ma terapie indicate per specifiche condizioni. Per la gestione del peso, possono essere prescritti agli adulti con: obesità (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (BMI sta per Body Mass Index, cioè Indice di Massa Corporea, ndr), oppure sovrappeso (BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) con almeno una comorbidità (ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva del sonno, malattia cardiovascolare o alterazioni della glicemia).



Peso: 1-26%, 2-52%, 3-32%, 4-55%

«Nel diabete di tipo 2 possono essere prescritti quando la metformina non è sufficiente o non è tollerata, oppure nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, come chi ha già avuto infarto o ictus. Possono inoltre essere combinati con altri farmaci antidiabetici, con eventuali aggiustamenti di dose per ridurre il rischio di ipoglicemia. Per la gestione del peso in età evolutiva, semaglutide può essere utilizzato anche negli adolescenti dai 12 anni in su con obesità definita secondo i percentili di crescita, e con peso superiore a 60 kg».

Che cosa succede se li prende chi non soffre di diabete o non è obeso?

«Non è soltanto inutile sul piano medico, ma rischioso. Questi farmaci sono stati sviluppati per agire su meccanismi metabolici specifici: modulano la secrezione di insulina e glucagone, rallentano lo svuotamento gastrico e agiscono sui circuiti cerebrali della sazietà. In una persona sana, magari solo leggermente in sovrappeso, che ha già un metabolismo glicemico ben regolato, questa stimolazione farmacologica può produrre ipoglicemia, cioè un calo eccessivo della glicemia, con sintomi come tremori, sudorazione, confusione, palpitazioni e, nei casi più gravi, perdita di coscienza.

«Questo effetto non è necessariamente "metabolico", ma potrebbe essere la conseguenza di nausea, senso di pienezza e riduzione dell'appetito che questi farmaci possono comportare e che porterebbe queste persone a mangiare poco o a fare lunghi digiuni. Questo impatto sul comportamento alimentare può far scendere la glicemia al di sotto dei livelli normali. Anche sul fronte del peso l'effetto non è "magico": in assenza di obesità o sovrappeso significativo, la perdita ponderale può essere minima e accompagnata da una quota non trascurabile di perdita di massa magra (muscolo), perché il corpo non ha riserve adipose sufficienti. Questo può comportare debolezza, riduzione del metabolismo basale e un potenziale peggioramento della salute generale».

Quanto peso consentono di perdere e in quanto tempo?

«L'entità della perdita di peso non è uguale per tutti, ma gli studi clinici mostrano effetti molto significativi. Con la semaglutide alla dose di 2,4 mg a settimana — la formulazione approvata per l'obesità — le persone trattate hanno perso in media circa il 15% del peso corporeo nell'arco di un anno e mezzo, con una quota non trascurabile di pazienti che ha raggiunto ridu-

zioni attorno al 20%. La tirzepatide, alle dosi più elevate utilizzate negli studi, ha mostrato risultati ancora più marcati: in circa 16 mesi molti pazienti hanno ottenuto una riduzione del peso compresa tra il 20 e il 23%, con una parte che ha superato il 25%».

Il dimagrimento è immediato?

«No, nelle prime settimane si osservano cali modesti, perché le dosi vengono aumentate gradualmente per migliorare la tollerabilità. Il ritmo tende poi ad accelerare nei primi tre-sei mesi, fino a stabilizzarsi dopo circa un anno di terapia. È importante sottolineare che la perdita di peso dipende anche dallo stile di vita: dieta ipocalorica e attività fisica rimangono parte integrante del percorso. Inoltre, gli studi mostrano che interrompere la terapia porta spesso a un recupero progressivo del peso, a conferma che si tratta di trattamenti da considerare nell'ottica della gestione cronica del peso e delle comorbidità metaboliche associate».

continua alla pagina successiva

Quali sono gli effetti collaterali?

«La nausea è il sintomo più frequente, ma di solito tende a ridursi grazie ai progressivi aumenti di dose. Inoltre, nelle prime settimane di trattamento possono comparire vomito, diarrea, stipsi o dolore addominale (la tirzepatide risulta spesso più tollerabile sul piano gastrointestinale rispetto ai classici agonisti del GLP-1). Poi possono comparire mal di testa o affaticamento. Eventi più rari — come pancreatite o calcoli alla colecisti — tendono a manifestarsi soprattutto in chi perde peso molto rapidamente. Per questo è importante che chi assume questi farmaci segnali tempestivamente al medico eventuali sintomi persistenti o inusuali, così da valutare eventuali aggiustamenti terapeutici».

Il cantante inglese Robbie Williams ha raccontato di aver avuto problemi di vista.

«In realtà, non si tratta di farmaci tossici per gli occhi, ma solo di effetti indesiderati rari che possono comparire soprattutto in persone che hanno già una fragilità oculare preesistente, come una retinopatia diabetica. Alcuni



studi hanno osservato un aumento di complicanze oculari nei pazienti trattati con semaglutide, e una recente analisi su milioni di segnalazioni di farmacovigilanza ha rilevato un possibile incremento di eventi come la neuropatia ottica ischemica anteriore, una sorta di piccola ischemia del nervo ottico che provoca una perdita della vista improvvisa ma indolore. I segnali sono più forti per semaglutide e più limitati per tirzepatide. Due le ipotesi principali: in chi ha già una retina danneggiata, un calo troppo rapido della glicemia o del peso può temporaneamente alterare il microcircolo; in chi ha vasi particolarmente fragili, cambiamenti nella perfusione potrebbero favorire una neuropatia del nervo ottico. Non ci sono però prove che questi farmaci danneggino direttamente l'occhio, ma agiscono su un sistema vascolare e metabolico delicato».

È vero che se si smette di prenderli la glicemia risale?

«È importante distinguere bene le situazioni, perché questi farmaci si comportano in modo diverso a seconda di chi li usa e con quali terapie. Nelle persone senza diabete, quindi quando vengono prescritti per l'obesità, non fanno scendere la glicemia sotto i valori normali: agiscono solo se la glicemia è un po' alta o se c'è insulino-resistenza. La situazione cambia nei pazienti con diabete che assumono anche altri farmaci antidiabetici. Se usano insulina o sulfaniluree, che già di per sé abbassano la glicemia, allora è possibile osservare cali più marcati, perché l'effetto dei farmaci si somma. In questi casi è la terapia combinata, non il GLP-1 agonista in sé, a generare un rischio più alto di ipoglicemia, e infatti è qui che si concentrano quasi tutti gli episodi riportati nei fogli tecnici approvati da Ema e Fda. C'è poi un terzo scenario, che spesso crea confusione: l'ipoglicemia dovuta all'alimentazione troppo scarsa. Questi farmaci riducono molto l'appetito e nelle prime settimane possono dare nausea o senso di pienezza; di conseguenza alcune persone mangiano pochissimo o saltano pasti per ore: la glicemia scende non per un effetto farmacologico diretto, ma semplicemente perché l'organismo resta a digiuno troppo a lungo. Fatte queste premesse, quando si interrompe la terapia, la glicemia non "rimbalza" oltre la norma: semplicemente tende a tornare ai valori di partenza, perché l'effetto regolatorio sul metabolismo dura solo mentre si assume il farmaco».

Fanno bene al colesterolo?

«In generale sì: i nuovi farmaci per l'obesità migliorano il profilo lipidico. Questo avviene sia grazie alla perdita di peso — che di per sé riduce colesterolo e trigliceridi —, sia per effetti diretti sul metabolismo dei grassi e sulla fun-

zione del fegato. Gli agonisti del recettore GLP-1, come la semaglutide, hanno mostrato in numerosi studi clinici una riduzione del colesterolo totale, dell'LDL e dei trigliceridi, con un lieve aumento dell'HDL. Questi cambiamenti si accompagnano anche a benefici cardiovascolari importanti: in uno dei più grandi studi condotti, il rischio combinato di infarto, ictus e morte cardiovascolare è risultato ridotto di circa il 20%, un dato che riflette l'effetto com-



Peso: 1-26%, 2-52%, 3-32%, 4-55%

78%

in più nella vendita di questi farmaci con «ricetta bianca» nel 2024 secondo i dati Aifa

5%

è il peso minimo da perdere nelle prime 12 settimane, altrimenti la cura va sospesa

16

mesi è il lasso di tempo in cui molti pazienti hanno ottenuto una perdita di peso del 20-25 per cento con la tirzepatide

12

anni è l'età minima per usare la semaglutide nella gestione di adolescenti con diagnosi di obesità

Prolungano il senso di pienezza, regolano fame e sazietà, controllano i livelli di zucchero nel sangue e rendono meno «attraenti» i cibi molto calorici

La nausea è un effetto collaterale frequente ma tende a ridursi con l'aumento della dose. Calcoli e pancreatite sono eventi rari



La parola

GLP-1

Si tratta di un ormone naturale prodotto dall'intestino che regola la glicemia stimolando la secrezione di insulina (ormone che regola i livelli di zucchero nel sangue) e riduce il glucagone (ormone che alza i livelli di glucosio nel sangue)



Peso:1-26%,2-52%,3-32%,4-55%