

11. agosto

All'interno di ogni obeso c'è un magro che chiede di essere liberato

Sono largo, contengo moltitudini
Walt Whitman

La genetica, gli alimenti ultraelaborati, la distorsione delle porzioni, le bevande zuccherate, il tempo davanti allo schermo, la dipendenza da cibo, il microbiota intestinale, la cultura della dieta, lo stigma del peso, l'insicurezza alimentare: sono stati tutti implicati nell'"epidemia di obesità".

Più di un miliardo di persone nel mondo sono obese e molte altre sono in sovrappeso. Con l'emergere di nuovi farmaci dimagranti altamente efficaci, i "decenni grassi" potrebbero diventare un capitolo chiuso nella storia della salute pubblica?

Storicamente attribuita erroneamente alla mancanza di forza di volontà e bersaglio della ciarlataneria, l'obesità è stata gradualmente riconcettualizzata dalla medicina come malattia, innescando la ricerca di cure efficaci.

Finora la medicina ha avuto poco da offrire e anzi ha fatto male.

Dal dinitrofenolo (cataratta e ipertermia fatale) alla fenfluramina-fentermina (cardiopatía valvolare) all'orlistat (perdita fecale), promettenti farmaci per la perdita di peso sono stati ritirati o evitati a causa degli effetti avversi.

La chirurgia bariatrica è diventata di routine ma non è né benigna né universalmente efficace. Il ciclo del peso ha messo alla prova corpi e menti, con disturbi alimentari emergenti attribuiti a ripetuti episodi di restrizione calorica e rimbalzo dell'appetito. I medici hanno implorato i pazienti di perdere peso, ma hanno offerto pochi strumenti efficaci.

Nel frattempo, la prevalenza dell'obesità è aumentata costantemente, colpendo in modo sproporzionato le comunità razziali, etniche e socioeconomiche emarginate.

Nel 2023, **World Obesity Foundation**

ha previsto che l'impatto economico globale del sovrappeso e dell'obesità raggiungerà i 4,32 trilioni di dollari entro il 2035, se le tendenze attuali continueranno.

(vedi allegato 1)

Anche il costo personale è enorme. A differenza di molte malattie croniche, l'obesità è visibile. Le persone provano di tutto per perdere peso: diete, perdita di peso e programmi di esercizi, psicoterapia, dispositivi e interventi chirurgici. I fallimenti ripetuti sono la norma ed evocano futilità e vergogna. Abbondano le organizzazioni di difesa e di attivisti che aiutano le persone a fare pace con le loro grandi dimensioni in una società che stigmatizza, discrimina e attribuisce colpe personali.

La medicalizzazione dell'obesità ha ispirato un'ampia ricerca che spiega la complessa rete di sistemi biologici che assicurano che mangiamo per sopravvivere.

I neuroscienziati hanno mappato i circuiti cerebrali della fame e della sazietà di neuroni geneticamente definiti la cui attivazione può promuovere o inibire il mangiare negli animali. Svelare la biologia del peptide 1 simile al glucagone (GLP-1) ha consentito lo sviluppo di agonisti del recettore del GLP-1, inizialmente per il trattamento del diabete di tipo 2, ma che ora

stanno rivoluzionando il trattamento dell'obesità. Stimolando il rilascio di insulina per normalizzare la concentrazione di glucosio nel sangue, rallentare lo svuotamento gastrico e promuovere e prolungare i segnali di sazietà dall'intestino al cervello, questi farmaci determinano un'impressionante perdita di peso. I pazienti riferiscono anche una diminuzione del "rumore del cibo", il fastidioso dialogo interno sul cibo che fa sentire molti impotenti a resistere alla voglia di mangiare. L'appetito diminuisce, la sazietà aumenta e i chili sembrano sciogliersi. Questi farmaci di successo cambieranno la marea globale dell'obesità? E se sì, per tutti o solo per pochi avvantaggiati?

I "GLP1" sono costosi e l'uso off-label per la perdita di peso lascerà alcuni con il diabete di tipo 2 a lottare per i loro farmaci. I vincoli di costo e di offerta possono ulteriormente amplificare le disparità sanitarie

Coloro che hanno un'assicurazione o risorse da pagare di tasca propria saranno i primi a beneficiarne. Per altri, questi farmaci saranno fuori portata.

Un vantaggio per il settore farmaceutico, ma una sfida per i pazienti è che il peso perso viene recuperato quando i farmaci vengono interrotti, rendendoli funzionalmente farmaci "per sempre". E non è chiaro se il recupero di peso e il rumore del cibo che riemerge supereranno l'inconveniente di un'iniezione settimanale e gli spiacevoli effetti collaterali. Lo sviluppo di opzioni di consegna alternative e farmaci che preservano la massa muscolare magra possono garantire un uso continuato.

Sebbene i profili di sicurezza standard siano favorevoli, quali sono i rischi di assumere questi farmaci per tutta la vita? Si verifica assuefazione? Dissuaderanno le persone dall'esercizio fisico regolare, che comporta notevoli benefici per la salute? Quali sono le ramificazioni di cicli ripetuti di perdita e recupero di peso a causa dell'interruzione del farmaco per scelta, perdita dell'assicurazione o disponibilità? E qual è il potenziale di abuso per scopi estetici estremi, per le persone con disturbi alimentari o per ottenere vantaggi negli sport in cui la magrezza conta?

(Vedi allegato 2)

Affrontare questi problemi è essenziale per prevenire conseguenze indesiderate causate dal successo fulmineo di questi farmaci. Siamo entrando in un'era in cui esistono per la prima volta trattamenti efficaci contro l'obesità. Gli sforzi di prevenzione che affrontano tutti i fattori che contribuiscono all'obesità devono essere rafforzati, non abbandonati, per garantire che la prossima generazione non richieda farmaci per tutta la vita per mantenere la salute metabolica.

Vedi allegato 3

ALLEGATO 1

World Obesity Atlas della World Obesity Federation report



Un nuovo rapporto World Obesity Atlas della World Obesity Federation, prevede che il 51% della popolazione mondiale vivrà con il sovrappeso o l'obesità entro il 2035 sulla base delle tendenze attuali.

L'impatto economico del sovrappeso e dell'obesità supererà i 4 trilioni di dollari entro il 2035. Uno studio globale prevede che più della metà della popolazione mondiale vivrà con il sovrappeso e l'obesità entro 12 anni se la prevenzione, il trattamento e il supporto non migliorano.

Con quasi il 3% del PIL globale, questo è paragonabile all'impatto del COVID-19 nel 2020.

La maggior parte della popolazione mondiale (51%, ovvero oltre 4 miliardi di persone) vivrà con il sovrappeso o l'obesità entro il 2035 se prevarranno le tendenze attuali. 1 persona su 4 (quasi 2 miliardi) soffrirà di obesità.

L'obesità infantile potrebbe più che raddoppiare entro il 2035 (rispetto ai livelli del 2020). Si prevede che i tassi raddoppieranno tra i ragazzi a 208 milioni (aumento del 100%) e più del doppio tra le ragazze a 175 milioni (aumento del 125%) e stanno aumentando più rapidamente tra i bambini rispetto agli adulti.

I paesi a basso reddito stanno affrontando un rapido aumento della prevalenza dell'obesità. Dei 10 paesi con i maggiori aumenti attesi dell'obesità a livello globale (sia per gli adulti che per i bambini), 9 di questi provengono da paesi a reddito medio-basso. Tutti provengono dall'Asia o dall'Africa.

La World Obesity Federation chiede piani d'azione nazionali completi per aiutare i paesi ad agire sulle nuove raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) per la prevenzione e la gestione dell'obesità. Il riconoscimento dell'impatto economico non è in alcun modo un riflesso della colpa sulle persone che vivono con l'obesità, che è una malattia cronica e recidivante.

ALLEGATO 2

farmaci dimagranti **Ozempic e Saxenda** sono sotto inchiesta nell'UE per il rischio di suicidio. Il regolatore sanitario islandese ha segnalato due casi di pazienti che pensavano al suicidio e uno di autolesionismo.



L'**Agenzia europea per i medicinali (EMA)** sta indagando sul farmaco per il diabete di **Novo Nordisk Ozempic** e sul trattamento dimagrante **Saxenda** dopo che l'autorità sanitaria islandese ha segnalato due casi di pazienti che pensavano al suicidio e uno all'autolesionismo.

Il farmaco semaglutide dell'azienda danese **Ozempic** è stato approvato per il trattamento del diabete e Saxenda, che contiene un farmaco simile chiamato *liraglutide*, è usato per trattare l'obesità. Negli studi clinici per entrambi, Novo Nordisk ha escluso le persone con una storia di disturbi psichiatrici o *comportamenti suicidari* recenti.

L'EMA indagherà se i farmaci dovrebbero rilevare il comportamento suicidario come effetto collaterale. L'organismo di regolamentazione sta monitorando non solo i due farmaci segnalati dalle autorità islandesi, ma anche altri farmaci della stessa classe di **agonisti del recettore del GLP-1**. Includono il semaglutide Wegovy di Novo Nordisk, che è approvato per la gestione cronica del peso, e il farmaco rivale tirzepatide Mounjaro di Eli Lilly, che è attualmente approvato per il diabete.

Le azioni di **Novo Nordisk** sono scese dell'1% alla notizia. Lo stock è aumentato negli ultimi mesi poiché la domanda di farmaci per la perdita di peso è in forte espansione.

Novo Nordisk sta cercando il via libera per le sue versioni in pillole di Ozempic e Wegovy. Ma il rischio di suicidio non è l'unico problema che riguarda i farmaci. A maggio l'EMA ha anche lanciato un segnale di sicurezza contro il cancro alla tiroide su diversi prodotti di Novo contenenti semaglutide.

Novo Nordisk non ha riscontrato un rischio di suicidio o autolesionismo.

L'avviso di prescrizione di Saxenda negli Stati Uniti afferma che i pazienti devono essere monitorati per depressione e pensieri suicidi. Le informazioni per Wegovy rilevano qualcosa di simile. Nessun avviso di questo tipo è riportato nelle informazioni sulla prescrizione degli Stati Uniti per Ozempic.

Il Dashboard pubblico del sistema di segnalazione degli eventi avversi (FAERS) della Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha ricevuto almeno 60 segnalazioni di ideazione suicidaria dal 2018 da pazienti in semaglutide o dai loro operatori sanitari; e 70 di questi dal 2010 da utilizzatori di liraglutide o dai loro operatori sanitari. Le informazioni in questi rapporti non sono state verificate e l'esistenza di un rapporto non è una prova del nesso di causalità, ha avvertito la FDA.

Il farmaco per l'obesità Acomplia del produttore di farmaci francese Sanofi è stato ritirato dal mercato europeo nel 2008 a causa di preoccupazioni per la salute mentale. Il farmaco, che funziona in modo diverso rispetto alla medicina GLP-1, ha approssimativamente raddoppiato il rischio di disturbi psichiatrici nei pazienti obesi o in sovrappeso che lo assumevano rispetto a quelli a cui era stato somministrato un placebo, ha scoperto l'EMA all'epoca. La FDA ha votato contro la sua approvazione negli Stati Uniti a causa delle preoccupazioni per le convulsioni e il rischio di suicidio.

ALLEGATO 3



Aggiornato l'elenco dei farmaci essenziali

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha aggiunto i trattamenti per la sclerosi multipla alla sua lista di farmaci essenziali, ma una nuova e popolare classe di farmaci per l'obesità non ha fatto il taglio.

L'elenco modello dei farmaci essenziali dell'OMS viene aggiornato ogni 2 anni e delinea i farmaci di base che dovrebbero essere costantemente disponibili e convenienti nei sistemi sanitari funzionanti.

La scorsa settimana, l'OMS ha rilasciato l'ultima versione che comprende 502 trattamenti, dopo che un comitato di esperti ha esaminato decine di proposte.

L'elenco include per la prima volta i farmaci per la sclerosi multipla, così come i farmaci combinati per prevenire le malattie cardiovascolari e gli anticorpi monoclonali per l'Ebola

. Ma l'OMS ha negato la proposta di includere gli agonisti del recettore del GLP-1, composti antidiabetici di lunga data ora utilizzati in farmaci per la perdita di peso come Wegovy, a causa dell'incertezza sui loro effetti a lungo termine.

Ha anche respinto diversi farmaci antitumorali brevettati, in parte per preoccupazioni sull'accessibilità economica.

Il caldo provoca aborti spontanei ?

Mentre **Marissa Friedman** portava a spasso il suo cane la mattina presto del 31 luglio, la temperatura a Roswell, in Georgia, stava raggiungendo un massimo di quasi 35°C ed era già umida. Insieme a lei c'era un monitor di temperatura e umidità su un cordino intorno al collo, che registrava silenziosamente questi dettagli.



Friedman, 31 anni, è una delle oltre 100 donne che finora si sono iscritte a un nuovo studio che esamina se l'esposizione al calore possa causare aborti spontanei. Per Friedman, che ha cercato di rimanere incinta, la domanda "è sicuramente fonte di morbosa curiosità".

È anche urgente, poiché il cambiamento climatico promette temperature più record. Lo studio, lanciato a maggio e finanziato dal National Institute of Child Health and Human Development, è condotto dal team di **Amelia Wesselink**, *epidemiologa della riproduzione presso la Boston University*.



Ha lo scopo di definire la relazione tra calore e interruzione della gravidanza e determinare se ci sono determinate settimane durante lo sviluppo in cui l'embrione è a maggior rischio. I risultati potrebbero guidare i cambiamenti comportamentali, le raccomandazioni cliniche e

Wesselink e il suo team sperano di reclutare 400 donne partecipanti negli Stati Uniti e in Canada che stanno cercando di rimanere incinte e sono nuove iscritte a un ampio studio online di lunga data chiamato **PRESTO**. Questo studio esamina molti fattori che potrebbero influenzare la fertilità e se una gravidanza viene portata a termine con successo. I partecipanti autodichiareranno se e quando rimarranno incinte e avranno un bambino o aborto spontaneo.

Il team di Wesselink ha recentemente analizzato i dati di oltre **6100 partecipanti** a **PRESTO** che sono rimaste incinte tra il 2013 e il 2020. Hanno riscontrato un picco nella perdita di gravidanza alla fine dell'estate. Il rischio di aborto spontaneo era superiore del **30%** alla fine di agosto rispetto alla fine di febbraio, Era del **40%** più alto quando si contavano solo le perdite di gravidanza prima delle 8 settimane di gestazione, il periodo in cui si verificano la maggior parte delle perdite.

Wesselink AK et al

A Prospective Cohort Study of Seasonal Variation in Spontaneous Abortion.

Epidemiology. 2022 May 1;33(3):441-448.

Questo ha fatto ipotizzare che il calore potrebbe avere un ruolo. Dopo aver setacciato la letteratura non si è trovato uno studio prospettico valido.

Pertanto questa estate infuocata e la prossima i partecipanti allo studio indosseranno continuamente i loro monitor di temperatura e umidità per 1 mese. L'umidità influisce sull'esperienza del calore, afferma Wesselink; un'umidità più elevata potrebbe innescare un aborto spontaneo a temperature più basse.

Il team di Wesselink abbinerà i dati dei sensori ai risultati di un ampio questionario a cui i partecipanti rispondono su fattori come lo spazio verde del quartiere, quanto tempo trascorrono all'aperto e se hanno l'aria condizionata.

I dati combinati formeranno un modello predittivo dell'esposizione personale al calore che potrà quindi essere utilizzato nell'intero gruppo di oltre 17.000 partecipanti PRESTO per esaminare il legame tra aborto spontaneo e calore con molta più potenza.

Diversi fattori possono essere in gioco nei bovini e nelle persone, afferma **Peter Hansen, biologo della riproduzione presso l'Università della Florida.**



Lo stress da calore può deviare il sangue dall'utero alla pelle, compromettendo le funzioni nutritive e protettive della placenta. Il calore potrebbe anche danneggiare direttamente la placenta o l'embrione. E nelle mucche, le alte temperature durante la gestazione sono associate a cambiamenti nell'epigenoma fetale

Skibił AL et al. J. In Utero Heat Stress Alters the Offspring Epigenome. Sci Rep. 2018 Oct 2;8(1):14609.

Dovuti a sostanze chimiche che influenzano quali geni sono spenti o attivi. Le alte temperature potrebbero plausibilmente "condannare" alcuni embrioni prima della nascita, Sondare tali meccanismi nelle persone è eticamente e logisticamente difficile.

Il team Wesselink non sta raccogliendo campioni biologici, pertanto il progetto non sarà in grado di spiegare il possibile ruolo di una delle principali cause di aborto: conta cromosomica anormale nell'embrione, che, in teoria, potrebbe verificarsi più spesso con l'aumento delle temperature.

Audrey Gaskins, epidemiologa della riproduzione presso la Emory University, teme che con un piccolo gruppo di partecipanti che indossa sensori per solo 1 mese, lo studio potrebbe non rilevare molte perdite di gravidanza in periodi particolarmente rischiosi, come le 2 settimane dopo il concepimento. Tuttavia, *Aggiungerà sicuramente informazioni*", afferma Amelia. *"Aspetterò per vedere spilli e aghi cosa ci raccontano"*

BUONE VACANZE

