

Campagna Nazionale di Sensibilizzazione per la Prevenzione dell'Obesità e del Sovrappeso Obesità#NextGeneration | Cambiare per vivere in salute

NEWSLETTER SCIENTIFICA DIVULGATIVA #1

Obesità nell'adolescente e terapia farmacologica.

L'adolescenza è compresa tra i 10 ed i 19 anni, anche se la Società Americana di Medicina dell'Adolescenza identifica il limite superiore a 21 anni. In questa fase, soprattutto dai 13 ai 15 anni, lo sviluppo somatico e puberale si completa. Il cambiamento fisico comincia a un'età variabile, in genere prima per le femmine (11-13 anni) e dopo per i maschi (12-14 anni), e continua fino al raggiungimento dell'età adulta, cioè fino a circa 20 anni. Si va verso una piena maturazione somatica e completamento dello sviluppo sessuale; l'adolescente ne è consapevole, e vi è progressiva indipendenza attuata in primis con il distacco dalle figure genitoriali, nonché dalla ricerca della propria identità e autostima, in rapporto a nuove figure guida. A tutto ciò si associa il fenomeno della sperimentazione e identificazione con nuove figure, fenomeno che può complicare la gestione di una cura, ove sia presente una patologia cronica. Tutti questi aspetti sono ulteriormente complicati dal percorso di accettazione della propria immagine corporea. L'adolescenza, quindi, porta il cambiamento fisico e psicologico, con la ricerca di nuovi stili di vita consoni alla propria identità.

Nell'età evolutiva la diffusione dell'eccesso di peso raggiunge proporzioni ancora troppo elevate, nonostante negli ultimi anni si sia registrata una lieve riduzione.

Nel biennio 2017-2018, in Italia si stimano circa 2 milioni e 130 mila bambini e adolescenti in eccesso di peso, pari al 25,2% della popolazione di 3-17 anni nel rapporto Istat sullo stile di vita di bambini e ragazzi tra il 2017 e il 2018. È più diffusa tra i maschi (27,8% contro 22,4%). L'eccesso di peso è più frequente tra i bambini di 3-10 anni (30,4%). Al crescere dell'età, il sovrappeso e l'obesità diminuiscono, fino al 14,6% tra i ragazzi di 14-17 anni. Analogamente agli adulti, anche tra i minori la quota di ragazzi in eccesso di peso aumenta significativamente passando da Nord a Sud: 18,8% Nord-ovest, 22,5% Nord-est, 24,2% Centro, 29,9% Isole e 32,7% Sud.

Circa il 75% dei ragazzi di 11-17 anni ha dichiarato di guardare la tv tutti i giorni, con un tempo medio dedicato pari a circa 2 ore e 40 minuti. La TV e i videogiochi rappresentano solo una parte del tempo trascorso dai ragazzi in attività sedentarie: se si considera un giorno medio, escludendo il tempo trascorso a scuola o dormendo, si osserva che più del 40% del tempo (10h18') è trascorso in attività del tutto sedentarie o con attività fisica a bassa intensità, con il valore massimo registrato tra le ragazze di 11-17 anni (45,3%, 10h51'). Il 20% delle femmine e il 12% dei maschi nel 2017-18 non ha fatto né attività fisica né sport.

La stigmatizzazione delle persone con obesità è diffusa e causa danni, più che motivare un cambiamento positivo, questo stigma contribuisce a comportamenti come abbuffate, isolamento sociale, diminuzione dell'attività fisica e aumento di peso, evitare i servizi sanitari, che peggiorano l'obesità e creano ulteriori barriere al cambiamento di comportamento sano, e compromettono la qualità della vita, specialmente per i giovani. La manifestazione dello stigma del peso è molto presente negli adolescenti più grandi con gravi livelli di obesità, che si esprime principalmente come vittimizzazione basata sul peso, prese in giro e bullismo.

La terapia principale per l'obesità include la promozione della perdita di peso attraverso la terapia comportamentale, compresa la dieta, e uno stile di vita sano con attività fisica regolare. Il trattamento dell'obesità infantile è complicato dalla sua eziologia complessa e multifattoriale tra cui, ma non solo, genetica, effetti sullo sviluppo, epigenetica, ambiente, problemi comportamentali e psicosociali, attività fisica, farmaci, abitudini alimentari, malattie, e norme culturali e familiari. Il sovrappeso e l'obesità degli adolescenti sono associati al deterioramento della salute cardiometabolica, all'aumento della mortalità cardiovascolare, al futuro carico di malattie nell'età adulta e predicono fortemente la mortalità del diabete fino alla settima decade. Inoltre, i bambini e gli adolescenti con obesità hanno una qualità di vita correlata alla salute inferiore rispetto a bambini e adolescenti con peso normale, una qualità di vita simile a quelli con cancro e soffrono di una dannosa stigmatizzazione psicosociale. Infine, l'obesità segue fortemente dall'infanzia all'adolescenza e poi all'età adulta, e il passaggio dall'obesità grave all'obesità moderata o al peso normale durante l'infanzia è raro; in particolare per l'obesità grave un intervento intensivo sullo stile di vita non riduce adeguatamente l'eccesso di adiposità.

Esiste una lacuna di trattamento in cui le opzioni di trattamento efficaci per un adolescente con obesità grave includono la modifica intensiva dello stile di vita o la chirurgia metabolica e bariatrica, mentre l'applicazione della farmacoterapia dell'obesità rimane ampiamente sottoutilizzata. Questi giovani spesso presentano numerose malattie concomitanti legate all'obesità, tra cui ipertensione, dislipidemia, prediabete/diabete di tipo 2, apnea ostruttiva del sonno, steatosi epatica non alcolica, problemi muscoloscheletrici e problemi psicosociali come depressione, ansia e stigmatizzazione sociale.

Molti studi mostrano che solo il 2-15% degli adolescenti con obesità grave risponde alla terapia di modifica dello stile di vita e ottiene una riduzione del peso o dell'IMC clinicamente significativa e duratura. Pertanto, è necessario un tempestivo riconoscimento, valutazione e trattamento dell'obesità,

compreso l'avvio rapido di un intervento intensivo sullo stile di vita, con l'applicazione appropriata della farmacoterapia e/o delle modalità chirurgiche secondo necessità.

L'American Academy of Pediatrics Expert Committee raccomanda interventi intensivi sullo stile di vita, tra cui dieta ipocalorica, farmaci e interventi chirurgici per i bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni con obesità con indice di massa corporea (BMI) >99° percentile o >95° percentile con comorbidità significative.

La farmacoterapia per l'obesità in combinazione con la terapia dello stile di vita ha il potenziale di agire sui centri regolatori della fame/sazietà e comportamenti alimentari edonici e indurre la perdita di peso attraverso cascate di segnali efferenti e afferenti. Inoltre, ulteriore utilità della terapia farmacologica è nel prevenire/contrastare il recupero del peso indotto dall'aumento dell'appetito correlato ai cambiamenti ormonali osservato dopo una perdita di peso.

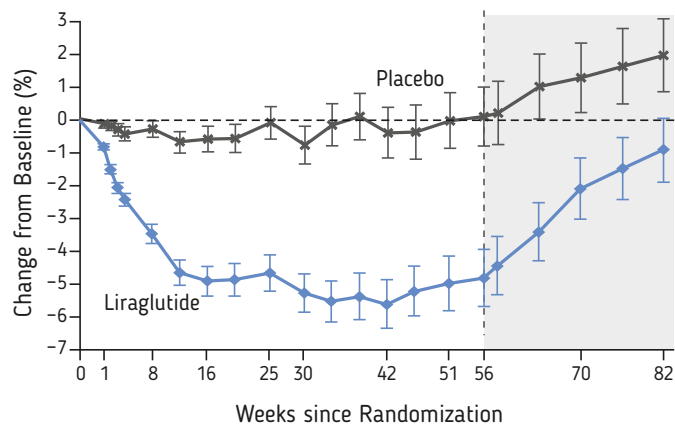
Gli analoghi del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1RA) stimolano la secrezione di insulina postprandiale in modo glucosio-dipendente, riducono la secrezione di glucagone, ritardano lo svuotamento gastrico e inducono la perdita di peso attraverso la riduzione dell'appetito e dell'assunzione di energia agendo sui centri regolatori della fame/sazietà. Sono indicati negli adulti nel trattamento dell'obesità e nel sovrappeso con almeno una comorbidità dal 2015 in Italia.

Una recente meta-analisi (Ryan 2021) su 9 studi pubblicati ha incluso i dati di 574 bambini e adolescenti con obesità con o senza diabete tipo 2, 302 dei quali hanno ricevuto un GLP-1RA (Exenatide o Liraglutide). La maggior parte degli studi era di piccole dimensioni, da 11 a 44 partecipanti, e di breve durata, da 5 a 26 settimane. Tuttavia, 2 degli studi erano di dimensione relativamente ampie e durata maggiore, che ha coinvolto 134 e 251 partecipanti rispettivamente in interventi di 52 e 56 settimane. L'età media di tutti i partecipanti inclusi era di 14,15 anni. Il peso medio dei partecipanti al basale variava da 71,5 kg a 124 kg, con un BMI compreso tra 33,9 e 43 kg/m² e un BMI z-score da 2,9 a 3,9. La riduzione media del BMI era rispettivamente di exenatide -1,11 [-1,67, -0,55] kg/m², I2 0%) e liraglutide -1,58 [-2,42, -0,70] kg/m², I2 0%). L'effetto dell'intervento simultaneo sullo stile di vita, fornito sia al braccio di controllo che a quello di intervento, sul peso e sugli esiti del BMI ha dimostrato una alta efficacia quando associata al trattamento con GLP-1RA. La riduzione media del BMI è stata migliorata di -0,97 kg/m² (-1,59, -0,35; I2 0%) senza intervento sullo stile di vita a -1,60 kg/m² (-2,32, -0,88; I2 0%) con intervento sullo stile di vita. Questa meta-analisi ha rivelato che i GLP-1RA sono efficaci nel ridurre il peso, l'HbA1c e la pressione arteriosa nei bambini e negli adolescenti con obesità o obesità grave. Infine, a parte l'aumento dei sintomi gastrointestinali minori come la nausea, non sono stati rilevati eventi avversi gravi. In definitiva, questa meta-analisi indica che i GLP-1RA sono sicuri, tollerabili ed efficaci nel migliorare il profilo cardiometabolico nei bambini con obesità.

In particolare due studi (Danne 2017; Kelly 2020) su adolescenti con obesità senza diabete con (BMI) >99° percentile o >95° percentile con comorbidità significative hanno utilizzato la somministrazione di un agonista del GLP-1 (liraglutide di 3,0 mg/die) per valutare gli endpoint di perdita

di peso. La liraglutide a 3,0 mg/die per via sottocutanea ha determinato una significativa perdita di peso, riducendo l'appetito piuttosto che aumentando il dispendio energetico. Liraglutide 3 mg ha indotto una perdita media di peso corporeo nei due studi di -6,91 kg (CI = da -9,71 kg a -4,10 kg, p<0,00001, I² =0%) e nello studio di Kelly una riduzione di -4.64 punti percentuali del BMI rispetto al placebo.

Relative Change in BMI



No. of Participants

Placebo	126	125	123	116	116	105	101	105	97	102
Liraglutide	125	123	119	118	119	110	107	113	106	112

Un altro recente studio (Apperley 2021) su ragazze adolescenti ha mostrato una significativa perdita di peso nei tre mesi con una riduzione media di -5,4 kg (4,2%; 95% CI 1,93-8,78; p=0,0087). Il calo medio del BMI è stato di 2,1 kg/m², statisticamente significativo (95% CI 0,973-3,199; p=0,0037), portando all'inversione delle complicanze legate all'obesità e al miglioramento dei sintomi psicologici. L'ansia, il disturbo d'ansia da separazione e i sintomi depressivi sono migliorati durante il corso di un trattamento di tre mesi.

Numerosi studi hanno dimostrato che Liraglutide 3 mg, insieme a una terapia dello stile di vita, è efficace e sicuro nel trattamento dell'obesità negli adolescenti, portando all'inversione delle complicanze legate alla stessa obesità e al miglioramento dei sintomi psicologici.

Le precedenti opzioni terapeutiche farmacologiche per l'obesità adolescenziale precedentemente approvati dalla FDA (non in Italia) erano limitate agli unici due farmaci Fentermina e Orlistat.

A partire dal 4 dicembre 2020, la Food and Drug Administration e, da aprile 2021, l'EMA hanno approvato liraglutide 3 mg (Saxenda®), analogo del GLP-1, per la gestione del peso cronico tra i pazienti di età pari o superiore a 12 anni che sono obesi, come definito dallo specifico indice di massa corporea (BMI), che corrispondono a un BMI di 30 kg/m² o superiore per gli adulti e che pesano più di 60 kg. Liraglutide 3 mg, in aggiunta a una dieta ipocalorica e a una maggiore attività fisica, è indicato ed autorizzato in Italia, in adolescenti dall'età di 12 anni in poi con: • obesità (diagnosticata dal medico secondo l'età del piccolo paziente) • peso corporeo superiore a 60 kg. Il trattamento con liraglutide 3 mg va continuato se l'adolescente ha perso almeno il 4% del proprio BMI dopo 12 settimane con un dosaggio di 3,0 mg al giorno o con la dose massima tollerata.

L'uso a lungo termine, la durata dell'effetto e il profilo di sicurezza potrebbero destare attenzioni al medico se applicati alla popolazione pediatrica per la quale il trattamento con la farmacoterapia potrebbe probabilmente essere cronico. Pertanto, determinare il rapporto complessivo rischio/beneficio può essere un compito difficile per il medico ma appunto bisogna considerare la gravità intrinseca della patologia obesità nell'adolescente comprese le complicanze e i vari aspetti fisiopatologici nel lungo termine che vanno a supportare la possibilità dell'utilizzo della Liraglutide 3 mg, trattamento farmacologico che presenta dati di sicurezza a lungo termine rassicuranti, e non incorrere nella inerzia terapeutica.

In conclusione, la storia naturale della obesità nella fascia di età adolescenziale con la scarsa risposta di perdita ponderale con le sole modifiche dello stile di vita e le problematiche patologiche e psicologiche e sociali prima accennate dell'adolescente inducono a considerare una validissima opportunità terapeutica l'utilizzo di farmaci come Liraglutide 3 mg nel trattamento dell'obesità nell'età dai 12 ai 18 anni in combinazione con un intervento sullo stile di vita. Le recenti evidenze scientifiche dimostrano appunto che è un trattamento efficace per la perdita di peso negli adolescenti obesi (12-18 anni) in termini di perdita di peso corporeo medio ed è sicura, tollerabile ed efficace nel migliorare il profilo cardiometabolico negli adolescenti con obesità.

Bibliografia essenziale

- Apperley LJ et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 34(5): 613-618.
- Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1499S- 1505S.
- Danne T, et al. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12-17 Years. *J Pediatr*. 2017 Feb;181:146-153.e3.
- Foglio illustrativo: informazioni per il paziente. Saxenda 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita liraglutide. Documento reso disponibile da AIFA il 15/05/2021.
- Guida pratica intersocietaria Adolescenza e Transizione Dal pediatra al medico dell'adulto 2017.
- Italian Obesity Barometer Report 2021. Obesity Report 2021.
- Kelishadi R. Liraglutide for management of adolescent obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Aug;16(8):405-406.
- Kelly AS, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2117-2128.
- Mastrandrea LD, et al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebocontrolled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes*. 2019 May;14(5): e12495.
- Ryan et al. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr* 2021;236:137-47.
- Srivastava G. et al. Clinical Considerations Regarding the Use of Obesity Pharmacotherapy in Adolescents with Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 February ; 27(2): 190-204.
- Standard Italiani per la cura dell'Obesità SIO-ADI 2016-2017.
- Tamborlane WV al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:637-46.
- Twig G et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med* 2016;374: 2430-2440.
- Twig G, et al. BMI at Age 17 Years and Diabetes Mortality in Midlife: A Nationwide Cohort of 2.3 Million Adolescents. *Diabetes Care* 2016;39: 1996-2003.
- WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Report on the fourth round of data collection, 2015-2017. 2021.

Con il contributo non condizionante di

