

La terapia farmacologica dell'obesità

Uberto Pagotto¹, Diego Vanuzzo², Valentina Vicennati¹, Renato Pasquali¹

¹U.O. di Endocrinologia e Centro di Ricerca Biomedica Applicata (CRBA), Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università Alma Mater Studiorum, Bologna,

²Centro di Prevenzione Cardiovascolare, ASS 4 e Agenzia Regionale della Sanità del Friuli-Venezia Giulia, Udine

Key words:

Adipose tissue;
Cardiovascular risk;
Endocannabinoids;
Obesity; Orlistat;
Rimonabant;
Sibutramine.

Obesity is reaching epidemic proportions worldwide and it is correlated with various comorbidities, among which the most relevant are diabetes mellitus, arterial hypertension, and cardiovascular diseases. Obesity management is a modern challenge because of the rapid evolution of unfavorable lifestyles and unfortunately there are no effective treatments applicable to the large majority of obese/overweight people. The current medical attitude is to treat the complications of obesity (e.g. dyslipidemia, hypertension, diabetes, and cardiovascular diseases). However, the potential of treating obesity is enormous, bearing in mind that a volitional weight loss of 10 kg is associated with important risk factor improvement: blood pressure -10 mmHg, total cholesterol -10%, LDL cholesterol -15%, triglycerides -30%, fasting glucose -50%, HDL cholesterol +8%. Drug treatment for obesity is an evolving branch of pharmacology, burdened by severe side effects and consequences of the early drugs, withdrawn from the market, and challenged by the lack of long-term data on the effect of medications on obesity-related morbidity and mortality, first of all cardiovascular diseases. In Europe three antiobesity drugs are currently licensed: sibutramine, orlistat, and rimonabant; important trials with clinical endpoints are ongoing for sibutramine and rimonabant. While waiting for their results, it is convenient to evaluate these drugs for their effects on body weight and cardiometabolic risk factors.

Sibutramine is a centrally acting serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor that mainly increases satiety. At the level of brown adipose tissue, sibutramine can also facilitate energy expenditure by increasing thermogenesis. The long-term studies (five) documented a mean differential weight reduction of 4.45 kg for sibutramine vs placebo. Considering the principal studies, attrition rate was 43%. This drug not only reduces body weight and waist circumference, but it decreases triglycerides and uric acid as well and it increases HDL cholesterol; in diabetics it improves glycosylated hemoglobin. Sibutramine has conflicting effects on blood pressure: in some studies there was a minimal decrease, in some others a modest increase. In all the studies this drug increased pulse rate. Sibutramine is not recommended in patients with uncontrolled hypertension, or in case of history of cardio- and cerebrovascular disease.

Orlistat is a pancreatic lipase inhibitor that reduces fat absorption by partially blocking the hydrolysis of dietary triglycerides. A recent meta-analysis evaluated 22 studies lasting for at least 12 months, in obese patients with a mean body mass index of 36.7 kg/m², where orlistat was associated with hypocaloric diet or behavioral interventions: the net average weight loss was 2.89 kg (confidence interval 2.27-3.51 kg). Considering the principal studies, attrition rate ranged from 33 to 57%. Orlistat significantly decreases waist circumference, blood pressure, total and LDL cholesterol, but has no effect on HDL and triglycerides. This drug significantly reduced the incidence of diabetes only in subjects with impaired glucose tolerance. The major adverse effects with orlistat are mainly gastrointestinal (fatty and oily stool, fecal urgency, oily spotting, fecal incontinence) and attenuate over time. Orlistat should be avoided in patients with chronic malabsorption and cholestasis.

Rimonabant is a selective antagonist of cannabinoid type 1 receptor. This drug, by inhibiting the overactivation of the endocannabinoid system, produces anorectic stimuli at the central nervous level, but also has effects on the peripheral systems involved in metabolism control, such as liver, adipose tissue, skeletal muscles, endocrine pancreas, and gastrointestinal apparatus, influencing many processes partially unknown. An ample experimental program named RIO (Rimonabant In Obesity) involved about 6600 obese or overweight patients to identify the effects of rimonabant in weight loss and associated cardiometabolic abnormalities, over and beyond a caloric restriction of 600 kcal in the treatment and placebo arms. In the four double-blind RIO trials published (Rio-North America, RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-Diabetes), rimonabant 20 mg significantly ($p < 0.001$) reduced weight by 6.3-6.9 kg in the non-diabetic groups vs placebo (-1.5-1.8 kg), whereas in the diabetic subjects enrolled in RIO-Diabetes, weight loss was 5.3 vs 1.4 kg in the placebo group. Attrition rate at 1 year ranged between 40 and 50%, similar to the studies with sibutramine or orlistat. Similarly to weight loss, also waist circumference was significantly reduced by rimonabant. As for cardiometabolic parameters, rimonabant induced a significant increase in HDL cholesterol and a significant decrease in triglycerides. Even if no significant LDL reduction was achieved, the RIO-Lipids study showed a significant decrease in small dense LDL particles, more atherogenic, in rimonabant-treated subjects. Non-diabetic treated patients improved basal insulin and indirect indexes of insulin resistance, while in the RIO-Diabetes study, the only one including diabetics, glycosylated hemoglobin improved by 0.7% in the active treatment arm vs placebo. The effects on HDL cholesterol and glycosylated hemoglobin seem in a large percentage unrelated to weight loss. These effects have been confirmed by another trial,

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Uberto Pagotto

U.O. di Endocrinologia
e Centro di Ricerca
Biomedica Applicata
(CRBA)

Dipartimento di
Medicina Interna e
Gastroenterologia
Policlinico S. Orsola-
Malpighi
Università Alma Mater
Studiorum

Via Massarenti, 9
40138 Bologna

E-mail:

uberto.pagotto@unibo.it

named SERENADE, evaluating the treatment in naive diabetic patients. Rimonabant is not recommended in patients with a history of depressive disorders or suicidal ideation and with uncontrolled psychiatric illness, and is contraindicated in patients with ongoing major depression or ongoing anti-depressive treatment.

In conclusion, despite an enormous advancement in basic research to understand the pathogenetic mechanisms at the base of obesity, the pharmacological research did not reach the therapeutic opportunities available for other chronic conditions, like hypertension and dyslipidemia. However, the few molecules available for clinical practice (sibutramine, orlistat, rimonabant) have shown, when properly used, to contribute to reduce body weight and undoubtedly improve cardiometabolic risk factors. With this preamble, according to current guidelines and pharmaco-economic studies, patients who might benefit from antiobesity treatment are those with a body mass index ≥ 30 or 27-29.9 kg/m² with major obesity-related comorbidities such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, and metabolic syndrome.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 83S-93S)

Introduzione

L'obesità, in particolare quella addominale, è una malattia "cronica" ad eziologia multifattoriale. Fattori biologici (genetici, fisiologici, metabolici) e non biologici (psicosociali ed economico-culturali) intervengono in varia misura nella sua eziopatogenesi, anche se il problema essenziale è l'alterazione del bilancio energetico, con un'augmentata assunzione di energia rispetto al dispendio giornaliero¹.

L'obesità predispone gli individui a numerose comorbidità, incluso diabete mellito di tipo 2, e a patologie cardiovascolari quali ipertensione arteriosa, infarto e ictus cerebrale², inducendo pertanto un aumentato rischio cardiovascolare; tuttavia anche altre patologie quali calcolosi della cistifellea, osteoartriti, apnee ostruttive vengono ad associarsi ad uno stato di obesità, ed infine è noto che vi è un'augmentata incidenza di alcuni tipi di neoplasie nei soggetti obesi³.

La gestione dell'obesità e delle sue complicanze è una sfida moderna a causa del rapido evolversi in senso sfavorente degli stili di vita; tuttavia tale patologia rappresenta, dal punto di vista della classe medica, una sfida perdente visto il rapido incremento di popolazione sovrappeso e obesa nelle società sviluppate tra le quali va inserita anche l'Italia⁴. L'attuale atteggiamento da parte del medico è quello di trattare le complicanze correlate all'obesità (ad esempio dislipidemia, ipertensione, diabete di tipo 2 e patologie cardiovascolari). Tuttavia, tenendo a mente che una riduzione di peso corporeo di 10 kg è in grado di ridurre la pressione arteriosa di 10 mmHg, di indurre una riduzione del 10% di colesterolo totale, del 15% del colesterolo LDL, del 30% dei trigliceridi, del 50% della glicemia a digiuno, mentre provoca un incremento dell'8% del colesterolo HDL⁵, l'atteggiamento più corretto sarebbe quello di indurre un calo ponderale e una riduzione dei valori della circonferenza addominale onde evitare lo sviluppo delle suddette complicanze. Questo atto dovrebbe senz'altro precedere la comparsa delle complicanze di cui sopra e dovrebbe sempre prefigurarsi come un atto di prevenzione.

Pro e contro riguardo al trattamento farmacologico dell'obesità

È universalmente accettato che il primo passo nella terapia per il trattamento dell'obesità debba risiedere in una costante applicazione alla modificazione degli stili di vita, quali l'instaurazione di una corretta alimentazione da associarsi ad una regolare attività fisica⁶. Il problema di questo approccio terapeutico risiede essenzialmente nella prolungata durata richiesta a tali presidi. Il fallimento del paziente nell'ottemperare alle norme comportamentali e nutrizionali è molto elevato e il costante aumento epidemiologico di tale patologia sta eloquentemente a dimostrare che anche altre opzioni come i farmaci antiobesità e la chirurgia bariatrica devono essere prese in considerazione. In ciò si è sempre maggiormente supportati dall'emergere di nuove conoscenze nel campo preclinico volte a mettere in luce i meccanismi patogenetici che portano allo sviluppo e al mantenimento dell'obesità⁷. Tuttavia, a tutt'oggi, rimangono ancora molti aspetti irrisolti prima di poter arrivare ad affrontare, da un punto di vista farmacologico, con un consenso generalizzato il problema dell'obesità.

Prima di tutto va ribadito che solo da pochi anni l'obesità è percepita come una patologia con specifici determinanti genetici e non solo con fattori scatenanti di tipo sociale. Il determinismo psicosociale che ha accompagnato per anni gli studi di eziopatogenesi dell'obesità ha favorito l'approccio educativo e psicologico e non ha certamente generato terreno fertile per lo sviluppo di una farmacoterapia individualizzata.

Nonostante un numero svariato di studi abbia dimostrato che la perdita di peso si associa al miglioramento di una serie di fattori di rischio intermedi⁸ e che l'obesità è associata ad una riduzione di speranza di vita⁹, sono stati assenti fino a poco tempo fa gli studi di intervento che hanno mostrato come la perdita di peso possa ridurre il rischio di mortalità. Addirittura si è arrivati a riportare alcuni dati epidemiologici in cui il tasso di mortalità per eventi cardiovascolari si innalzava in soggetti che si erano sottoposti a trattamenti per ridurre il peso corporeo, quand'anche fossero obesi all'ori-

gine dell'osservazione¹⁰⁻¹². Questi studi osservazionali rimangono a tutt'oggi irrisolti nelle conclusioni finali, perché incapaci di discriminare tra perdita di peso intenzionale e non intenzionale. Si può infatti discutere di tali lavori se la perdita di peso registrata fosse più una conseguenza delle condizioni che portano a morte, quanto la vera causa di mortalità. Negli ultimi mesi, però, un nuovo studio frutto di un decennale lavoro svedese ha completamente sovvertito tali preliminari indicazioni che provenivano da indagini osservazionali¹³. Infatti, adottando la tecnica chirurgica bariatrica, Sjostrom et al.¹³ hanno mostrato in maniera inequivocabile che, in un larghissimo gruppo di pazienti obesi (ben 2010!) seguiti per 15 anni dopo essersi sottoposti a chirurgia bariatrica per ridurre il peso corporeo, il tasso di mortalità diminuiva drasticamente quando comparato a quello ottenuto da un pari gruppo di pazienti che ricevevano una terapia convenzionale. Simili risultati sono stati messi in luce anche da uno studio di più breve durata effettuato da un gruppo di chirurghi americani¹⁴. Tuttavia, si può ribattere che questi studi hanno documentato riduzioni importanti di peso corporeo che non sono ottenibili con alcuno dei farmaci attualmente a disposizione per fronteggiare il problema dell'obesità.

È evidente che la mancanza di studi longitudinali di efficacia di farmaci ad azione antiobesità sulla mortalità ostacola anche lo sviluppo di strategie industriali per la messa a punto di farmaci antiobesità, perché in assenza di tali studi la rimborsabilità non è sempre assicurata dalle agenzie regolatorie.

Inoltre, lo sviluppo di una diffusa farmaceutica per contrastare l'obesità è ostacolata dalla generalizzazione attuata nei confronti della fenotipizzazione del paziente obeso. I trial più importanti dei tre farmaci attualmente in commercio per fronteggiare l'obesità non hanno mai cercato di correlare la responsività dei pazienti con biomarcatori genetici o circolanti, e hanno così diluito l'effetto altamente responsivo in sottogruppi di pazienti con un effetto di moderata o scarsa responsività, documentato nella vasta e disomogenea popolazione di pazienti obesi reclutati negli studi.

Pertanto, le maggiori sfide che i futuri studi clinici con farmaci antiobesità dovranno affrontare, oltre che indirizzarsi alla questione riguardo agli eventi cardiovascolari e la mortalità dovranno, a nostro parere, ispirarsi alla ricerca della geno-fenotipizzazione dei soggetti da trattare.

La durata del trattamento farmacologico per l'obesità costituisce un'altra importante sfida per gli studi a venire. È opinione clinica diffusa che la difficoltà, nel trattamento dell'obesità, risieda non solo nel fornire elementi convincenti al paziente inerenti ai benefici del calo ponderale, ma soprattutto, una volta raggiunto l'obiettivo minimo, nel persuadere il soggetto a mantenere stabile la riduzione di peso ottenuta. Questo obiettivo è molto difficile e sembra indipendente dal tipo di terapia farmacologica attuata. L'associazione della terapia farmacologica ad una modificazione dello stile di vita

(terapia nutrizionale ed esercizio fisico) è stata dimostrata essere inizialmente più efficace rispetto alla sola terapia dietetica nel breve termine, ma esistono pochi dati al momento per valutarne l'impatto a lungo termine¹⁵. È noto da tutti gli studi in cui sia stato impiegato un farmaco per l'obesità che il peso è usualmente recuperato quando il farmaco venga sospeso o qualora il paziente recuperi le pregresse cattive abitudini alimentari e comportamentali. Questi dati rafforzano il concetto che nei pazienti, i quali dimostrino un miglioramento dei fattori di rischio cardiometabolico associati, il trattamento farmacologico dovrebbe essere a lungo termine, tuttavia la massima durata degli studi con farmaci antiobesità non supera il periodo di 4 anni¹⁵. Questo è il motivo per cui grande attesa è riversata nella pubblicazione di due studi clinici controllati di grandi dimensioni (megatrial): il trial SCOUT, nel quale circa 9000 pazienti obesi e sovrappeso a rischio cardiovascolare sono stati trattati per 5 anni con sibutramina¹⁶, e lo studio CRESCENDO, il più ampio studio sinora impostato, con lo scopo di valutare l'effetto del rimonabant sull'incidenza di infarto miocardico, ictus e morti cardiovascolari in 17 000 soggetti con obesità addominale¹⁷.

Infine, un ulteriore problema dato dagli studi attuali con farmaci per il trattamento dell'obesità è dato dai tassi di abbandono dello studio, che possono raggiungere anche il 50%. La possibile mancata risposta del paziente ma anche gli effetti indesiderati sono responsabili di queste poco incoraggianti premesse alla sperimentazione di farmaci antiobesità.

Storia della terapia farmacologica per l'obesità: tante ombre, poche luci

La storia farmacologica del trattamento dell'obesità è costellata da una serie di fallimenti spesso drammatici. Alla fine dell'800 estratti tiroidei venivano comunemente prescritti; tuttavia l'ipertiroidismo era una costante sequela, molte preparazioni galeniche e prodotti da banco a base di iodio o di derivati tiroidei sono ancora in commercio al giorno d'oggi. L'uso di tali prodotti deve essere assolutamente stigmatizzato dalla classe medica. Negli anni '30 l'impiego del dinitrofenolo venne proposto per trattare l'obesità, anche in questo caso la comparsa di neuropatia e cataratta ne fece ben presto bandire l'impiego. Dal 1937 in poi l'amfetamina è stata largamente impiegata per ridurre il peso corporeo, tuttavia alla luce dei problemi di dipendenza dal farmaco le autorità regolatorie ne hanno vietato l'uso. Fu, tuttavia, il ritiro dal commercio nel 1997 della fenfluramina/fentermina a causa degli effetti collaterali quali valvulopatie cardiache e ipertensione polmonare a provocare un sempre maggiore sconcerto riguardo alla terapia farmacologica per l'obesità¹⁸. Tuttavia, la ricerca non si è fermata e ha prodotto tre interessanti farmaci utilizzabili, che prenderemo in considerazione (sibutramina, orlistat e rimonabant) e altri sono ancora

in studio¹⁹⁻²¹. È interessante sottolineare come l'Agenda Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali (EMA) abbia suggerito, per i farmaci antiobesità, un obiettivo minimo di una perdita di peso del 10% dal basale²².

L'attuale terapia farmacologica per l'obesità

Allo stato attuale nel mercato europeo tre sono i farmaci approvati per l'obesità: sibutramina, orlistat e rimobant.

Sibutramina

Tale farmaco agisce a livello del sistema nervoso centrale inibendo la ricaptazione della serotonina e noradrenalina ed aumentando, di conseguenza, il senso di sazietà. Tuttavia, a livello del tessuto adiposo bruno, la sibutramina è in grado di facilitare il dispendio energetico per incremento della termogenesi^{23,24}.

STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) rappresenta il primo largo studio pubblicato in cui è stata utilizzata sibutramina in un vasto gruppo di pazienti obesi (605 soggetti con indice di massa corporea tra 30 e 45 kg/m²)²⁵. L'obiettivo primario di tale studio era quello di verificare l'efficacia di sibutramina nel mantenere la perdita di peso ottenuta dopo 6 mesi di terapia comportamentale (dieta ed esercizio fisico) associata a sibutramina. Infatti, dopo tale periodo in aperto, i soggetti obesi nei quali si era riscontrata una perdita di peso significativa venivano randomizzati in un gruppo che continuava il trattamento con sibutramina e in un gruppo trattato con placebo per la durata di 1.5 anni. Il 43% dei pazienti trattati con sibutramina era in grado di mantenere la perdita di peso acquisita nei primi 6 mesi di terapia, mentre solo il 16% dei pazienti in placebo raggiungeva il medesimo obiettivo. Obiettivo secondario di tale studio era costituito dalle modificazioni indotte dal trattamento con sibutramina su alcuni parametri metabolici. È stato osservato che il farmaco non era solo in grado di indurre calo ponderale e di ridurre la circonferenza vita, ma era anche capace di ridurre i trigliceridi, il colesterolo VLDL, l'insulina e l'acido urico, producendo un significativo aumento del colesterolo HDL²⁵. Uno studio successivo si è invece proposto di valutare l'efficacia di due differenti regimi terapeutici con sibutramina rispetto al placebo per un periodo complessivo di 2 anni²⁶. La novità in tal caso era costituita dal fatto che il regime con sibutramina (15 mg) poteva essere continuativo o intermittente (tre periodi di wash-out della durata ciascuno di 6 settimane nell'arco dei 2 anni). Nel confermare le importanti modificazioni dei parametri metabolici descritte nello studio precedente, questo trial metteva in evidenza come i significativi effetti su peso corporeo e circonferenza vita del farmaco rispetto al placebo fossero equivalenti sia che sibutramina fosse prescritta continuativamente che ad intervalli regolari²⁶.

Da questi studi iniziali, una congerie di altri trial clinici si è succeduta in letteratura. Da recenti metanalisi riguardo all'impiego di sibutramina^{27,28} si evince che in almeno 12 studi che prevedevano da 16 a 24 settimane di trattamento, la perdita di peso indotta dal farmaco variava da 3.4 a 6.0 kg quando comparata al placebo. Gli studi di maggiore durata (in numero di 5) hanno documentato un differenziale medio significativo di 4.45 kg di sibutramina verso il placebo²⁷.

Un'ulteriore metanalisi ha focalizzato l'attenzione sugli effetti di sibutramina su pazienti obesi affetti da diabete di tipo 2²⁸ rivisitando 8 studi randomizzati in doppio cieco con placebo. Nell'insieme dei soggetti trattati con sibutramina, la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) erano significativamente diminuite (rispettivamente di -0.17 con intervallo di confidenza al 95% 0.03-0.32, $p = 0.0187$ per la glicemia e di -0.28 con intervallo di confidenza al 95% 0.13-0.42, $p = 0.0002$ per l'HbA_{1c}). Sempre nella medesima metanalisi si confermava nei soggetti obesi e diabetici un miglioramento significativo di trigliceridi e colesterolo HDL, mentre non venivano evidenziate differenze significative per il colesterolo totale e LDL²⁸. L'abbandono della terapia, considerando i principali studi, è avvenuto nel 43% dei casi.

Tutti gli studi, ad iniziare dal primo trial proposto, hanno messo in evidenza come i pazienti, alla sospensione del trattamento con sibutramina, abbiano recuperato il peso iniziale con un conseguente ripristino degli iniziali parametri cardiometabolici²⁵. Tale effetto, va sottolineato, è simile a quello che si osserva nei pazienti ipertesi o dislipidemicici qualora questi stessi vengano ad interrompere le terapie specifiche. Questi dati stanno ad indicare che il trattamento con sibutramina va proposto su base cronica.

Per ciò che concerne gli effetti collaterali, sibutramina ha prodotto effetti variabili sulla pressione arteriosa, infatti alcuni studi hanno documentato un minimo decremento della pressione indotto dal farmaco ed altri invece hanno riportato un modesto incremento²⁷. Va segnalato che sibutramina induce un aumento della frequenza cardiaca, tale effetto collaterale si è rivelato consistente in tutti gli studi²⁷. Il farmaco non è indicato nei pazienti con ipertensione non controllata, anamnesi di patologie cardio- e cerebrovascolari.

A nostra conoscenza non sono stati ancora pubblicati studi di durata di trattamento con sibutramina superiore ai 2 anni; tuttavia si è recentemente concluso lo studio SCOUT nel quale pazienti obesi ad elevato rischio cardiovascolare sono stati trattati per 5 anni¹⁶. I risultati di questo trial sono in corso di pubblicazione e sono ovviamente attesi con particolare curiosità scientifica.

Infine, va menzionato uno studio recente nel quale si è confermata l'importanza dell'associazione della terapia farmacologica quale sibutramina alle modificazioni dello stile di vita. In tale studio venivano reclutati pazienti obesi e divisi in quattro bracci in base alla te-

rapia così proposta: a) sibutramina (15 mg/die); b) corsi intensivi sulla modificazione dello stile di vita; c) sibutramina (15 mg/die) associata a corsi intensivi sulla modificazione dello stile di vita; d) sibutramina (15 mg/die) associata a semplici consigli sulla modificazione dello stile di vita²⁹. Dopo 1 anno di osservazione, i pazienti del gruppo c) hanno mostrato un calo ponderale medio di 12.1 kg, significativamente superiore rispetto ai risultati ottenuti dagli altri gruppi²⁹. Questo studio indica chiaramente come risultati importanti possano essere ottenuti quando un trattamento farmacologico si associ ad un'intensa attività di tipo comportamentale volta ad ottenere modificazioni degli stili di vita.

Orlistat

Orlistat è un farmaco che riduce l'assorbimento dei grassi, legandosi alle lipasi pancreatiche e inibendo parzialmente l'idrolisi dei trigliceridi assorbibili con la dieta³⁰.

I primi due studi multicentrici con tale farmaco, uno condotto in Europa³¹ e uno negli Stati Uniti³² della durata di 2 anni ciascuno, hanno dimostrato che pazienti obesi trattati con orlistat, 120 mg per 3 volte al giorno, in associazione a regime nutrizionale ipocalorico, riducevano rispettivamente del 10.2 e 8.7% il peso corporeo, dopo il primo anno di trattamento, quando comparati alla riduzione del 6.1 e 5.8% osservata nel gruppo di controllo^{31,32}. I due studi mostravano, inoltre, che il farmaco era efficace nel mantenere il calo ponderale anche durante il secondo anno di terapia^{31,32}. Lo studio europeo evidenziava che, dopo la ri-randomizzazione alla fine del primo anno, al termine dei 2 anni di trattamento durante i quali veniva assegnata una dieta eucaforica, i pazienti che continuavano ad assumere orlistat riguadagnavano la metà del peso corporeo evidenziato nei pazienti che invece erano immessi nel braccio placebo, mentre i pazienti che dopo 1 anno di placebo erano trattati con orlistat perdevano ulteriori 0.9 kg, rispetto al guadagno netto di 2.5 kg dei pazienti che rimanevano nel braccio placebo³¹. Lo studio americano prevedeva che, al termine del primo anno di trattamento in associazione ad una dieta eucaforica, i pazienti in placebo rimanessero senza principio farmacologicamente attivo, mentre i pazienti che avevano assunto orlistat 120 mg per 3 volte al giorno venissero ri-randomizzati in tre bracci: uno allo stesso dosaggio del farmaco, uno a dosaggio ridotto (60 mg per 3 volte al giorno) e uno con placebo. Veniva così evidenziato che il guadagno del peso era statisticamente meno evidente nei pazienti che assumevano orlistat 120 mg/die rispetto a quelli che riducevano il dosaggio a 60 mg o ai soggetti in placebo³².

Un terzo studio metteva in evidenza come alla fine del secondo anno di trattamento con orlistat, il 18.6% dei pazienti in trattamento con 120 mg avesse ridotto più del 10% il peso iniziale a fronte del 6% di pazienti che avevano modificato gli stili di vita e assunto placebo³³.

Una recente metanalisi ha esaminato ben 22 studi di durata non inferiore ai 12 mesi in soggetti obesi con un indice di massa corporea medio di 36.7 kg/m², in cui orlistat era associato a dieta ipocalorica o ad interventi comportamentali²⁷. L'effetto di perdita media dopo orlistat comparato al placebo è stato dimostrato essere di 2.89 kg (intervallo di confidenza 2.27-3.51 kg). La perdita di peso complessiva nei pazienti trattati con orlistat era di 8.3 kg, tuttavia veniva segnalata una grande eterogeneità nei risultati tra i diversi studi. L'abbandono della terapia, considerando i principali studi, è avvenuto dal 33 al 57% dei casi.

Tra tutti gli studi condotti per valutare gli effetti di orlistat sul peso corporeo, va sicuramente menzionato lo studio XENDOS volto a verificare se tale farmaco, associato alle modificazioni dello stile di vita, riuscisse a ridurre il peso corporeo e l'incidenza di diabete di tipo 2 quando confrontato ad un trattamento solo comportamentale¹⁵. L'importanza dello studio non è data solo dai sopramenzionati endpoint, ma anche dalla non comune durata rappresentata da 4 anni di trattamento. In questo trial sono stati reclutati 3305 pazienti che mostravano un indice di massa corporea ≥ 30 kg/m², e che evidenziavano nel 79% dei partecipanti una glicemia a digiuno nella norma e nel 21% dei casi una ridotta tolleranza glucidica. I risultati di questo studio hanno confermato l'alto indice di abbandono tipico di tutti i trial in soggetti obesi. Infatti, solo il 52% dei pazienti in orlistat e il 34% dei pazienti in terapia con placebo completavano il periodo di trattamento. Al termine dello studio, tuttavia, veniva dimostrata un'incidenza cumulativa di diabete del 9% nei pazienti in placebo con una riduzione del 6.2% dei pazienti in trattamento con orlistat, corrispondente ad un riduzione del rischio pari al 37.3%. La significatività ($p = 0.0024$) era rinvenibile, comunque, solo nei soggetti che presentavano un'iniziale ridotta tolleranza glucidica. La perdita di peso dopo 4 anni di terapia era maggiore in corso di trattamento quando confrontata al placebo (5.8 vs 3.0 kg del placebo). Il trattamento con orlistat e modificazioni degli stili di vita portava anche a significativi miglioramenti di fattori di rischio cardiovascolare quali la pressione arteriosa, l'assetto lipidico e la circonferenza vita. Vi era un miglioramento significativo di colesterolo totale, HDL e LDL. Non si evidenziavano alla fine dello studio variazioni significative di trigliceridi. Questo trial clinico ha dimostrato quindi che orlistat, unitamente al regime nutrizionale ipocalorico, facilita un importante calo ponderale, che si mantiene per un periodo prolungato, tale effetto può tradursi in un importante ritardo nella comparsa del diabete mellito di tipo 2¹⁵.

In generale, gli effetti collaterali di orlistat sono collegati al suo meccanismo d'azione. I pazienti che assumono orlistat 120 mg ai pasti o dopo 1 ora dai pasti riducono l'assorbimento dei grassi di circa un terzo, grassi che vengono eliminati con le feci^{15,31-33}. Quindi gli effetti indesiderati della terapia sono essenzialmente di tipo gastrointestinale (feci grasse e oleose, defeca-

zione urgente, macchie oleose negli indumenti intimi, incontinenza fecale) e si attenuano col tempo. La minima riduzione delle vitamine liposolubili può essere evitata attraverso la somministrazione giornaliera di complessi multivitaminici^{15,31-33}. Il farmaco è controindicato nel malassorbimento cronico e nella colestasi.

Rimonabant

Il sistema degli endocannabinoidi è stato recentemente oggetto di notevoli attenzioni, alla luce del suo ruolo sia nel controllo dell'appetito e della ricerca di cibi gustosi, che nel bilancio energetico. Le azioni di tale sistema sul metabolismo energetico sono già state trattate in un altro articolo di questo Supplemento e a questo si rimanda per eventuali delucidazioni.

Rimonabant è un antagonista selettivo dei recettori di tipo 1 dei cannabinoidi (CB1)³⁴. Tale azione, che riduce l'iperattivazione del sistema degli endocannabinoidi rinvenuta in condizioni di obesità, si esplica a livello centrale con modalità di tipo anoressizzante, ma anche in vari distretti periferici coinvolti nel controllo del metabolismo quali fegato, tessuto adiposo, muscolo scheletrico, pancreas endocrino e tratto gastrointestinale, influenzando in una serie di processi metabolici ancora in parte sconosciuti³⁵. Per l'insieme di queste proprietà è stato perciò ipotizzato un ruolo terapeutico di tale farmaco nel trattamento dell'obesità.

Un esteso programma sperimentale denominato RIO (Rimonabant In Obesity) è stato iniziato nell'agosto 2001 su scala mondiale e si è recentemente concluso. I quattro studi derivati da tale sperimentazione sono stati da poco tempo pubblicati³⁶⁻³⁹. In questi studi è stato coinvolto un numero molto ampio di pazienti obesi o sovrappeso (6600 soggetti) al fine di identificare l'efficacia di rimonabant sulla riduzione del peso corporeo e sul miglioramento delle note alterazioni metaboliche associate. In tutti i set sperimentali, il trattamento farmacologico con il farmaco ad azione CB1-antagonista è stato sempre associato ad una riduzione dell'apporto calorico di 600 calorie rispetto al fabbisogno calorico calcolato su base individuale e a terapia comportamentale volta ad incrementare l'attività fisica. I trial denominati RIO-Lipids³⁷ and RIO-Diabetes³⁹ si sono posti l'obiettivo di indagare i miglioramenti susseguenti alla somministrazione di rimonabant in pazienti che associavano all'obesità o sovrappeso rispettivamente dislipidemia e diabete di tipo 2. Criteri di arruolamento nello studio RIO-Lipids erano costituiti dalla presenza di ipertrigliceridemia a digiuno compresa tra 150-700 mg/dl e un rapporto di colesterolo totale/colesterolo HDL >4.5 nelle donne e >5 negli uomini³⁷. Invece, nello studio Rio-Diabetes il reclutamento prevedeva l'esistenza di diabete di tipo 2 (con HbA_{1c} compresa tra 6.5-10% e una glicemia a digiuno compresa tra 100-270 mg/dl) e il preesistente trattamento con sulfaniluree o biguanidi³⁹.

I trial RIO-North America³⁸ e RIO-Europe³⁶ prevedevano, invece, il reclutamento di pazienti obesi o so-

vrapreso, con o senza comorbilità associate, per un trattamento biennale con 20 mg di rimonabant vs placebo. Lo studio RIO-North America differiva dal RIO-Europe per lo schema sperimentale che prevedeva la ri-randomizzazione al termine del primo anno di studio, dopo la quale metà dei pazienti in trattamento con il farmaco veniva immessa nel braccio placebo, al fine di monitorare l'eventuale recupero di peso corporeo al termine dell'impiego del farmaco³⁸.

Le percentuali di pazienti che completavano lo studio al termine del primo anno oscillavano tra il 51 e il 68%, mentre per il secondo anno tra il 69 e il 77%. Anche questi dati, come quelli sopra menzionati per sibutramina ed orlistat, hanno evidenziato una ridotta compliance, chiaramente indicativa della difficoltà di gestione dei pazienti obesi.

In tutti e quattro gli studi, il trattamento con rimonabant 20 mg produceva una riduzione significativa di peso corporeo rispetto al placebo (in tutti gli studi, $p < 0.001$), il calo ponderale si evidenziava durante le prime 36-40 settimane di trattamento per poi stabilizzarsi. I pazienti che non avevano il diabete, quando trattati con il farmaco, mostravano una perdita media di peso che oscillava tra 6.3 e 6.9 kg, mentre i pazienti in placebo presentavano una perdita di peso tra 1.5 e 1.8 kg³⁶⁻³⁹. I pazienti diabetici inseriti nel RIO-Diabetes perdevano 5.3 kg vs la perdita di 1.4 kg osservata nel gruppo placebo³⁹. I dati in questi pazienti confermano, come noto in letteratura e nella pratica clinica, la parziale refrattarietà dei pazienti diabetici alla riduzione del peso corporeo.

L'esame del trattamento prolungato con il farmaco per 24 mesi evidenziava una sostanziale stabilità della perdita di peso^{36,38}; tuttavia, come dimostrato nello studio RIO-North America, una volta interrotto, al termine del primo anno il trattamento farmacologico, in seguito alla ri-randomizzazione nel braccio placebo, il peso perduto veniva gradualmente riguadagnato³⁸. Questo dato, unito a quelli già presenti in letteratura, è chiaramente indicativo della necessità di effettuare il trattamento farmacologico per l'obesità in maniera cronica. In analogia alla perdita di peso, anche la circonferenza addominale risultava significativamente diminuita in seguito a trattamento con rimonabant quando confrontata con la riduzione dopo placebo (RIO-Lipids 7.1 vs 2.4 cm; RIO-Diabetes 5.2 vs 1.9 cm; RIO-Europe 6.5 vs 2.4 cm; RIO-North America 6.1 vs 2.5 cm)³⁶⁻³⁹.

Per ciò che concerne i parametri metabolici va segnalato che il trattamento con rimonabant induceva un significativo aumento delle concentrazioni del colesterolo HDL vs placebo (RIO-Lipids 19.1 vs 11.0%; RIO-Diabetes 15.4 vs 7.1%; RIO-Europe 22.3 vs 13.4%; RIO-North America 12.6 vs 5.4%) e una riduzione dei trigliceridi (RIO-Lipids -12.6 vs -0.2%; RIO-Diabetes -9.1 vs +7.3%; RIO-Europe -6.8 vs +8.3%; RIO-North America -5.3 vs +7.9%)³⁶⁻³⁹. Queste variazioni permanevano anche nel secondo anno di trattamento³⁸. Da analisi statistiche si è evinto che queste modificazioni

dei lipidi circolanti non possono essere completamente attribuibili alla sola riduzione di peso, ma è stato calcolato che il 45% dell'aumento del colesterolo HDL e il 46% della riduzione dei trigliceridi sono effetti indipendenti dal calo ponderale⁴⁰. Anche se nei 4 studi RIO³⁶⁻³⁹ non ci sono stati risultati consistenti sui livelli di colesterolo LDL, lo studio RIO-Lipids³⁷ ha dimostrato nei trattati una significativa riduzione delle LDL piccole e dense, più aterogene.

I pazienti non diabetici trattati con il farmaco miglioravano significativamente l'insulina basale e gli indici indiretti di insulino-resistenza³⁶⁻³⁸. Lo studio RIO-Diabetes, unico nel programma ad includere pazienti con diabete conclamato, ha mostrato un miglioramento dell'HbA_{1c} dello 0.7% nei pazienti trattati con rimonabant 20 mg rispetto al placebo³⁹. Anche in questo caso, l'analisi statistica ha dimostrato che le variazioni positive dell'HbA_{1c} non possono essere completamente attribuibili alla sola perdita di peso, infatti il 57% della variazione sembra essere dovuta ad effetti indipendenti dal calo ponderale.

La pressione arteriosa sistolica si riduceva significativamente rispetto al basale nei pazienti trattati con rimonabant rispetto a quelli con placebo sia nel RIO-Lipids (-2.1 vs -0.3 mmHg)³⁷ che nel RIO-Diabetes (-0.8 vs +1.6 mmHg)³⁹, come pure la diastolica nel RIO-Lipids (-1.7 vs -0.2 mmHg)³⁷. Non vi erano invece differenze significative di pressione arteriosa sistolica e diastolica tra pazienti trattati con il farmaco vs placebo negli studi RIO-Europe e RIO-North America^{36,38}.

Lo studio SERENADE (Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-NAive Diabetic Patients), dopo il RIO-Diabetes, ha confermato l'effetto favorevole sul controllo metabolico glucidico nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. In questo studio sono stati arruolati 278 pazienti con diabete di tipo 2 e non precedentemente trattati con farmaci antidiabetici orali e l'obiettivo primario era l'HbA_{1c}. I pazienti trattati con rimonabant 20 mg per 6 mesi hanno mostrato una riduzione dell'HbA_{1c} dello 0.8% rispetto al basale, mentre la riduzione in quelli in placebo era dello 0.3% (p = 0.0002 vs placebo). Tale effetto sull'HbA_{1c} era maggiore nei pazienti con HbA_{1c} ≥8.5% al basale che dimostravano una riduzione di HbA_{1c} dell'1.9% in rimonabant 20 mg in confronto allo 0.7% con placebo (p <0.0009 vs placebo). Più del 50% dei pazienti del gruppo trattato con rimonabant ha raggiunto livelli di HbA_{1c} <7%, obiettivo ottimale per un buon controllo della glicemia così come raccomandato dall'American Diabetes Association. Questi miglioramenti nel controllo glicemico sono stati accompagnati da riduzioni significative e clinicamente rilevanti del peso corporeo (mediamente 6.7 kg) nei pazienti trattati con rimonabant 20 mg, mentre i pazienti del gruppo placebo hanno perso solamente 2.8 kg (p <0.0001). Approssimativamente il 57% della riduzione dell'HbA_{1c} non era attribuibile alla perdita di peso ottenuta (p <0.001), il che suggerisce un effetto diretto di rimonabant su questo parametro.

Parallelamente ai miglioramenti dell'HbA_{1c} e del peso corporeo osservati nel gruppo dei soggetti trattati con rimonabant, vi sono stati anche miglioramenti nei diversi fattori di rischio cardiometabolico (circonferenza addominale, profilo lipidico e pressione arteriosa). Si sono osservati anche miglioramenti significativi dei livelli di adiponectina⁴¹.

L'analisi del sottogruppo dei pazienti⁴² con indice di massa corporea >27 kg/m² (249 soggetti) ha confermato l'effetto favorevole di rimonabant 20 mg con una riduzione di HbA_{1c} dello 0.9% rispetto allo 0.4% del braccio placebo (p = 0.0009). Si è osservata anche una significativa riduzione del peso corporeo di 7.0 kg nel braccio rimonabant rispetto ai 2.9 kg del braccio placebo (p <0.0001). Parallelamente la circonferenza addominale è diminuita di 6.4 e 2.4 cm, rispettivamente (p <0.0001), il colesterolo HDL è aumentato del 10.4% rispetto al 3.1% ed i trigliceridi sono diminuiti del 18.3% rispetto ad un aumento in placebo del 4.5%.

Il farmaco è generalmente riportato come ben tollerato. Le percentuali di interruzione prematura dello studio per eventi avversi sono così distribuite nei 4 trial (rimonabant vs placebo: RIO-Lipids 15.0 vs 7.0%; RIO-Diabetes 15.5 vs 5.5%; RIO-Europe 14.5 vs 9.2%; RIO-North America 12.8 vs 7.2%)³⁶⁻³⁹. Gli effetti collaterali che più hanno contribuito all'abbandono dello studio sono stati disturbi gastrointestinali, quali nausea e diarrea, e disturbi depressivi e/o alterazioni dell'umore con sintomatologia depressiva. Di questi, i sintomi di tipo depressivo sono stati osservati nel 3.2% dei pazienti in trattamento con rimonabant vs l'1.6% riportati nei pazienti in trattamento con placebo. I disturbi erano comunque di media o moderata entità e in tutti i pazienti veniva notato un miglioramento dei sintomi all'abbandono del farmaco. In ogni caso, fino a che non ci saranno prove documentali contrarie, il farmaco non è raccomandato per pazienti con una storia di disturbi depressivi ed è controindicato per coloro che siano in trattamento con antidepressivi o abbiano depressione maggiore in corso.

Il rimonabant è stato recentemente (giugno 2006) approvato dall'EMA come trattamento da aggiungere alla dieta ipocalorica e all'aumento dell'attività fisica nei soggetti obesi (con un indice di massa corporea ≥30 kg/m²) o sovrappeso (indice di massa corporea 27-29.9 kg/m²) che abbiano anche fattori di rischio associati quali dislipidemia e/o diabete mellito di tipo 2, mentre, per gli effetti collaterali legati al sistema nervoso centrale quali ansia e depressione, la Food and Drug Administration non ha ancora approvato il farmaco negli Stati Uniti.

Sintesi dei principali effetti di sibutramina, orlistat e rimonabant

Prendendo spunto da una recente messa a punto dei farmaci considerati (sibutramina, orlistat e rimonabant)⁴³, ci sembra utile una valutazione comparativa riportata nella Tabella 1.

Tabella 1. Principali effetti dei farmaci antiobesità disponibili sui fattori di rischio cardiometabolico.

	Sibutramina	Orlistat	Rimonabant
% di trattati (e IC) con riduzione di peso ad 1 anno del 5% dopo sottrazione dal placebo	34% (28-40%)	21% (19-24%)	29-39%
% di trattati (e IC) con riduzione di peso ad 1 anno del 10% dopo sottrazione dal placebo	15% (4-27%)	12% (8-26%)	17-25%
Effetto sulla pressione arteriosa	Variabili da minimi decrementi o incrementi	Sì, sistolica e diastolica	Sì in due trial, no in altri due
Effetto sul colesterolo LDL	No	Sì	No sui livelli, sì sulla densità
Effetto sul colesterolo HDL	Sì	No	Sì
Effetto sui trigliceridi	Sì	No	Sì
Effetto su glicemia o HbA _{1c} nei diabetici	Sì nei diabetici	Sì	Sì
Effetti su eventi cardiovascolari	Studio SCOUT terminato ¹⁶ , risultati non pubblicati	Non ci sono studi in corso o pubblicati	Studio CRESCENDO in corso ¹⁷
Principali controindicazioni	Iperensione non controllata, anamnesi di patologie cardio- e cerebrovascolari	Malassorbimento cronico, colestasi	Depressione maggiore in corso, trattamento con antidepressivi in corso

HbA_{1c} = emoglobina glicata; IC = intervallo di confidenza.

Conclusioni

L'eccesso di grasso, in particolar modo a localizzazione viscerale, dà origine ad obesità, patologia cronica ad impatto epidemiologico sempre più drammatico nelle società avanzate. A fronte di ripetuti allarmi e campagne sociali-educazionali per modificare lo stile di vita delle popolazioni attraverso un maggiore controllo della dieta e un incremento dell'attività fisica, il dato epidemiologico conferma l'impellente necessità che, a fianco di tali presidi, si debbano rinvenire altre possibilità terapeutiche.

In tal senso, la farmacologia dell'obesità potrebbe rivelarsi di grande aiuto nei pazienti obesi soprattutto quando già affetti da alterazioni metaboliche. Tuttavia, a fronte di un enorme avanzamento nella ricerca di base per comprendere i meccanismi patogenetici alla base dell'obesità, la ricerca farmacologica non ha ancora raggiunto a fini terapeutici ciò che si è invece riscontrato in altre patologie quali l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia. Le poche molecole a disposizione della classe medica, in ogni caso, hanno dimostrato che quando ben impiegate, possono contribuire a ridurre il peso corporeo ed a portare indubbi miglioramenti dei parametri metabolici. Con questa premessa, secondo linee guida correnti e riflessioni farmaco-economiche^{44,45}, i pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla terapia farmacologica dell'obesità sono quelli con indice di massa corporea ≥ 30 o 27-29,9 kg/m² con associate comorbidità maggiori legate all'obesità come ipertensione, diabete, dislipidemia, apnee ostruttive notturne e sindrome metabolica.

Purtuttavia, per i farmaci disponibili (sibutramina, orlistat e rimonabant) e per quelli che sono in via sperimentale esistono ancora alcuni punti interrogativi che possono essere così riassunti:

1) è la terapia farmacologica per l'obesità in grado di ridurre il rischio cardiovascolare e quindi la mortalità nel

soggetto obeso, in analogia a quanto riscontrato dopo terapia chirurgica bariatrica?

2) esiste la possibilità di rinvenire un genotipo-fenotipo obeso specifico per ciascun trattamento farmacologico, ed in caso positivo quali sono i biomarcatori in grado di identificarlo?

3) la terapia per l'obesità di tipo farmacologico deve essere di tipo preventivo o deve solo iniziare quando siano presenti le complicanze metaboliche e sia già stata giudicata insufficiente la terapia comportamentale?

4) quanto protratta deve essere la terapia farmacologica dell'obesità?

5) esiste la possibilità di effettuare la terapia intermittente con farmaci per contrastare l'obesità?

Queste sono le questioni ancora irrisolte ed a questi quesiti la classe medica è tenuta invariabilmente a dare risposta nei prossimi anni.

Riassunto

L'obesità sta assumendo proporzioni epidemiche in tutto il mondo ed è correlata a varie comorbidità, tra cui molto rilevanti sono il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e le malattie cardiovascolari. La gestione dell'obesità e delle sue complicanze è una sfida moderna a causa del rapido evolversi in senso sfavorevole degli stili di vita, purtroppo ancora perdente, per la mancanza di trattamenti estensibili alla maggior parte della popolazione sovrappeso ed obesa. L'attuale atteggiamento da parte del medico è infatti quello di trattare le complicanze correlate all'obesità (ad esempio dislipidemia, ipertensione, diabete di tipo 2 e patologie cardiovascolari). Tuttavia, il potenziale del trattamento dell'obesità è enorme, tenendo a mente che una riduzione di peso corporeo di 10 kg è in grado di ridurre la pressione arteriosa di 10 mmHg, di indurre una riduzione del 10% del colesterolo totale, del 15% del colesterolo LDL, del 30% dei trigliceridi, del 50% della glicemia a digiuno, mentre provoca un incremento dell'8% del colesterolo HDL. La farmacologia dell'obesità è un campo in divenire, gravato dagli effetti collaterali molto gravi dei primi farmaci testati, ritirati dal commercio, e dal fatto che non esistono a tutt'oggi studi clinici controllati pubblicati sul-

l'efficacia di un farmaco antiobesità nel prevenire gli eventi clinici *in primis* cardiovascolari. I farmaci antiobesità disponibili in Europa sono sibutramina, orlistat e rimonabant; studi di prevenzione cardiovascolare con endpoint clinici sono in corso per sibutramina e rimonabant. In loro attesa conviene valutare gli effetti dei farmaci citati sulla riduzione del peso corporeo e dei fattori di rischio cardiometabolico.

Sibutramina agisce a livello del sistema nervoso centrale inibendo la ricaptazione della serotonina e noradrenalina ed aumentando, di conseguenza, il senso di sazietà. A livello del tessuto adiposo bruno, sibutramina è in grado di facilitare il dispendio energetico per incremento della termogenesi. Gli studi di maggiore durata (in numero di 5) hanno documentato un differenziale medio significativo di 4.45 kg di sibutramina verso il placebo. L'abbandono della terapia, considerando i principali studi, è avvenuta nel 43% dei casi. È stato osservato che il farmaco non era solo in grado di indurre calo ponderale e di ridurre la circonferenza vita, ma era anche capace di ridurre i trigliceridi e l'acido urico, producendo un significativo aumento del colesterolo HDL; nei diabetici migliora anche l'emoglobina glicata. Sibutramina ha prodotto effetti variabili sulla pressione arteriosa; infatti alcuni studi hanno documentato un minimo decremento della pressione indotto dal farmaco e altri invece che hanno segnalato un modesto incremento. Va segnalato che sibutramina induce un aumento della frequenza cardiaca, effetto rivelatosi consistente in tutti gli studi. Il farmaco non è indicato nei pazienti con ipertensione non controllata, o in caso di anamnesi di patologie cardio- e cerebrovascolari.

Orlistat è un farmaco che riduce l'assorbimento dei grassi legandosi alle lipasi pancreatiche e inibendo parzialmente l'idrolisi dei trigliceridi assorbibili con la dieta. Una recente metanalisi ha esaminato ben 22 studi di durata non inferiore ai 12 mesi in soggetti obesi con un indice di massa corporea medio di 36.7 kg/m², in cui orlistat era associato a dieta ipocalorica o ad interventi comportamentali: l'effetto di perdita media dopo orlistat comparato al placebo è stato dimostrato essere di 2.89 kg (intervallo di confidenza 2.27-3.51 kg). L'abbandono della terapia, considerando i principali studi, è avvenuto nel 33-57% dei casi. Il trattamento con orlistat ha ridotto significativamente la circonferenza vita, la pressione arteriosa, il colesterolo totale e LDL, mentre non si sono evidenziate variazioni significative nel colesterolo HDL e nei trigliceridi. Il farmaco ha ridotto l'incidenza di diabete solo nei soggetti che presentavano un'iniziale ridotta tolleranza glucidica. Gli effetti indesiderati della terapia sono essenzialmente di tipo gastrointestinale (feci grasse e oleose, defecazione urgente, macchie oleose negli indumenti intimi, incontinenza fecale) e si attenuano col tempo. Il farmaco è controindicato nel malassorbimento cronico e nella colestasi.

Rimonabant è un antagonista selettivo dei recettori di tipo 1 dei cannabinoidi. L'azione di tale farmaco riduce l'iperattivazione del sistema degli endocannabinoidi che si associa all'obesità e si esplica a livello centrale con modalità di tipo anoresizzante, ma anche in vari distretti periferici coinvolti nel controllo del metabolismo quali fegato, tessuto adiposo, muscolo scheletrico, pancreas endocrino e tratto gastrointestinale influenzando in una serie di processi metabolici ancora in parte sconosciuti. Un esteso programma sperimentale denominato RIO (Rimonabant In Obesity) ha coinvolto un numero molto ampio di pazienti obesi o sovrappeso (6600 soggetti) al fine di identificare l'efficacia di rimonabant sulla riduzione del peso corporeo e sul miglioramento delle note alterazioni metaboliche associate, al di là di una dieta ridotta di 600 kcal sia nei gruppi in trattamento attivo che in quelli placebo. Nei 4 studi RIO pubblicati (Rio-North America, RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-Diabetes) il trattamento con rimonabant 20 mg ha prodotto una riduzione significativa di peso corporeo rispetto al placebo (in tutti gli studi, $p < 0.001$), di circa 6.3-6.9 kg nei non diabetici trattati vs non diabetici placebo (perdita di 1.5-1.8 kg), mentre

nei soggetti del RIO-Diabetes la perdita dei trattati era di 5.3 kg vs quella di 1.4 kg nel gruppo placebo. Il 40-50% dei pazienti negli studi RIO ha interrotto il trattamento, considerando sia il trattamento attivo che il placebo, con percentuali simili a sibutramina e orlistat. In analogia alla perdita di peso, anche la circonferenza vita risultava significativamente diminuita in seguito a trattamento con rimonabant quando confrontata con il placebo. Per ciò che concerne i parametri metabolici va segnalato che il trattamento con rimonabant induceva un significativo aumento delle concentrazioni del colesterolo HDL e una significativa riduzione dei trigliceridi. Anche se non ci sono stati risultati consistenti sui livelli di colesterolo LDL, lo studio RIO-Lipids ha dimostrato nei trattati una significativa riduzione delle LDL piccole e dense, più aterogene. I pazienti non diabetici trattati con il farmaco miglioravano significativamente l'insulina basale e gli indici indiretti di insulino-resistenza mentre lo studio RIO-Diabetes, unico ad includere pazienti con diabete conclamato, ha mostrato un miglioramento dell'emoglobina glicata dello 0.7% nei pazienti trattati rispetto al placebo. Gli effetti su colesterolo HDL ed emoglobina glicata sembrano per una buona percentuale non essere legati alla riduzione del peso corporeo. Il farmaco non è raccomandato per pazienti con una storia di disturbi depressivi o ideazione suicidaria e con malattia psichiatrica non controllata ed è controindicato in pazienti con depressione maggiore in corso o con trattamento con anti-depressivi in corso.

In conclusione, a fronte di un enorme avanzamento nella ricerca di base per comprendere i meccanismi patogenetici alla base dell'obesità, la ricerca farmacologica non ha ancora raggiunto in termini terapeutici ciò che si è invece riscontrato in altre patologie quali l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia. Le poche molecole a disposizione della classe medica (sibutramina, orlistat e rimonabant), in ogni caso, hanno dimostrato che quando ben impiegate, possono contribuire a ridurre il peso corporeo ed a portare indubbi miglioramenti dei parametri cardiometabolici. Con questa premessa, secondo linee guida correnti e riflessioni farmaco-economiche, i pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla terapia farmacologica dell'obesità sono quelli con indice di massa corporea ≥ 30 o 27-29.9 kg/m² con associate comorbilità maggiori legate all'obesità come ipertensione, diabete, dislipidemia, apnee ostruttive notturne, sindrome metabolica.

Parole chiave: Endocannabinoidi; Obesità; Orlistat; Rimonabant; Rischio cardiovascolare; Sibutramina; Tessuto adiposo.

Bibliografia

1. Bray GA, Bouchard C. Handbook of obesity. Etiology and pathophysiology. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, 2004.
2. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-80.
3. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* 2006; 26: 109-18.
4. D'Amicis A, Panetta V, Gargiulo L, Adamo D, Vittori P. Epidemiologia dell'obesità. Dati recenti e patologie neuropsicologiche associate. In: Istituto Auxologico Italiano, ed. 6° Rapporto sull'Obesità in Italia. Milano: Franco Angeli Editore, 2006: 31-45.
5. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. American Gastroenterological Association, Technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002; 123: 882-932.
6. NHLBI Obesity Education Initiation Working Group. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of

- overweight and obesity in adults. Bethesda, MD: National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute/North American Association for the Study of Obesity (NIH/NHLBI/NAASO). NIH Publication n.00-4084, October 2000.
7. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116: 337-50.
 8. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al, for the Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-93.
 9. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289: 187-93.
 10. Cornoni-Huntley JC, Harris TB, Everett DF, et al. An overview of body weight of older persons, including the impact on mortality. The National Health and Nutrition Examination Survey. Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 743-53.
 11. Pamuk ER, Williamson DF, Madans J, et al. Weight loss and mortality in a national cohort of adults, 1971-1987. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 686-97.
 12. Pamuk ER, Williamson DF, Serdula MK, Madans J, Byers TE. Weight loss and subsequent death in a cohort of US adults. *Ann Intern Med* 1993; 119: 744-8.
 13. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-52.
 14. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-61.
 15. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
 16. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, et al, for the SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007, in press.
 17. ClinicalTrials.gov. CRESCENDO: Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes. December, 2005. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00263042?order=2> (accesso 15 settembre 2007).
 18. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999; 20: 805-75.
 19. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res* 2004; 12: 1197-211.
 20. Correia MLG, Haynes WG. Emerging drugs for obesity. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10: 643-60.
 21. Halford JC. Pharmacotherapy for obesity. *Appetite* 2006; 46: 6-10.
 22. European Medicines Agency. Guideline of clinical investigation of drugs used in weight control. 2006. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/028196en.pdf> (accesso 15 settembre 2007).
 23. Ryan DH, Kaiser P, Bray GA. Sibutramine: a novel new agent for obesity treatment. *Obes Res* 1995; 3: 553S-559S.
 24. Buckett WR, Thomas PG, Luscombe GP. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12: 575-84.
 25. James WP, Astrup A, Finer N, et al, for the STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-25.
 26. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine. *JAMA* 2001; 286: 1331-9.
 27. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-46.
 28. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005; 28: 942-9.
 29. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111-20.
 30. Hogan S, Fleury A, Hadvary P, et al. Studies on the antiobesity activity of tetrahydrolipstatin, a potent and selective inhibitor of pancreatic lipase. *Int J Obes* 1987; 11 (Suppl 3): 35-42.
 31. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al, for the European Multicentre Orlistat Study Group. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-72.
 32. Davidson MH, Hauptman J, Di Girolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-42.
 33. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9: 160-7.
 34. Rinaldi-Carmona M, Barth F, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994; 350: 240-4.
 35. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006; 27: 73-100.
 36. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, for the RIO-Europe study Group. Effects of the 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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: 1660-72.
 40. Pi-Sunyer X, Despres JP, Scheen A, Van Gaal L. Improvement of metabolic parameters with rimonabant beyond the effect attributable to weight loss alone: pooled 1-year data from the RIO (Rimonabant In Obesity and Related Metabolic Disorders) Program. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl A): 362A.
 41. Iranmanesh A, Rosenstock J, Hollander P, on behalf of the SERENADE Study Group. SERENADE: rimonabant monotherapy for treatment of multiple cardiometabolic risk factors in treatment-naive patients with type 2 diabetes. (abstr) *Diabet Med* 2006; 23 (Suppl 4): 230.
 42. Rosenstock J, Hollander PA, Iranmanesh A. HbA_{1c} reductions plus weight loss and improved lipid profile with ri-

- monabant in overweight/obese drug-naive type 2 diabetes: the SERENADE trial in patients with BMI >27 kg/m². (abstr) *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl 1): S538.
43. Padwal RS, Majumdar S. Drug treatment for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007; 369: 71-7.
44. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 1998.
45. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-182.