

# Il trattamento dell'obesità in età giovanile: come superare l'inerzia terapeutica.

## I FARMACI

Dott. Diego Mastino

Dirigente Medico I livello – SSD Diabetologia AOU Cagliari P.O. Duilio Casula



# INDICAZIONI

## TRA GLI 8 E GLI 11 ANNI

- Nei pazienti con forme di obesità severa (II e III classe) soprattutto se associate a comorbidità severe e/o life-threatening

## TRA I 12 ED I 17 ANNI

- Anche nei pazienti con obesità I classe in presenza di comorbidità

**IN TUTTI I CASI LA TERAPIA DOVREBBE ESSERE SOSPESA DOPO 12 SETTIMANE IN CASO DI MANCATO CALO PONDERALE DI ALMENO IL 5% RISPETTO AL PESO CORPOREO INIZIALE UTILIZZANDO LA DOSE MASSIMA TOLLERATA**

# SEVERITÀ DELL'OBESITÀ

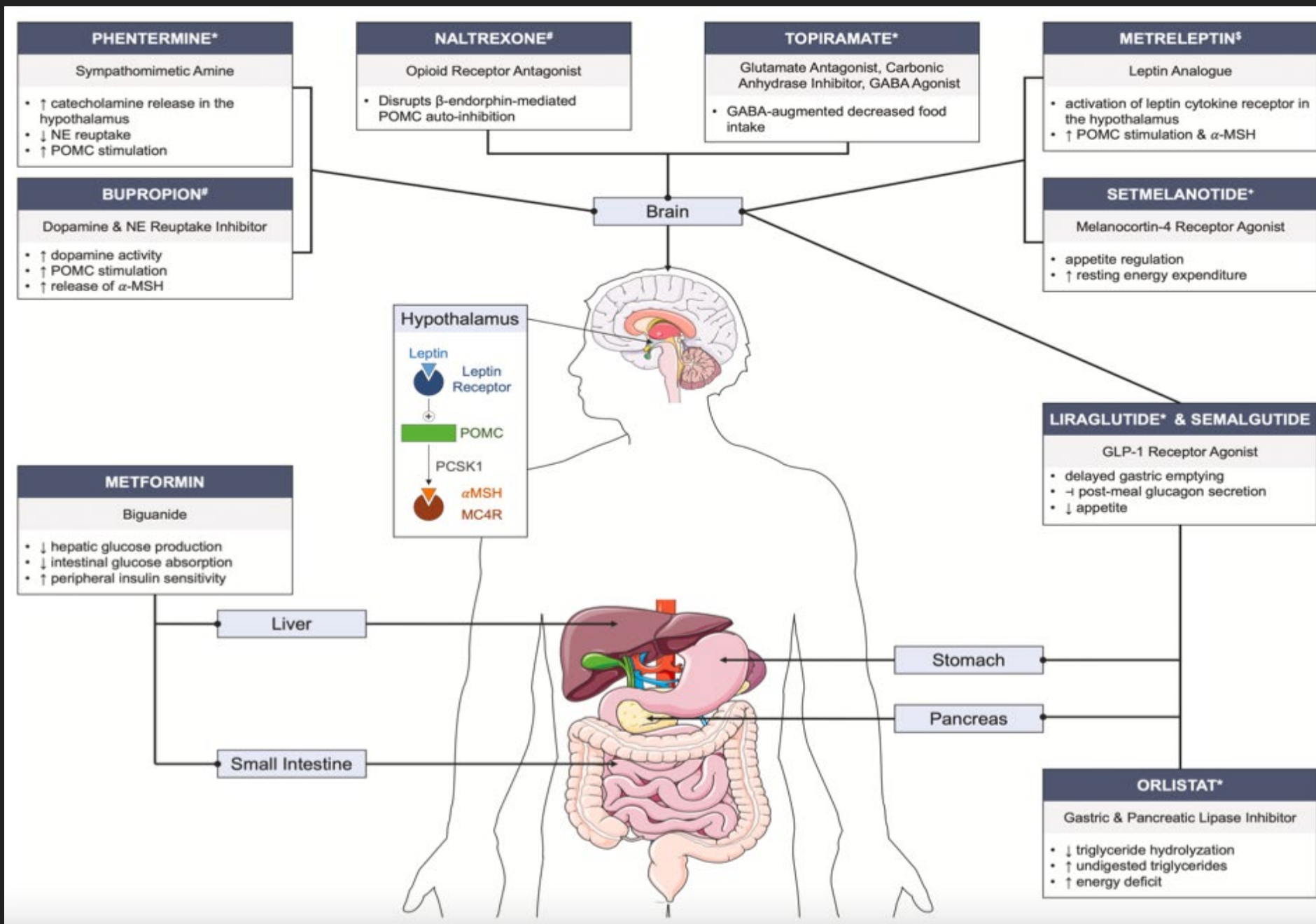
**CLASSE 1:** BMI > rispetto al 95° percentile o  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$

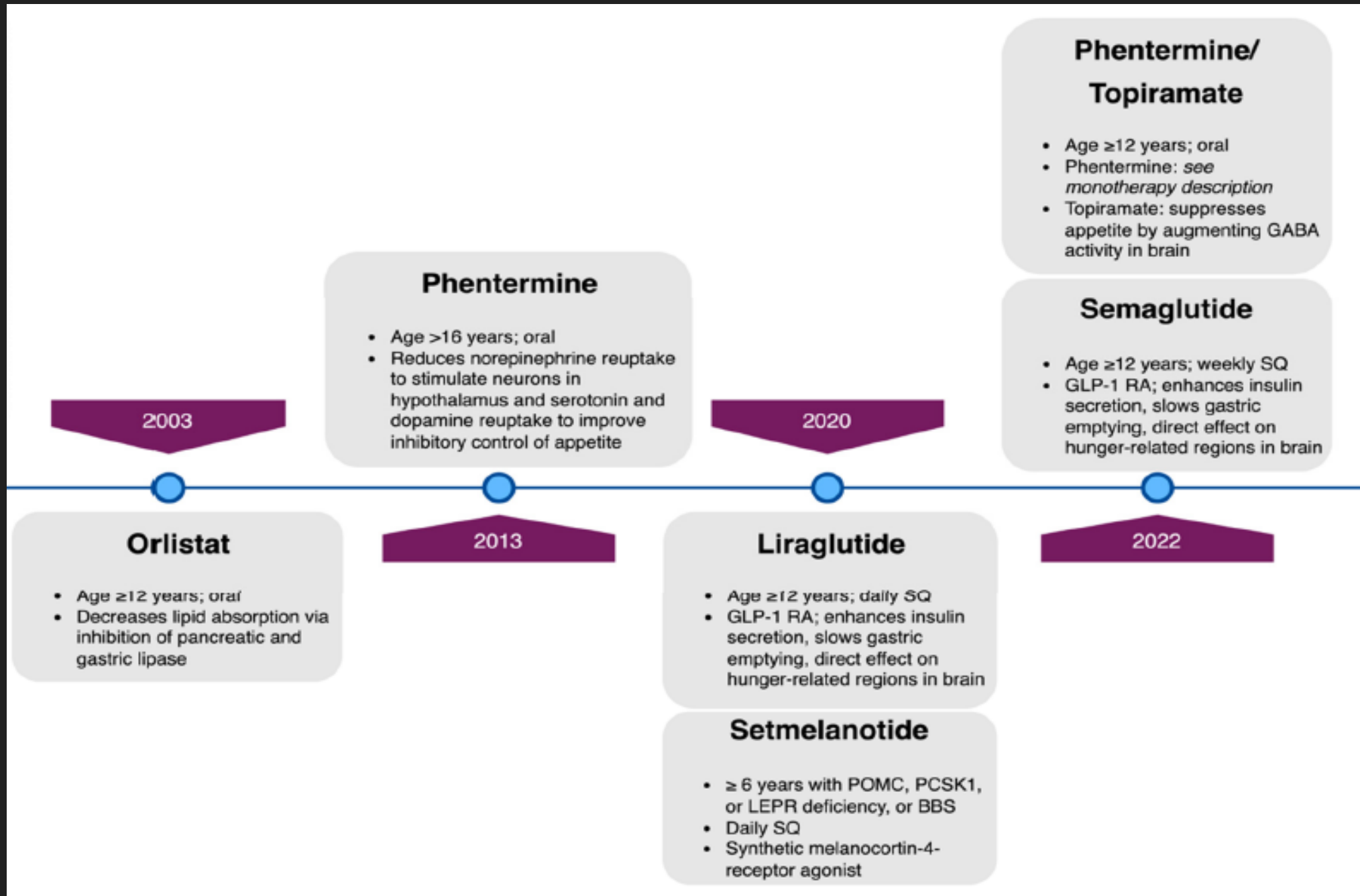
**CLASSE 2:** BMI > 120% rispetto al 95° percentile (99° percentile) o  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$

**CLASSE 3:** BMI > 140% rispetto al 95° percentile (> 100° percentile) o  $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$

## COMORBIDITÀ:

- Pre-diabete o Diabete Mellito tipo 2
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- MASLD
- OSAS
- Depressione/alterazione della qualità di vita
- Complicanze ortopediche (malattia di Blount, scivolamento epifisi capitale prossimale, lussazione dell'anca)
- Ipertensione endocranica idiopatica
- Iperandrogenismo, pubertà ritardata
- MRGE







# METFORMINA

- Può essere utilizzata dall'età di 10 anni
- Posologia:
  - Forme a rilascio prolungato: 500-2000 mg/die in una-due somministrazioni
  - Forme a rilascio immediato: 500-2500 mg/die in due-tre somministrazioni
- **Uso off-label per il calo ponderale:** effetto modesto (< 5% peso corporeo iniziale)
- Indicata nel trattamento del Diabete Mellito tipo 2
- Evidenze ne hanno dimostrato l'efficacia nei seguenti setting
  - Diabete mellito tipo 1 sovrappeso/obeso
  - Diabete Gestazionale e PCOS
  - Pre-diabete
  - Prevenzione del guadagno ponderale in caso di terapia antipsicotica
- Effetti avversi gastro-intestinali; Deficit di vitamina B12; rischio di acidosi lattica

# ORLISTAT

- Può essere utilizzata dall'età di 12 anni
- Posologia: 120 mg x 3 vv/die
- Indicata per il calo ponderale, ma effetto modesto (massimo 5% peso corporeo iniziale)
- Quando efficace provoca spesso effetti avversi gastro-intestinali (steatorrea, flatulenza, urgenza fecale)
- Non indicato in gravidanza/allattamento (mancanza di dati)

# FENTERMINA/TOPIRAMATO

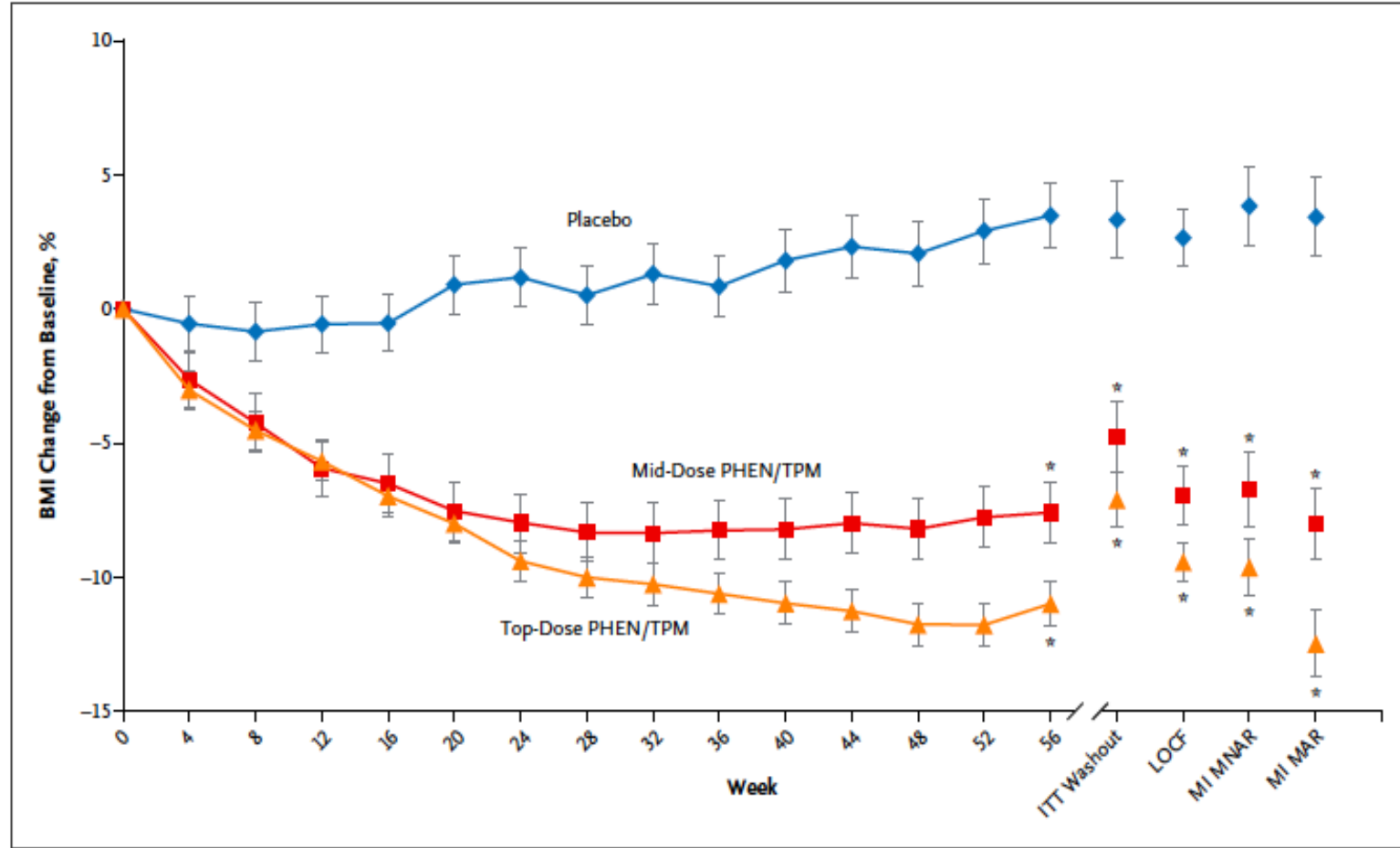
- Può essere utilizzata dall'età di 12 anni
- Posologia: 7,5/46 mg o 15/92 mg: 1 cp al giorno
- **Approvato solo dall'FDA**
- Effetto sul calo ponderale si aggira intorno al 8-10% peso corporeo iniziale a seconda della posologia
- Effetti collaterali:
  - Rallentamento ideo-motorio
  - Controindicato in gravidanza per effetto teratogeno noto del Topiramato
  - Ipertensione arteriosa
  - Cefalea, vertigini, secchezza delle fauci, dispepsia



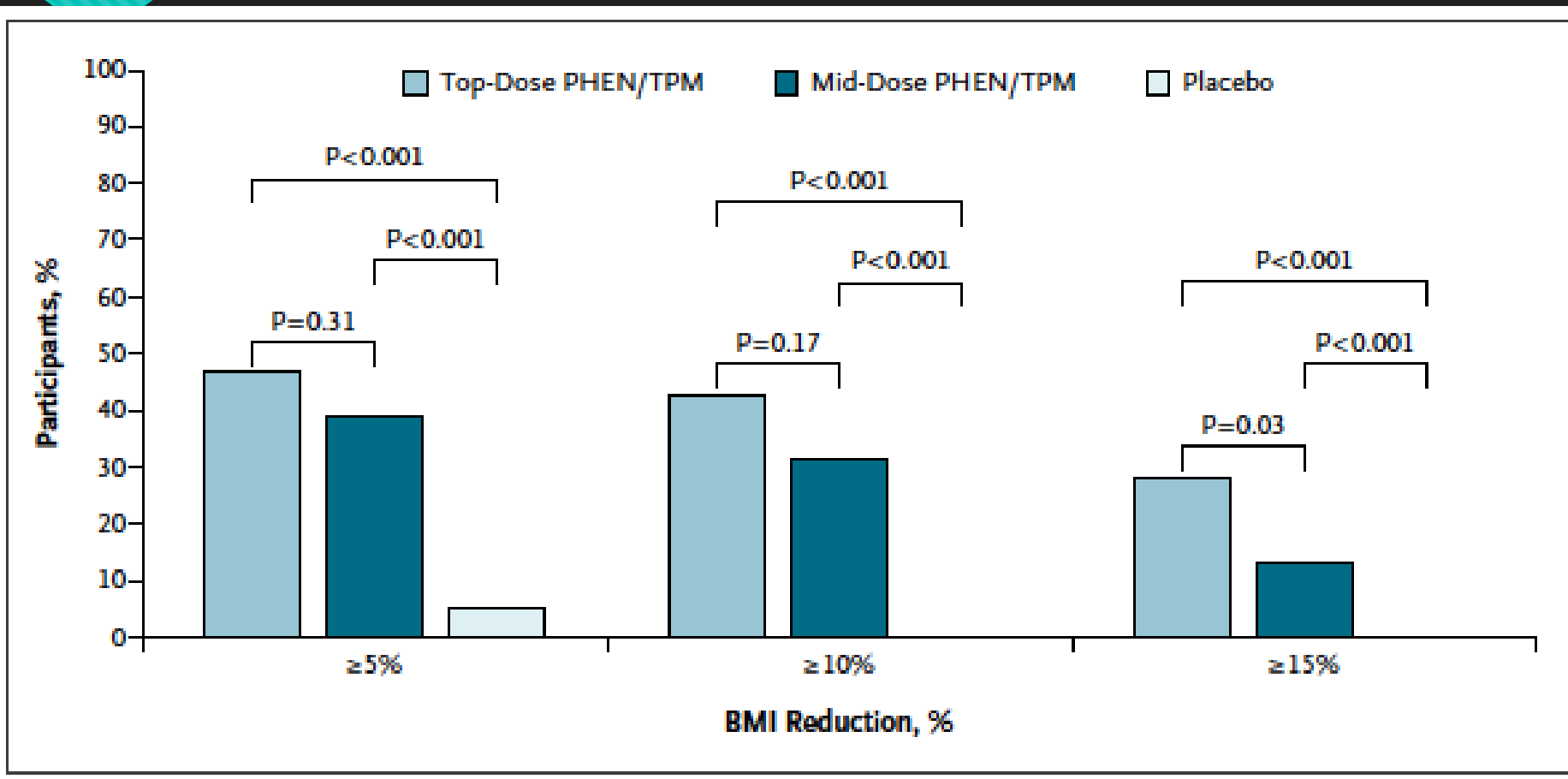
# FENTERMINA/TOPIRAMATO

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics.\*

| Characteristic                            | Placebo<br>(n=56) | Mid-Dose PHEN/TPM<br>(n=54) | Top-Dose PHEN/TPM<br>(n=113) | Overall<br>(N=223) |
|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------|
| Age at screening — yr                     | 14.0±1.41         | 14.1±1.28                   | 13.9±1.36                    | 14.0±1.35          |
| Sex — no. (%)                             |                   |                             |                              |                    |
| Female                                    | 30 (53.6)         | 28 (51.9)                   | 63 (55.8)                    | 121 (54.3)         |
| Male                                      | 26 (46.4)         | 26 (48.1)                   | 50 (44.2)                    | 102 (45.7)         |
| Tanner stage — no. (%)†                   |                   |                             |                              |                    |
| 2                                         | 7 (12.5)          | 6 (11.1)                    | 21 (18.6)                    | 34 (15.3)          |
| 3                                         | 16 (28.6)         | 10 (18.5)                   | 16 (14.2)                    | 42 (18.8)          |
| 4                                         | 14 (25.0)         | 20 (37.0)                   | 37 (32.7)                    | 71 (31.8)          |
| 5                                         | 19 (33.9)         | 18 (33.3)                   | 38 (33.6)                    | 75 (33.6)          |
| Race — no. (%)                            |                   |                             |                              |                    |
| White                                     | 42 (75.0)         | 36 (66.7)                   | 71 (62.8)                    | 149 (66.8)         |
| Black or African American                 | 10 (17.9)         | 14 (25.9)                   | 36 (31.9)                    | 60 (26.9)          |
| Other                                     | 4 (7.1)           | 4 (7.4)                     | 4 (3.5)                      | 12 (5.4)           |
| American Indian or Alaska Native          | 0                 | 0                           | 1 (0.9)                      | 1 (0.4)            |
| Asian                                     | 0                 | 0                           | 1 (0.9)                      | 1 (0.4)            |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0                 | 0                           | 0                            | 0                  |
| Ethnicity — no. (%)                       |                   |                             |                              |                    |
| Hispanic or Latino                        | 13 (23.2)         | 25 (46.3)                   | 34 (30.1)                    | 72 (32.3)          |
| Not Hispanic or Latino                    | 42 (75.0)         | 28 (51.9)                   | 79 (69.9)                    | 149 (66.8)         |
| Not stated                                | 1 (1.8)           | 1 (1.9)                     | 0                            | 2 (0.9)            |
| Weight — kg                               | 102.2±21.8        | 105.2±22.4                  | 108.5±25.0                   | 106.1±23.7         |
| Height — cm                               | 167.2±7.6         | 168.6±8.0                   | 166.3±7.8                    | 167.1±7.8          |
| BMI‡                                      | 36.4±6.4          | 36.9±6.8                    | 39.0±7.4                     | 37.8±7.1           |
| BMI % of 95th percentile                  | 136.6±23.1        | 138.7±25.2                  | 147.0±28.6                   | 142.4±26.8         |
| Waist circumference — cm                  | 111.1±14.0        | 111.9±15.5                  | 116.5±16.8                   | 114.0±15.9         |
| Fasting insulin — µU/ml                   | 33.2±40.0         | 26.9±19.3                   | 26.6±22.8                    | 28.4±27.7          |
| WBISI (Matsuda) — mmol/l§                 | 2.5±1.7           | 3.0±2.5                     | 2.7±2.1                      | 2.7±2.1            |
| Triglycerides — mg/dl¶                    | 118.3±46.1        | 120.1±61.6                  | 112.2±63.2                   | 115.7±58.8         |
| HDL-C — mg/dl                             | 47.2±9.7          | 47.2±8.9                    | 46.7±10.1                    | 46.9±9.7           |
| Systolic blood pressure — mm Hg           | 117.7±10.4        | 121.4±9.2                   | 117.4±10.2                   | 118.5±10.1         |
| Diastolic blood pressure — mm Hg          | 71.7±8.3          | 75.8±6.7                    | 72.9±7.3                     | 73.3±7.5           |
| Heart rate — beats per min                | 76.8±9.9          | 78.6±9.6                    | 76.2±9.6                     | 76.9±9.7           |
| IWQOL total score                         | 87.1±10.2         | 85.1±13.1                   | 82.7±14.2                    | 84.4±13.1          |



# FENTERMINA/TOPIRAMATO



# LIRAGLUTIDE

- Può essere utilizzata dall'età di 12 anni
- Posologia: 0,6-3 mg al giorno SC
- Efficace anche per il trattamento del Diabete mellito tipo 2
- Effetto sul calo ponderale si aggira intorno 5% peso corporeo iniziale
- Effetti collaterali di classe dei GLP1-RA
  - Gastro-intestinali: nausea, vomito, diarrea e stipsi (controindicata nell'ileo paralitico)
  - Controindicata nel K midollare tiroide o nella MEN-2
  - Controindicata in caso di anamnesi positiva per pancreatite acuta
  - Rischio raro di patologia oculare invalidante (NAION)
  - Non indicato in gravidanza/allattamento (mancanza di dati)

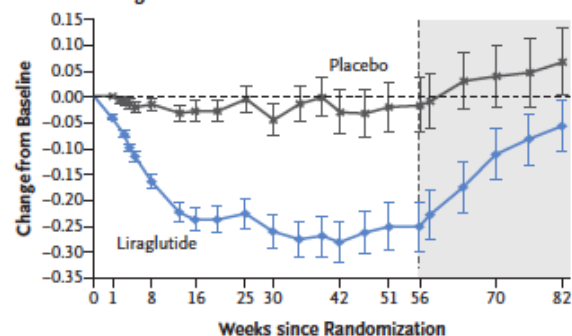
# LIRAGLUTIDE

**Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.\***

| Characteristic                               | Liraglutide<br>(N= 125) | Placebo<br>(N= 126) |
|----------------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| Female sex — no. (%)                         | 71 (56.8)               | 78 (61.9)           |
| Age — yr                                     | 14.6±1.6                | 14.5±1.6            |
| Race or ethnic group — no. (%)†              |                         |                     |
| White                                        | 105 (84.0)              | 115 (91.3)          |
| Black                                        | 14 (11.2)               | 6 (4.8)             |
| Asian                                        | 2 (1.6)                 | 0                   |
| American Indian or Alaska Native             | 0                       | 1 (0.8)             |
| Other                                        | 4 (3.2)                 | 4 (3.2)             |
| Hispanic ethnic group — no. (%)†             | 32 (25.6)               | 24 (19.0)           |
| Tanner stage — no. (%)‡                      |                         |                     |
| 2                                            | 6 (4.8)                 | 8 (6.3)             |
| 3                                            | 16 (12.8)               | 13 (10.3)           |
| 4                                            | 38 (30.4)               | 40 (31.7)           |
| 5                                            | 65 (52.0)               | 65 (51.6)           |
| Height — m                                   | 1.7±0.1                 | 1.7±0.1             |
| Body weight — kg                             | 99.3±19.7               | 102.2±21.6          |
| BMI§                                         | 35.3±5.1                | 35.8±5.7            |
| BMI standard-deviation score¶                | 3.14±0.65               | 3.20±0.77           |
| BMI as percentage of the 95th percentile — % | 137.7±18.0              | 139.6±21.4          |
| Waist circumference — cm                     | 104.87±12.67            | 106.99±13.57        |
| Waist:hip ratio                              | 0.908±0.079             | 0.915±0.080         |

# LIRAGLUTIDE

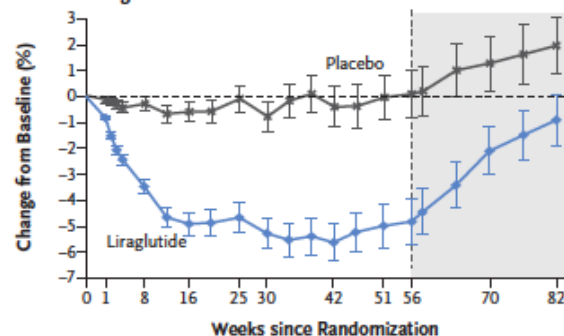
**A Absolute Change in BMI Standard-Deviation Score**



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 |

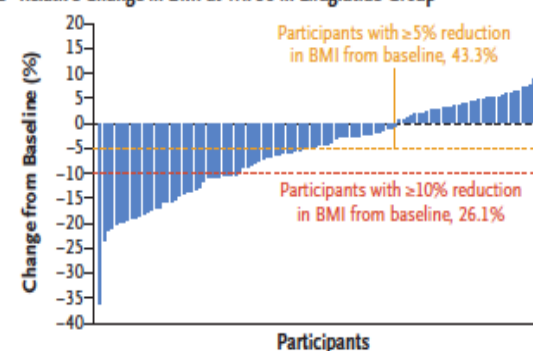
**B Relative Change in BMI**



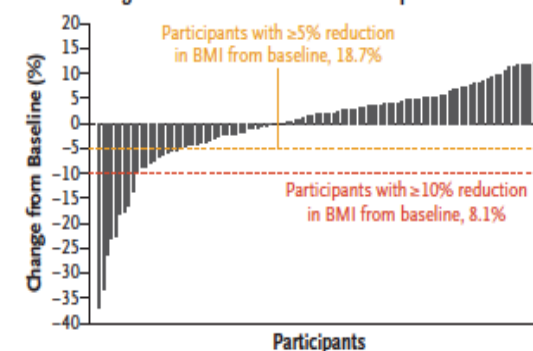
No. of Participants

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

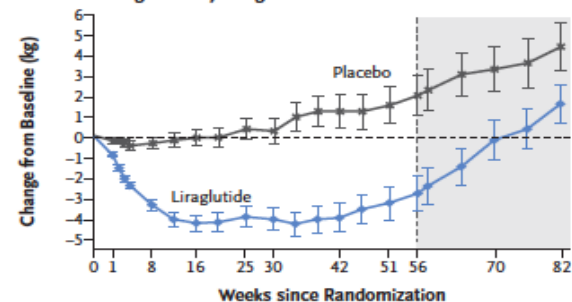
**C Relative Change in BMI at Wk 56 in Liraglutide Group**



**D Relative Change in BMI at Wk 56 in Placebo Group**



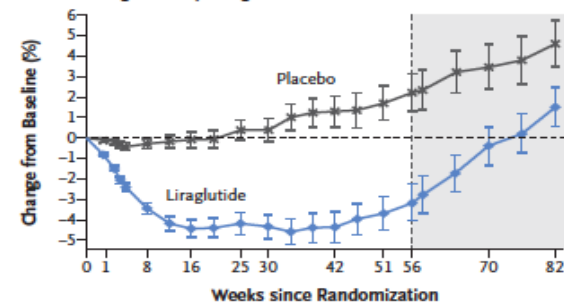
**E Absolute Change in Body Weight**



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 |

**F Relative Change in Body Weight**



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 |

**Table 2. Estimated Mean Change from Baseline in Primary and Supportive Secondary Efficacy End Points at Week 56.\***

| End Point                                                    | Change from Baseline    |                     | Liraglutide vs. Placebo<br>(95% CI) |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
|                                                              | Liraglutide<br>(N= 125) | Placebo<br>(N= 126) |                                     |
| BMI standard-deviation score                                 |                         |                     |                                     |
| Absolute change                                              | -0.23±0.05              | -0.00±0.05          | -0.22 (-0.37 to -0.08)              |
| Relative change — %                                          | -8.32±1.68              | -0.68±1.74          | -7.64 (-12.41 to -2.87)             |
| BMI                                                          |                         |                     |                                     |
| Absolute change                                              | -1.39±0.31              | 0.19±0.33           | -1.58 (-2.47 to -0.69)              |
| Relative change — %                                          | -4.29±0.88              | 0.35±0.91           | -4.64 (-7.14 to -2.14)              |
| BMI as percentage of the 95th percentile — percentage points | -5.47±1.22              | 0.77±1.27           | -6.24 (-9.70 to -2.79)              |
| Body weight                                                  |                         |                     |                                     |
| Absolute change — kg                                         | -2.26±0.94              | 2.25±0.98           | -4.50 (-7.17 to -1.84)              |
| Relative change — %                                          | -2.65±0.93              | 2.37±0.95           | -5.01 (-7.63 to -2.39)              |
| Waist circumference — cm                                     | -4.35±0.85              | -1.42±0.88          | -2.93 (-5.24 to -0.63)              |

# SEMAGLUTIDE

- Può essere utilizzata dall'età di 12 anni
- Posologia: 0,25-2,4 mg alla settimana SC
- Efficace anche per il trattamento del Diabete mellito tipo 2
- Effetto sul calo ponderale si aggira intorno 10-15% peso corporeo iniziale
- Effetti collaterali di classe dei GLP1-RA
  - Gastro-intestinali: nausea, vomito, diarrea e stipsi (controindicata nell'ileo paralitico)
  - Controindicata nel K midollare tiroide o nella MEN-2
  - Controindicata in caso di anamnesi positiva per pancreatite acuta
  - Rischio raro di patologia oculare invalidante (NAION)



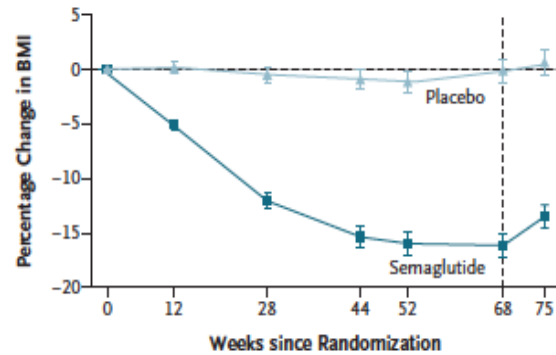
# SEMAGLUTIDE

**Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.\***

| Characteristic                             | Semaglutide<br>(N = 134) | Placebo<br>(N = 67) | Total<br>(N = 201) |
|--------------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|
| Sex — no. (%)                              |                          |                     |                    |
| Male                                       | 50 (37)                  | 26 (39)             | 76 (38)            |
| Female                                     | 84 (63)                  | 41 (61)             | 125 (62)           |
| Age — yr                                   | 15.5±1.5                 | 15.3±1.6            | 15.4±1.6           |
| Age group — no. (%)                        |                          |                     |                    |
| 12 to <15                                  | 47 (35)                  | 25 (37)             | 72 (36)            |
| 15 to <18                                  | 87 (65)                  | 42 (63)             | 129 (64)           |
| Race — no. (%)†                            |                          |                     |                    |
| Asian                                      | 3 (2)                    | 1 (1)               | 4 (2)              |
| Black                                      | 11 (8)                   | 5 (7)               | 16 (8)             |
| White                                      | 104 (78)                 | 55 (82)             | 159 (79)           |
| Other                                      | 16 (12)                  | 6 (9)               | 22 (11)            |
| Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)† | 14 (10)                  | 8 (12)              | 22 (11)            |
| Tanner stage — no. (%)‡                    |                          |                     |                    |
| 2                                          | 3 (2)                    | 5 (7)               | 8 (4)              |
| 3                                          | 11 (8)                   | 3 (4)               | 14 (7)             |
| 4                                          | 40 (30)                  | 14 (21)             | 54 (27)            |
| 5                                          | 80 (60)                  | 45 (67)             | 125 (62)           |
| Height — cm                                | 170.1±9.4                | 168.8±10.6          | 169.7±9.8          |
| Body weight — kg                           | 109.9±25.2               | 102.6±22.3          | 107.5±24.5         |
| BMI§                                       |                          |                     |                    |
| Mean                                       | 37.7±6.7                 | 35.7±5.4            | 37.0±6.4           |
| Percentage of 95th percentile              | 133.8±22.7               | 127.8±17.6          | 131.8±21.2         |
| Standard-deviation score                   | 3.39±0.92                | 3.15±0.71           | 3.31±0.86          |
| Waist circumference — cm                   | 111.9±16.9               | 107.3±13.4          | 110.4±16.0         |

# SEMAGLUTIDE

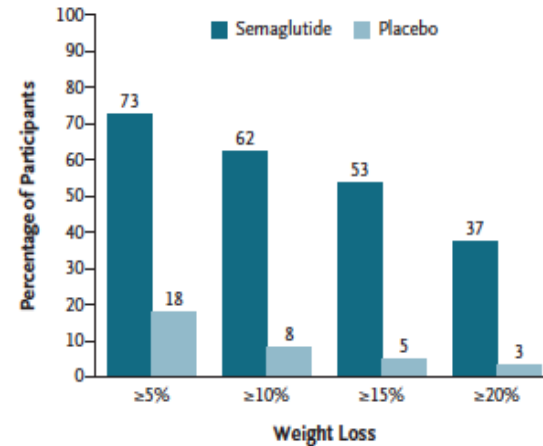
**A** Change in BMI from Baseline



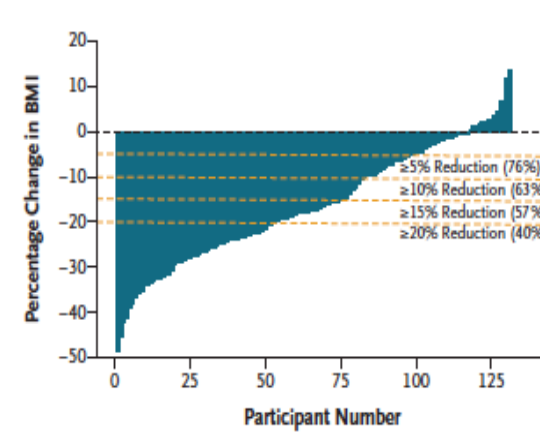
No. of Participants

|             |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Placebo     | 67  | 56  | 63  | 61  | 62  | 62  | 61  |
| Semaglutide | 134 | 119 | 131 | 130 | 131 | 131 | 128 |

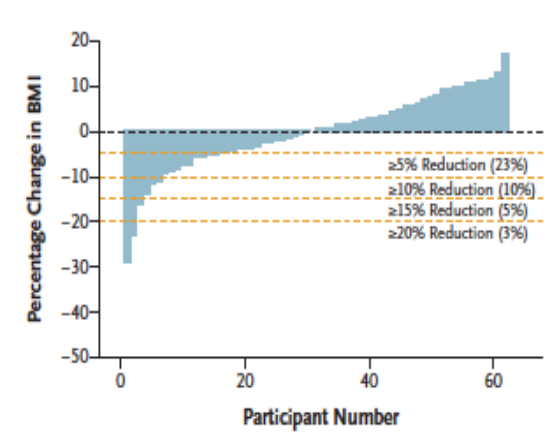
**B** Weight-Loss Thresholds at Week 68



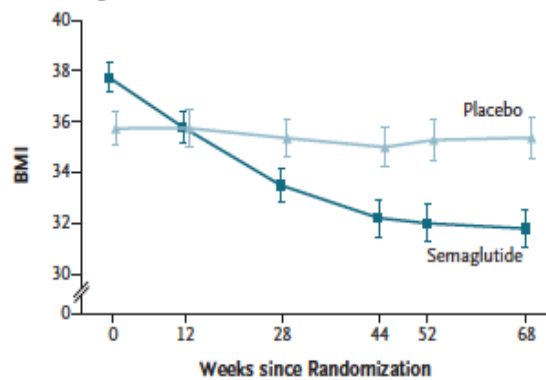
**C** Change in BMI at Week 68 in the Semaglutide Group



**D** Change in BMI at Week 68 in the Placebo Group



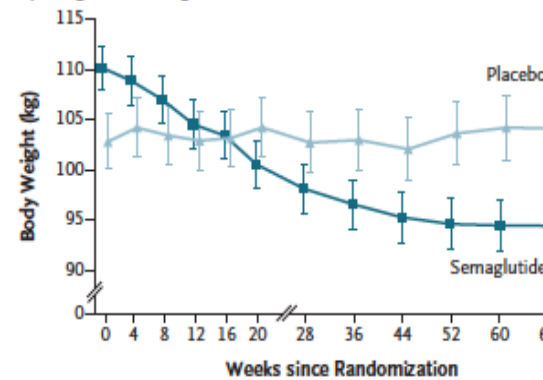
**E** BMI According to Weeks since Randomization



No. of Participants

|             |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Placebo     | 67  | 56  | 63  | 61  | 62  | 62  |
| Semaglutide | 134 | 119 | 131 | 130 | 131 | 131 |

**F** Body Weight According to Weeks since Randomization



No. of Participants

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Placebo     | 67  | 62  | 63  | 59  | 66  | 64  | 64  | 63  | 61  | 64  | 63  | 62  |
| Semaglutide | 134 | 122 | 127 | 121 | 132 | 128 | 133 | 131 | 131 | 131 | 131 | 131 |

**Table 2.** End Points at Week 68 (Treatment Policy Estimand).<sup>a</sup>

| End Point                                                                       | Semaglutide (N = 134) | Placebo (N = 67) | Difference, Semaglutide vs. Placebo (95% CI) <sup>†</sup> | P Value |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------------------------------------|---------|
| <b>Primary end point</b>                                                        |                       |                  |                                                           |         |
| Change in BMI — %                                                               | −16.1                 | 0.6              | −16.7 (−20.3 to −13.2)                                    | <0.001  |
| <b>Secondary confirmatory end point</b>                                         |                       |                  |                                                           |         |
| ≥5% reduction in body weight — no. of participants/total no. (%) <sup>‡</sup>   | 95/131 (73)           | 11/62 (18)       | 14.0 (6.3 to 31.0)                                        | <0.001  |
| <b>Secondary supportive end points</b>                                          |                       |                  |                                                           |         |
| Change in BMI                                                                   | −5.8                  | 0.1              | −6.0 (−7.3 to −4.6)                                       |         |
| Change in BMI as percentage of 95th percentile — percentage points <sup>§</sup> | −24.6                 | −4.2             | −20.4 (−25.0 to −15.8)                                    |         |
| Change in BMI standard-deviation score <sup>¶</sup>                             | −1.1                  | −0.1             | −1.0 (−1.3 to −0.8)                                       |         |
| BMI reduction of ≥5% — no. of participants/total no. (%) <sup>‡</sup>           | 99/131 (76)           | 14/62 (23)       | 13.8 (6.3 to 30.0)                                        |         |
| <b>Change in body weight</b>                                                    |                       |                  |                                                           |         |
| Absolute change — kg                                                            | −15.3                 | 2.4              | −17.7 (−21.8 to −13.7)                                    |         |
| Relative change — %                                                             | −14.7                 | 2.7              | −17.4 (−21.1 to −13.7)                                    |         |
| <b>Reduction in body weight — no. of participants/total no. (%)<sup>‡</sup></b> |                       |                  |                                                           |         |
| ≥10% reduction                                                                  | 81/131 (62)           | 5/62 (8)         | 23.0 (8.3 to 63.7)                                        |         |
| ≥15% reduction                                                                  | 70/131 (53)           | 3/62 (5)         | 25.8 (7.6 to 88.0)                                        |         |
| ≥20% reduction                                                                  | 49/131 (37)           | 2/62 (3)         | 20.0 (4.6 to 86.3)                                        |         |
| Change in waist circumference — cm                                              | −12.7                 | −0.6             | −12.1 (−15.6 to −8.7)                                     |         |

# TIRZEPATIDE

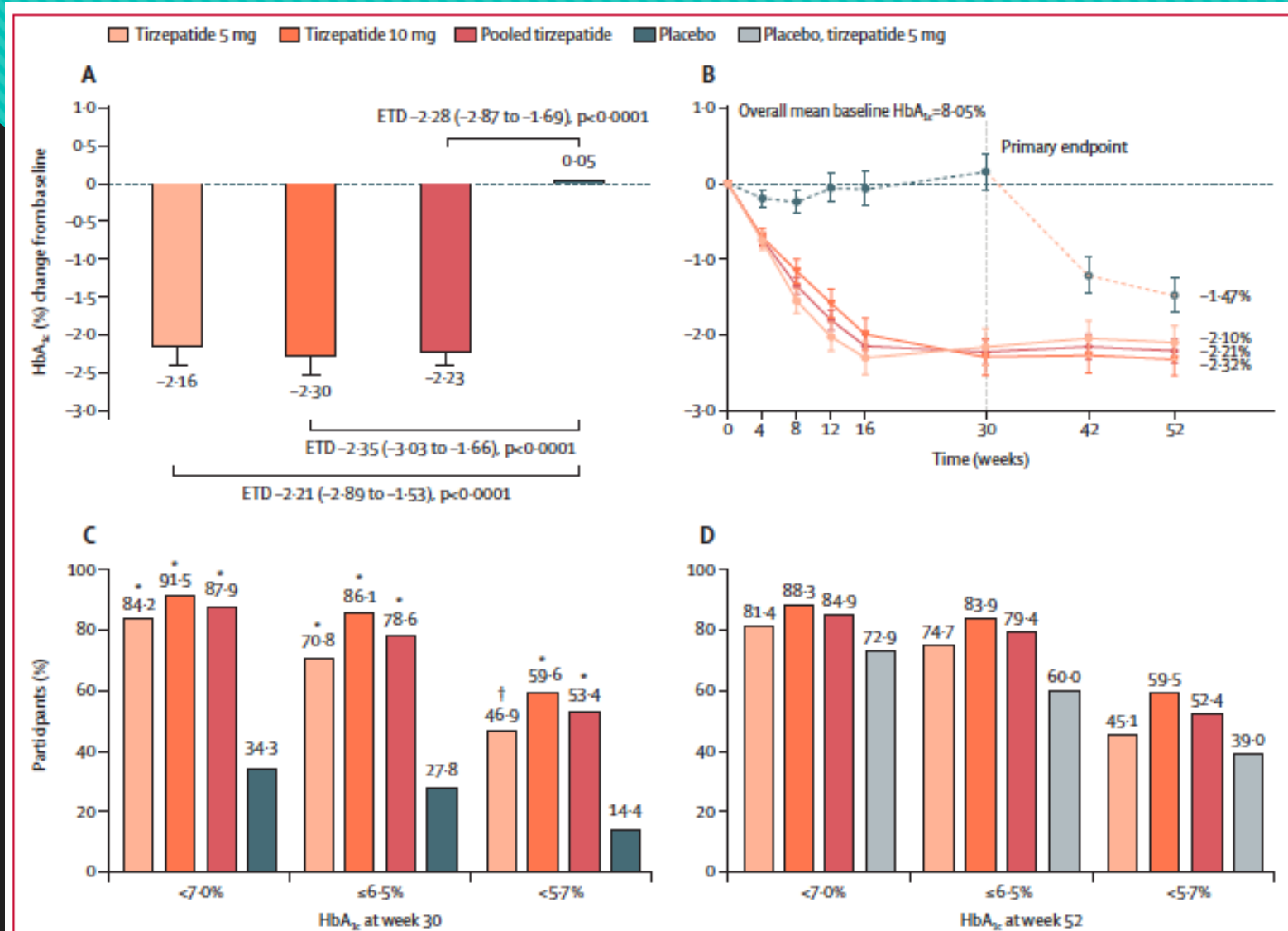
- Può essere utilizzata dall'età di 18 anni
- Recentemente pubblicati i risultati dello studio SURPASS-PEDS in pazienti con DM2 giovanile
- In corso studio ad hoc su pazienti di età compresa tra i 12 ed i 17 anni → SURMOUNT-ADOLESCENTS-2
- Posologia: 2,5-15 mg alla settimana SC
- Efficace anche per il trattamento del Diabete mellito tipo 2
- Effetto sul calo ponderale si aggira intorno 15-20% peso corporeo iniziale
- Effetti collaterali di classe dei GLP1-RA
  - Gastro-intestinali: nausea, vomito, diarrea e stipsi (controindicata nell'ileo paralitico)
  - Controindicata nel K midollare tiroide o nella MEN-2
  - Controindicata in caso di anamnesi positiva per pancreatite acuta
  - Rischio raro di patologia oculare invalidante (NAION)

# TIRZEPATIDE

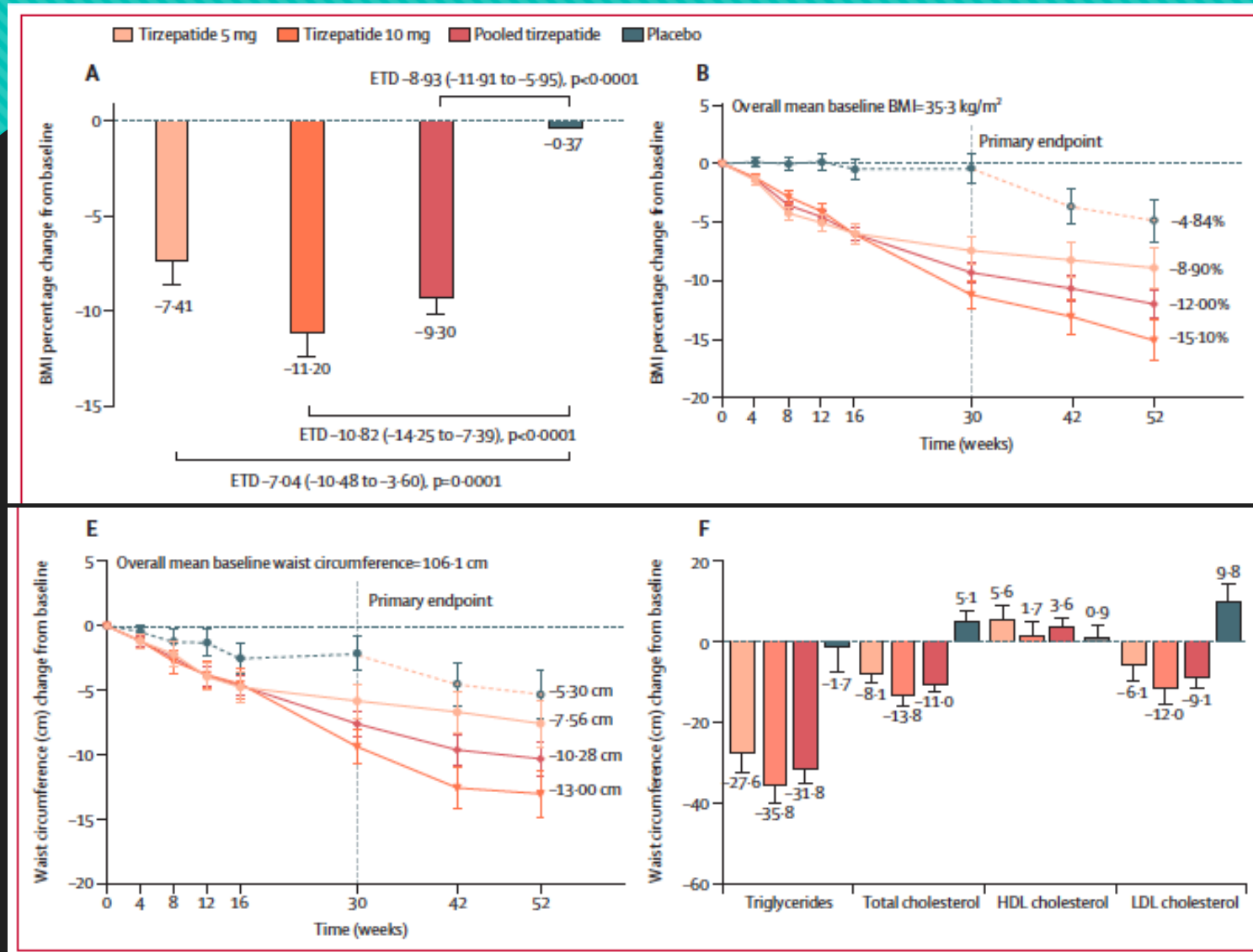
|                                 | Placebo<br>(n=34) | Tirzepatide 5 mg<br>(n=32) | Tirzepatide 10 mg<br>(n=33) | Pooled tirzepatide<br>(n=65) | Total<br>(n=99) |
|---------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------|
| Age, years                      | 14.6 (1.8)        | 15.0 (1.9)                 | 14.6 (1.8)                  | 14.8 (1.9)                   | 14.7 (1.8)      |
| Age category                    |                   |                            |                             |                              |                 |
| ≥10 to <14 years                | 16 (47%)          | 13 (41%)                   | 15 (45%)                    | 28 (43%)                     | 44 (44%)        |
| ≥15 to <18 years                | 18 (53%)          | 19 (59%)                   | 18 (55%)                    | 37 (57%)                     | 55 (56%)        |
| Duration of diabetes, years     | 2.7 (2.3)         | 2.5 (1.6)                  | 1.9 (1.3)                   | 2.2 (1.5)                    | 2.4 (1.8)       |
| Sex                             |                   |                            |                             |                              |                 |
| Female                          | 21 (62%)          | 21 (66%)                   | 18 (55%)                    | 39 (60%)                     | 60 (61%)        |
| Male                            | 13 (38%)          | 11 (34%)                   | 15 (45%)                    | 26 (40%)                     | 39 (39%)        |
| HbA <sub>1c</sub> concentration |                   |                            |                             |                              |                 |
| %                               | 8.02 (1.30)       | 8.22 (1.17)                | 7.89 (1.22)                 | 8.05 (1.20)                  | 8.04 (1.23)     |
| mmol/mol                        | 64.2 (14.2)       | 66.3 (12.8)                | 62.8 (13.4)                 | 64.5 (13.1)                  | 64.4 (13.4)     |
| FSG concentration               |                   |                            |                             |                              |                 |
| mg/dL                           | 156.1 (77.8)      | 147.8 (52.3)               | 151.6 (68.3)                | 149.8 (60.9)                 | 152.0 (66.9)    |
| mmol/L                          | 8.66 (4.3)        | 8.20 (2.9)                 | 8.42 (3.8)                  | 8.32 (3.4)                   | 8.44 (3.7)      |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>          | 34.7 (7.7)        | 33.9 (7.2)                 | 37.7 (8.4)                  | 35.8 (8.0)                   | 35.4 (7.9)      |
| BMI percentile                  | 98.0 (3.4)        | 98.3 (3.0)                 | 99.3 (1.3)                  | 98.8 (2.3)                   | 98.6 (2.8)      |

Hannon, Tamara S., et al. "Efficacy and safety of tirzepatide in children and adolescents with type 2 diabetes (SURPASS-PEDS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The Lancet* (2025).

# TIRZEPATIDE



# TIRZEPATIDE





# TIRZEPATIDE

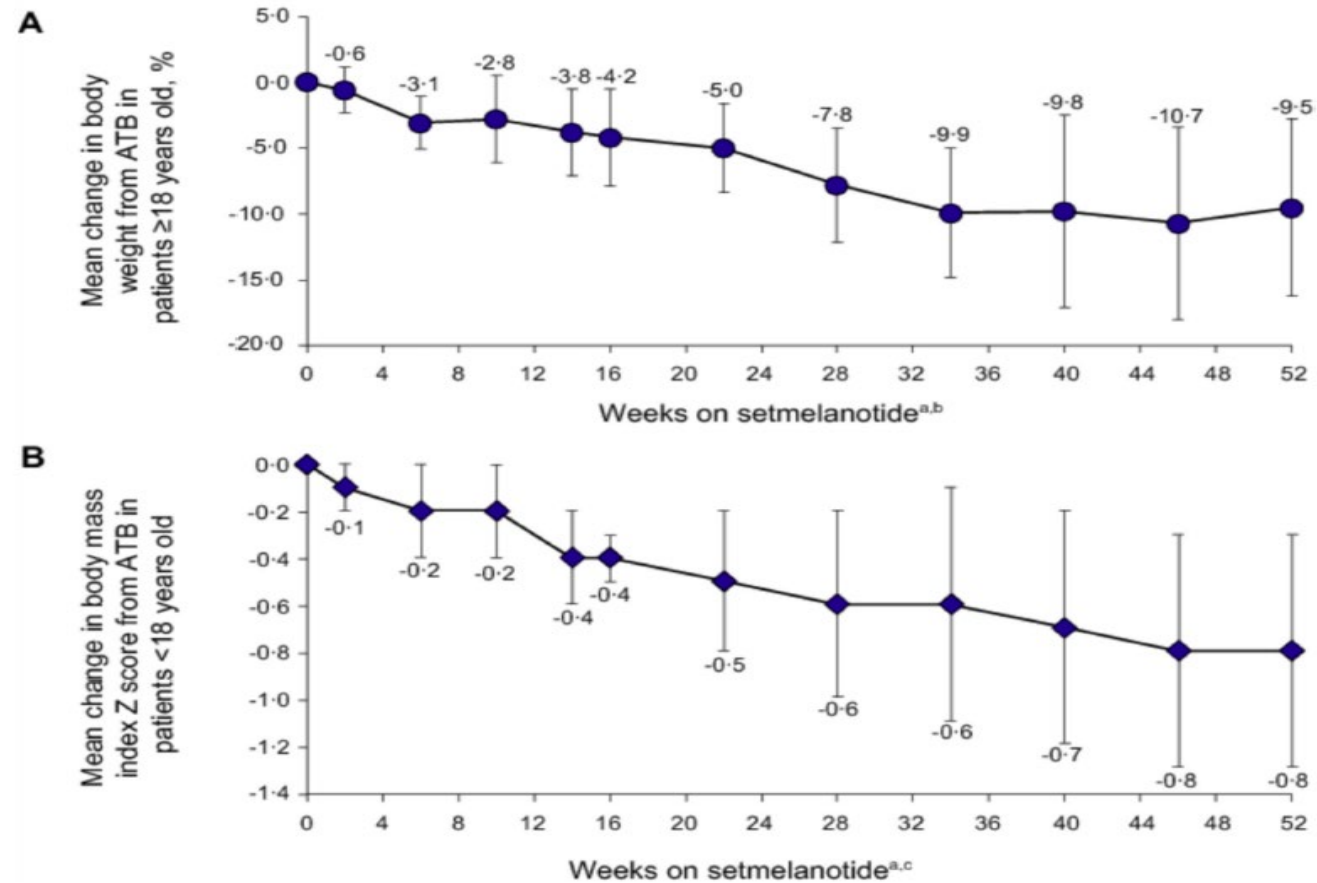
|                                                                                | Placebo<br>(n=34) | Tirzepatide<br>5 mg<br>(n=32) | Tirzepatide<br>10 mg<br>(n=33) | Pooled<br>tirzepatide<br>(n=65) |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Adverse events</b>                                                          |                   |                               |                                |                                 |
| Any adverse event                                                              | 15 (44%)          | 21 (66%)                      | 23 (70%)                       | 44 (68%)                        |
| Serious adverse events                                                         | 1 (3%)            | 1 (3%)                        | 1 (3%)                         | 2 (3%)                          |
| Adverse events causing treatment discontinuation*                              | 0                 | 2 (6%)                        | 0                              | 2 (3%)                          |
| Adverse events occurring in at least 5% of participants in any treatment group |                   |                               |                                |                                 |
| Diarrhoea                                                                      | 2 (6%)            | 8 (25%)                       | 8 (24%)                        | 16 (25%)                        |
| Nausea                                                                         | 3 (9%)            | 7 (22%)                       | 6 (18%)                        | 13 (20%)                        |
| Vomiting                                                                       | 1 (3%)            | 5 (16%)                       | 4 (12%)                        | 9 (14%)                         |
| Abdominal pain upper                                                           | 3 (9%)            | 2 (6%)                        | 4 (12%)                        | 6 (9%)                          |
| Abdominal pain                                                                 | 1 (3%)            | 5 (16%)                       | 1 (3%)                         | 6 (9%)                          |
| Dyspepsia                                                                      | 0                 | 2 (6%)                        | 4 (12%)                        | 6 (9%)                          |
| Headache                                                                       | 1 (3%)            | 2 (6%)                        | 3 (9%)                         | 5 (8%)                          |
| Oropharyngeal pain                                                             | 2 (6%)            | 3 (9%)                        | 1 (3%)                         | 4 (6%)                          |
| Cough                                                                          | 1 (3%)            | 3 (9%)                        | 1 (3%)                         | 4 (6%)                          |
| Hyperglycaemia                                                                 | 5 (15%)           | 0                             | 0                              | 0                               |
| Nasopharyngitis                                                                | 2 (6%)            | 1 (3%)                        | 2 (6%)                         | 3 (5%)                          |
| Decreased appetite                                                             | 0                 | 0                             | 4 (12%)                        | 4 (6%)                          |
| Anxiety                                                                        | 0                 | 1 (3%)                        | 2 (6%)                         | 3 (5%)                          |
| Gastroenteritis                                                                | 2 (6%)            | 0                             | 0                              | 0                               |
| Injection site reaction                                                        | 0                 | 0                             | 2 (6%)                         | 2 (3%)                          |
| Tonsillitis                                                                    | 0                 | 2 (6%)                        | 0                              | 2 (3%)                          |

# SETMELANOTIDE

- Può essere utilizzata dall'età di 6 anni in pazienti affetti da obesità monogenica per:
  - Deficit POMC
  - Mutazione MC4R
  - Deficit PCSK-1
  - Sindrome di Bardet-Biedl (eterogeneità genetica) e sindrome di Alstrom (gene ALMS1)
- Posologia: 1-3 mg al giorno SC
- Effetto sul calo ponderale si aggira intorno 12-25% peso corporeo iniziale
- Effetti collaterali
  - gastro-intestinali (nausea, vomito)
  - Iperpigmentazione cutanea
  - Priapismo (uomo), disfunzione sessuale (donna)
  - Depressione, ideazione suicidaria

# SETMELANOTIDE

SINDROME DI BARDET-BIEDL

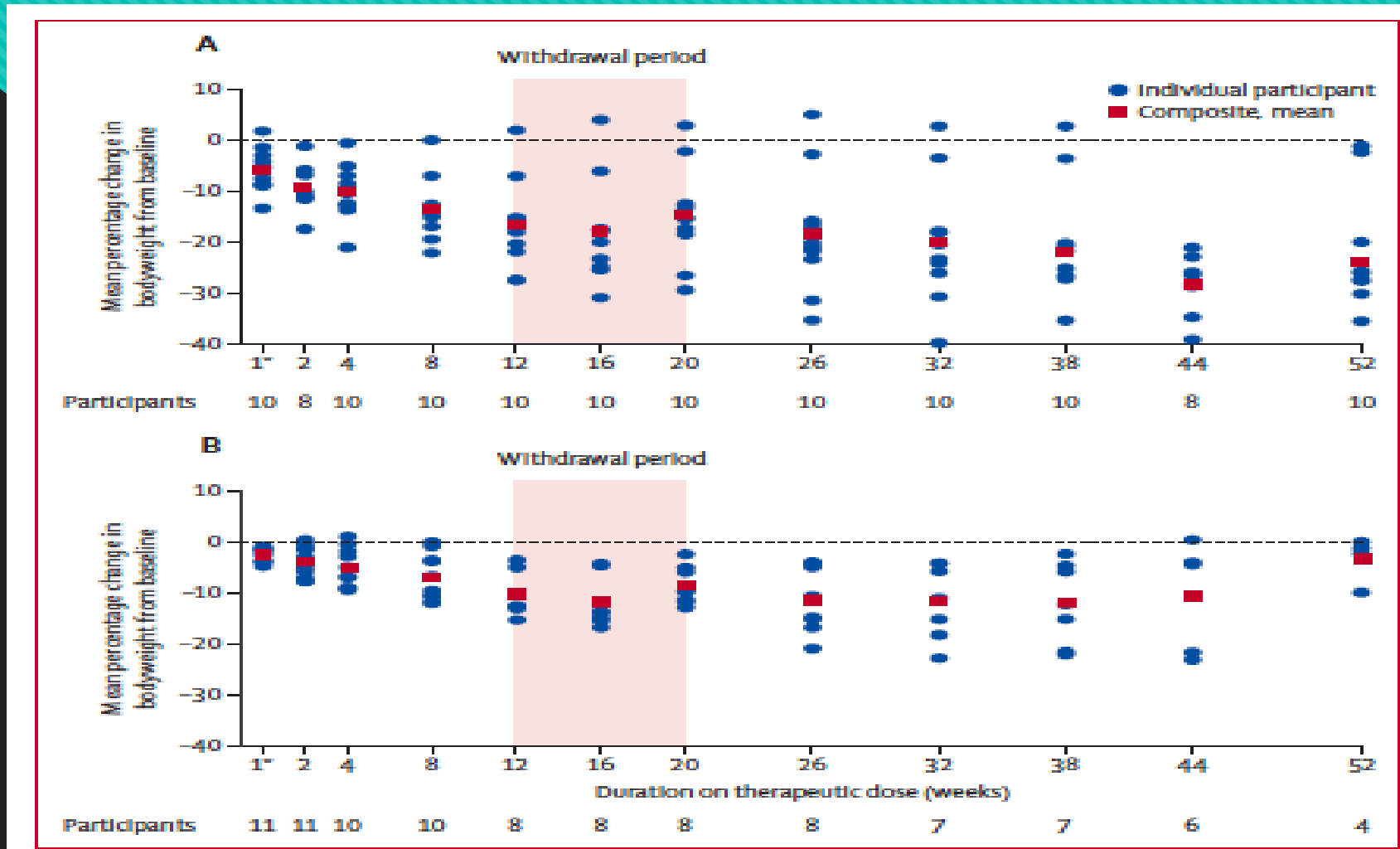


SINDROME DI ALSTROM

# SETMELANOTIDE

MUTAZIONE MC4R

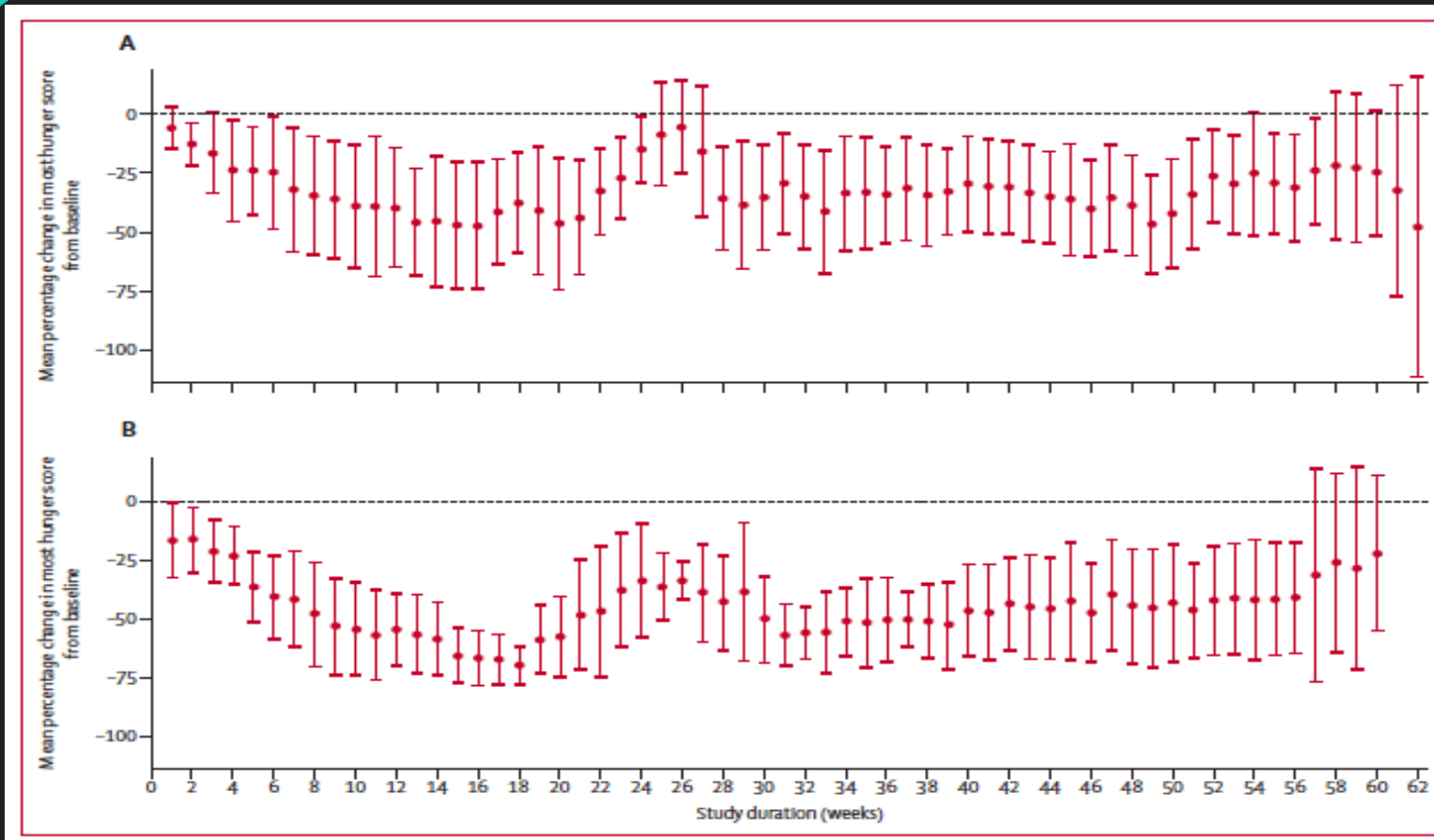
MUTAZIONE LEPR



# SETMELANOTIDE

MUTAZIONE MC4R

MUTAZIONE LEPR



# LE CRITICITÀ DELL'ETÀ GIOVANILE RISPETTO ALL'ETÀ ADULTA

- **EFFETTI COLLATERALI:** oltre agli effetti collaterali classici, in età adolescenziale (ed ancora di più in età infantile) bisogna stare particolarmente attenti ad eventuali effetti negativi sulla crescita, sullo sviluppo puberale e sullo stato psicologico del paziente
  - Valutare sempre densità ossea, altezza, stadio puberale e funzione sessuale
  - Valutare stato psicologico e comparsa di disturbi del comportamento alimentare
- **MAGGIORE NECESSITÀ DI SUPPORTO PSICOLOGICO E FAMILIARE**
  - Necessità spesso di un follow-up intensivo con incontri a breve termine per monitorare eventuali effetti collaterali, cali ponderali troppo rapidi con perdita della massa magra ed alterazioni della densità ossea e per mantenere elevata la motivazione del paziente
- **NECESSITÀ IMPRESCINDIBILE DI UN INTERVENTO MULTIDISCIPLINARE CON COINVOLGIMENTO PRIMARIO DEL PEDIATRA**
  - Spesso la terapia è ciclica o necessita di relativamente frequenti modifiche della posologia
  - Si può/deve valutare embricazione con chirurgia bariatrica/metabolica in caso di fallimento



# LE CRITICITÀ DELL'ETÀ GIOVANILE RISPETTO ALL'ETÀ ADULTA

## ○ LA TERAPIA HA OBIETTIVI PARZIALMENTE DIFFERENTI

- Arrestare l'incremento di peso più che favorire un calo ponderale drastico, considerando la contemporanea necessità di favorire un accrescimento ed uno sviluppo puberale/sexuale regolari
- Aiutare ad instaurare abitudini di vita sane sia per quanto concerne l'attività fisica (maggiore mobilità in caso di calo ponderale) che dal punto di vista alimentare (riduzione della fame, dell'iperfagia e dei binge)
- Prevenire le complicanze sia metaboliche che « meccaniche »
- Migliorare l'autostima e quindi il benessere psicologico del paziente

# RESEARCH GAPS

## ○ DURATA DELLA TERAPIA

- Terapia « per tutta la vita »?
- Terapia ciclica? (tutti gli studi mostrano importante e precoce ripresa ponderale dopo sospensione dei farmaci)

## ○ SITUAZIONI (età, stato psicologico, contesto familiare) IN CUI LA TERAPIA FARMACOLOGICA PUÒ ESSERE PIÙ EFFICACE?

- Mancanza di studi che ci indicano FdR predittivi di scarsa efficacia dei trattamenti

## ○ OBIETTIVI CON MAGGIORE IMPATTO SULLA SALUTE

- Meglio favorire il calo ponderale o la modifica della composizione corporea?
- Meglio favorire il calo ponderale anche a discapito dell'accrescimento?

## ○ EFFETTI A LUNGO TERMINE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

- Effetti collaterali
- Malassorbimento di micronutrienti e conseguenziali possibili sequele a lungo termine in caso di carenze

# TAKE HOME MESSAGES

- **LA TERAPIA FARMACOLOGICA E' UNA POSSIBILE OPZIONE TERAPEUTICA NEL PAZIENTE IN ETÀ GIOVANILE** (almeno dai 12 anni in su) **NEL CONTESTO DI UNA PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE**
- **POCHI DATI DISPONIBILI NELL'ETÀ INFANTILE (tra i 6 ed i 12 anni):** spesso i dati derivano da case report o case series in forme di obesità monogenica
- **POCHI DATI SUI LORO POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI A LUNGO TERMINE**
- **POCHI DATI SUGLI EFFETTI BENEFICI DAL PUNTO DI VISTA DEGLI EVENTI CARDIOVASCOLARI E DELLA MORTALITÀ** (quindi sulla parte del treat to benefit oltre che sul treat to target)
- **INCERTEZZE SULLA OTTIMALE DURATA DELLA TERAPIA** (cronica? ciclica?)

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE

