

LA TERAPIA DELL'OBESITÀ E DELLE ALTERAZIONI METABOLICHE

Claudio Di Veroli
Docente di Nefrologia
Centro dell'Ipertensione Arteriosa e delle Malattie Renali
"Sapienza" - Università di Roma

ABSTRACT

Nonostante i significativi progressi terapeutici degli ultimi anni, la malattia cardiovascolare resta la causa di morte con più alta incidenza. I trattamenti più moderni, pur avendo il senso olistico della terapia cardiovascolare, sono rivolti ai singoli fattori di rischio e non propongono un approccio terapeutico globale monofarmacologico della malattia cardiometabolica e cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori CB-1 potrebbe rappresentare un nuovo interessante approccio per ridurre con un solo farmaco più fattori di rischio (tra cui l'eccesso ponderale, la dislipidemia aterogena e la resistenza insulinica) oppure, nei casi più resistenti, potrebbe permettere di utilizzare a dosi inferiori delle usuali le sostanze specifiche per i singoli fattori di rischio cardiovascolare.

PAROLE CHIAVE: Obesità, sovrappeso, sindrome metabolica, dislipidemia diabete mellito, ipertensione arteriosa, rimonabant.

INTRODUZIONE

L'obesità, in particolare quella localizzata a livello addominale (1), chiamata anche centrale o androide, è una delle principali componenti della sindrome metabolica, oltre a costituire un problema estetico e di salute pubblica. Questa obesità rappresenta un processo patologico con conseguenze emodinamiche e metaboliche particolarmente gravi, quali ad esempio sviluppi di intolleranza al glucosio, di diabete di tipo 2, d'ipertensione arteriosa e di cardiopatia coronarica (2).

LA VALUTAZIONE DELL'ECCESSO DI PESO

La valutazione dei soggetti con eccesso di peso prevede lo studio anamnestico, l'esame obiettivo internistico e il rilievo dei dati antropometrici (altezza, peso, indice di massa corporea e circonferenza a livello della vita) (1), possibilmente seguiti da un'ipotesi diagnostica. In particolare, bisogna valutare la relazione con la sindrome metabolica e/o con le alterazioni metaboliche ed emodinamiche, che possono risentire positivamente del decremento ponderale e/o del trattamento specifico dei fattori di rischio cardiovascolare.

LA DIETA E L'ESERCIZIO FISICO

Da tempo siamo coinvolti da diete ipocaloriche, che prevedono circa 1,600 kcal/*die* per il sesso maschile e circa 1,300 kcal/*die* per il sesso femminile. In presenza di forme morbose conclamate e/o di fattori di rischio cardiovascolare, come l'alterata tipizzazione lipidica, l'iperglicemia, l'ipertensione arteriosa, sembrerebbe in alcuni casi più realistico che una dieta venga *qualitativamente orientata*, anche se non determina un calo ponderale significativo.

Tra i più recenti studi sull'argomento, il *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH: 1997-1999), effettuato su soggetti con ipertensione lieve-moderata (n=500), senza terapia farmacologica. È stato dimostrato che le diete ricche di frutta e vegetali (fibre e minerali) riducono in modo significativo la pressione arteriosa, migliorano il metabolismo e i danni conseguenti all'aumento dei valori pressori, specie nei soggetti ipertesi e negli anziani. Con una modificazione più significativa, cioè con una dieta combinata con pochissimi grassi animali, magari se sostituiti con l'olio extravergine di oliva, potrebbe esserci un maggior effetto sui valori pressori elevati e sul metabolismo alterato.

L'esercizio fisico infine, specie di tipo dinamico, mantiene il calo ponderale, migliora sensibilmente i valori pressori alterati, i parametri metabolici alterati e rappresenta un metodo eccellente per migliorare il *fitness* cardiorespiratorio, che è un fattore predittivo indipendente di morbilità e di mortalità cardiovascolare.

La tabella 1 riporta una breve classificazione delle principali sostanze farmacologiche che riducono il peso, sottolineando l'importanza della sibutramina, dell'orlistat e del rimonabant.

IL SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI E L'ANTAGONISMO DEI RECETTORI "CB-1"

Si tratta di un *sistema neuro-modulatore* che gioca un ruolo importante in molti processi fisiologici, inclusi la regolazione dell'assunzione di cibo, l'omeostasi energetica ed il metabolismo glico-lipidico.

La modulazione farmacologica dell'attività di questo sistema è attualmente considerata la base razionale del trattamento dell'obesità e dei fattori di rischio ad essa associati (3). Una *down*-regolazione, con l'antagonismo dei recettori CB-1 del sistema endocannabinoide iperattivo, può fornire un beneficio terapeutico non solo per il calo ponderale, prevalentemente addominale, ma anche per la dislipidemia, per l'insulino-resistenza e più in generale per le alterazioni emodinamiche e metaboliche (4-5). Il farmaco attualmente in uso farmacologico è il rimonabant, che nel programma "RIO-Study", costituito da quattro braccia con un totale di oltre 6,500 soggetti esminati, è stato ampiamente valutato (6-9). Di seguito sono riportati i principali effetti che il rimonabant induce attraverso l'antagonismo dei recettori CB-1:

- Riduzione dell'eccesso ponderale dopo un anno e due anni di trattamento.
- Riduzione della circonferenza addominale dopo un anno e due anni di terapia.
- Riduzione della trigliceridemia ed aumento della colesterolemia HDL.
- Riduzione delle percentuali delle piccole e modesto incremento delle grandi LDL.
- Riduzione della leptina ed incremento dell'adiponectina dai valori basali, dopo un anno di terapia.

- Riduzione della resistenza dell'insulina (HOMA-TEST).
- Riduzione del Hb-glicata (emoglobina glicata).
- Riduzione della sindrome metabolica dopo un anno e due anni di terapia.
- Riduzione della PCR-sensibile, che è coinvolta nel processo di flogosi cronica dell'obesità.
- Riduzione dai valori di base della pressione arteriosa sistolica.

Se nonostante il trattamento dell'obesità, con l'antagonismo dei recettori CB-1, dovessero essere ancora presenti alcuni fattori di rischio cardiovascolare, è opportuno intervenire anche contemporaneamente sui singoli fattori di rischio cardiovascolare.

L'INTERVENTO SULL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Le Linee Guida dell'ipertensione arteriosa (10) ci forniscono ampiamente la logica dell'intervento sui valori pressori elevati, che nelle sue linee principali deve consistere:

- nell'intervento sull'aumento dei valori pressori, con la conoscenza del grado di ipertensione ed dell'effetto antiipertensivo con farmaci tollerati ed efficaci,
- nell'intervento sul danno d'organo, sin dalle sue fasi pre-cliniche: utilizzazione dei "valori aggiunti" dei farmaci antiipertensivi e trattamento specifico delle patologie concomitanti,
- nell'intervento per evitare gli effetti metabolici, idro-elettrolitici e collaterali: limitazione degli effetti a tipologia negativa, favorendo quelli a tipologia positiva.

Le stesse Linee Guida ci ricordano anche le classi farmacologiche e le associazioni che, sulla base di *trial* clinici, sono risultate convenienti ed ottimali (fig. 1). Le classi dei farmaci antiipertensivi sono tutte efficaci e tutte indicate come scelta terapeutica con cui iniziare e proseguire il trattamento in monoterapia e in associazione. I benefici della terapia antiipertensiva dipendono dalla riduzione della pressione *in sè*, che tutte le classi dei farmaci possiedono. Le classi dei farmaci tuttavia possono differenziarsi per alcuni peculiari effetti terapeutici, come l'effetto antiproteinurico e il rallentamento dell'insufficienza renale (valori aggiunti). I farmaci infine non possiedono lo stesso profilo di tollerabilità, che invece può variare da un paziente all'altro.

L'INTERVENTO SUL METABOLISMO LIPIDICO ALTERATO

La trigliceridemia - Aumentati livelli di trigliceridemia (>150 mg/dl) sono associati ad un incremento del rischio cardiovascolare, ma questa relazione si indebolisce in modo significativo quando si apportano correzioni statistiche per i livelli di colesterolemia LDL e di colesterolemia HDL. Se, nonostante un significativo miglioramento dello stile di vita (perdita del peso corporeo, esercizio fisico, riduzione del consumo di alcol), la trigliceridemia dovesse rimanere su valori superiori a 200

mg/dl, si può aumentare il dosaggio della statina, se il paziente effettua terapia con questa sostanza, oppure potrebbe assumere un fibrato e/o gli omega-3. Le statine sono in grado di ridurre in modo significativo la trigliceridemia con valori superiori a 250 mg/dl. La riduzione è inferiore per valori di trigliceridemia più bassi.

La colesterolemia HDL - Nei soggetti con bassi livelli di colesterolemia HDL, il rapporto CT/CT-HDL rappresenta un utile *marker* per valutare il rischio cardiovascolare, come ci ha insegnato lo studio *Framingham*. Un rapporto inferiore a 3,5 è ottimale, se è superiore a 4,5 esiste un rischio cardiovascolare aumentato. In questi casi è facile che ci sia un incremento della trigliceridemia e delle proteine *remnant* fortemente aterogene. Per tali motivi l'ADP III consiglia in questi casi un trattamento più aggressivo per ridurre la colesterolemia LDL. Alcuni *trial* clinici hanno documentato che gli eventi cardiovascolari si sono ridotti in modo significativo con il decremento della colesterolemia LDL (circa 70 mg/dl).

La colesterolemia LDL - L'analisi delle relazioni dose-risposta per le statine dimostra che l'efficacia nel ridurre la colesterolemia LDL è lineare. L'ADP III consiglia di portare la colesterolemia LDL sotto i 100 mg (circa 70 mg/dl), qualora ci sia una malattia cardiovascolare *sub-clinica* o conclamata o altri fattori di rischio.

Le statine, infine, hanno effetti definiti ancillari, come alcune azioni cardioprotettive, il miglioramento della funzione endoteliale, la stabilità di placca, la riduzione dell'infiammazione di basso livello, il controllo dell'ossidazione delle lipoproteine ed una attività antiaggregante.

L'INTERVENTO SUL METABOLISMO GLUCIDICO ALTERATO

La metformina - Tra le biguanidi, l'unica che attualmente viene utilizzata è la metformina, che possiede un'azione anti-iperglicemizzante. I principali effetti prodotti sono:

- Raramente induce ipoglicemia, né influisce sul rilascio dell'insulina,
- Riduce i livelli elevati della glicemia diminuendo la produzione epatica di glucosio (intervenendo sulla gluconeogenesi), aumenta l'azione periferica dell'insulina (muscoli e adipociti) e riduce di poco l'assorbimento del glucosio alimentare,
- Favorisce una lieve riduzione di peso nell'arco di 4-5 mesi, riduce la trigliceridemia del 20-30%, la colesterolemia LDL e, secondo alcuni Autori, nel tempo anche i valori pressori elevati.
- L'UKPDS nel 1998 ha dimostrato un decremento degli eventi microangiopatici nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con metformina.

I tiazolidinedioni - La famiglia dei tiazolidinedioni è costituita dal troglitazone (ritirato dal commercio per epatotossicità), dal rosiglitazone e dal pioglitazone. Si legano al dominio per il ligando del fattore di trascrizione nucleare PPAR-gamma, espressi anche negli adipociti, che regolano le trascrizioni di alcuni geni insulino-sensibilizzanti, con la sintesi di diverse proteine implicate nel controllo del metabolismo glicolipidico. Agiscono in prevalenza:

- Riducendo la resistenza insulinica nei tessuti periferici, per l'incremento del trasporto di glucosio nei muscoli, nell'adipocita e facilitando la differenziazione degli adipociti.
- Attivando i geni che regolano il metabolismo degli acidi grassi liberi (FFA) nei tessuti periferici.
- Riducendo la produzione epatica del glucosio e i livelli di PCR-sensibile.
- Riducendo la trigliceridemia del 10-20%, aumentando del 20% la colesterolemia HDL e riducendo del 10-12% la colesterolemia LDL (riflette anche un cambiamento delle dimensioni delle LDL, da dense a meno dense).

Gli ipoglicemizzanti – Queste sostanze possono essere così distinte:

1. I **segretagoghi** orali dell'insulina, che stimolano la secrezione dell'ormone dalle beta-cellule pancreatiche, si classificano in:
 - Solfaniluree: quelle più recenti ed efficaci sono la glibenclamide, la glipizide, la gliclazide e la glimepiride,
 - Glinidi: la repaglinide e la nateglinide.
2. L'**acarbosio**, che riduce l'assorbimento intestinale del glucosio.
3. Le **insuline** iniettabili, che si classificano secondo il tempo di azione:
 - Durata breve e rapida,
 - Durata intermedia o lenta,
 - Durata lunga o ultralenta,
 - L'insulina *glargine*, che manifesta nelle 24 ore un profilo insulinico fisiologico, non induce picchi plasmatici significativi e migliora il controllo glicometabolico.

BIBLIOGRAFIA

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the Epidemiology IDF Task Force Consensus Group. "The metabolic syndrome – a new worldwide definition". *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
2. Despres JP, "Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk". *Eur Heart J* 2006; 8: B4-B12.
3. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE, "Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease". *Nature* 2006; 444: 875-80.
4. Correia MLG, Haynes WG, "Emerging drugs for obesity". *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10: 643-60.
5. Halford JC, "Pharmacotherapy for obesity". *Appetite* 2006; 46: 6-10.
6. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, for the RIO-Europe Study Group. "Effects of cannabinoid CB1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factor in overweight patients: 1 year experience from the RIO-Europe Study". *Lancet* 2005; 365: 1389-97.

7. Despres JP, Golay A, Sjostrom L et al, for the RIO-Lipids Study Group. "Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia". *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-34.
8. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshamati HM, Devin J, Rosenstock J, for the RIO-North America Study Group. "Effects of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker. On weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients". *JAMA* 2006; 295: 761-75.
9. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, for the RIO-Diabetes Study Group. "Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study". *Lancet* 2006; 368: 1662-72.
10. "Guidelines for the Management of Arterial Hypertension – The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of ESH/ESC". *J. of Hypertension*, 2007; 25:1105-1187.

Tabella 1 – Classificazione dei farmaci utilizzati nel nostro paese per la terapia dell'eccesso di peso.

1. Il passato:

- Estratti tiroidei, all'inizio del 1900, sino agli anni '50,
- Anfetamine e farmaci similari, negli anni '50 e '60.

2. Sino a pochi mesi fa vi erano soltanto le seguenti sostanze:

- La **Sibutramina**, che è un farmaco anoressizzante, in quanto antagonizza la ricaptazione di noradrenalina, di serotonina e più debolmente della dopamina. Agisce a livello del centro ipotalamico della fame riducendo

l'appetito o aumentando il senso di sazietà, favorendo l'incremento dei livelli plasmatici di serotonina e/o di noradrenalina e/o di dopamina.

- L'**Orlistat**, che riduce l'assorbimento intestinale di grassi di circa il 30% aumentandone l'escrezione fecale (inibitore locale delle lipasi gastriche e pancreatiche). In questo modo diminuisce l'introduzione calorica.

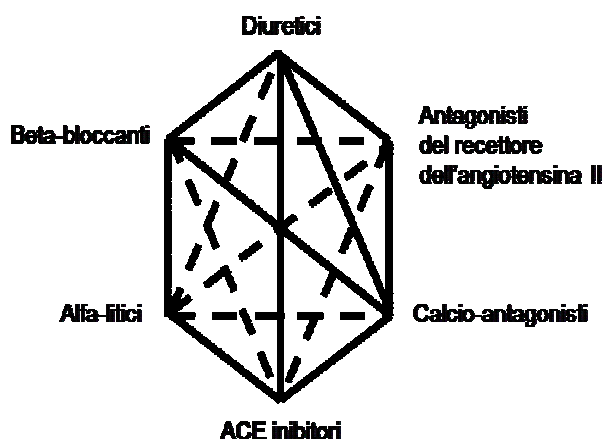
3. Recentemente è stato immesso nel mercato italiano:

- Il **Rimonabant** un antagonista dei recettori degli endocannabinoidi CB-1. La sua pluri-azione è documentata ampiamente da alcuni studi, tra cui il RIO-Study (6-9).

4. Possiamo anche ricordare:

- Alcune piante medicinali e i supplementi dietetici,
- La chirurgia bariatrica.

Figura 1 - Le classi farmacologiche dei farmaci antiipertensivi e le loro migliori associazioni, secondo le Linee Guida dell'ipertensione arteriosa del 2007 (10).



- Le possibili combinazioni tra le differenti classi di farmaci antiipertensivi.
- Le associazioni più razionali sono costituite dalle classi unite da linee continue, che presentano azioni diverse e complementari.
- I benefici di queste classi sono stati dimostrati da molti *trial* clinici di intervento.