

GDM

Attività Diabetologica
e Metabolica in Italia

25, 157-176, 2005

CORSO SIO-LOMBARDIA – FOCUS SU: LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ

MILANO, 18 FEBBRAIO 2005

Comitato Scientifico: G. Di Sacco, F. Muratori, F. Vignati

Riassunti

L'obesità come malattia cronica, epidemica, sociale e il ruolo del farmaco nella terapia integrata dell'obesità

M.O. Carruba

Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità, Dipartimento di Scienze Precliniche, LITA Vialba, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano

Il problema dell'obesità. L'obesità è una malattia multifattoriale e cronica, diventata un'epidemia globale ("globesità"). Si può definire come un aumento dell'accumulo di grasso in vari distretti dell'organismo. L'indice di massa corporea (BMI = body mass index) è il modo più conveniente per diagnosticare l'obesità: si calcola dividendo il peso del soggetto (in chilogrammi) per il quadrato dell'altezza (in metri). I valori che si ottengono definiscono varie condizioni: valore normale, compreso tra 18,5 e 24,9; sovrappeso, tra 25,0 e 29,9; obesità di grado I (moderata) fra 30,0 e 34,9; obesità di grado II (severa) fra 35,0 e 39,9; obesità di grado III (molto severa o grande obesità) sopra 40. Pur presentando alcuni limiti di tipo valutativo, questo sistema convenzionale di calcolo e di descrizione del BMI si è dimostrato in generale uno strumento attendibile per la definizione della percentuale di grasso in vaste popolazioni. I limiti si riferiscono al fatto che non vengono considerati fattori come la corporatura, il genere (appartenenza a un sesso o all'altro), l'età, la percentuale di massa magra, ovvero di massa muscolare. Oltre all'eccesso di grasso corporeo va aggiunto un altro importante indicatore di rischio per la salute del soggetto obeso, rappresentato dalla localizzazione della massa adiposa. I due tipi più caratteristici dell'obesità sono quello a conformazione ginoide, più frequente nella donna, che presenta una prevalenza della massa adiposa nel compartimento sottocutaneo della metà inferiore del corpo (fianchi e zona gluteo-femorale) e quello a conformazione androide, più frequente negli uomini, che presenta un accumulo della massa adiposa nella metà superiore del corpo e, in particolare, nella cavità addominale, tra i visceri (obesità viscerale). L'obesità viscerale è il tipo di obesità che si associa a maggiore incidenza di patologie che aumentano il rischio di morte (vedi oltre).

In Europa, in media, il 15% degli adulti è obeso, con punte del 40-50% in alcuni Paesi dell'Est. Stando ai dati ISTAT, più del 45% degli Italiani adulti e circa il 36% dei bambini sono in

sovrappeso od obesi. Negli Stati Uniti si stima che più di due terzi della popolazione sia in sovrappeso od obesa. Ma questo problema di salute pubblica è esplosivo anche in Paesi in via di sviluppo: i Maya in Guatemala, i Sud-Africani, gli aborigeni australiani e gli abitanti delle isole del Pacifico mostrano evidenti segni di obesità emergente. Inoltre, come già accennato, l'obesità non rappresenta un problema solo per gli adulti dal momento che il numero di bambini e adolescenti in sovrappeso od obesi è raddoppiato negli ultimi 2-3 decenni negli Stati Uniti. I bambini e gli adolescenti obesi saranno probabilmente degli adulti obesi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità è profondamente preoccupata del problema, riconoscendo che nel mondo circa un miliardo di adulti sono in sovrappeso e almeno 300 milioni sono obesi.

I pazienti obesi hanno un rischio maggiore di sviluppare coronaropatie, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, neoplasie, malattie cerebrovascolari, osteoartrite, pneumopatia ostruttiva e apnee ostruttive notturne. Il rischio di morbidità e di mortalità aumenta con il peso corporeo oltre un BMI di 25 e con un aumento della circonferenza della vita (indice di localizzazione viscerale del grasso). L'obesità riduce l'aspettativa di vita. Nel Nurses' Health Study, in cui più di 115.000 donne di età compresa tra i 30 e i 55 anni senza cardiopatie sono state seguite per 16 anni, il rischio di morte era del 60-70% più alto tra i soggetti con BMI tra 29 e 32 kg/m² rispetto ai soggetti con BMI di 25-27 kg/m². Questo si trasferiva in un eccesso di 1260 morti per milione di donne all'anno come conseguenza di una differenza media nel peso di soli 13 kg. Negli Stati Uniti si stima che circa 400.000 morti all'anno siano associate con il sovrappeso e l'obesità.

Come stabilito dall'ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults), soggetti con 3 o più dei seguenti criteri vengono definiti come pazienti affetti da sindrome metabolica: obesità viscerale (circonferenza della vita superiore a 88 cm per le donne e a 102 cm per gli uomini); ipertrigliceridemia (valori superiori a 150 mg/dL o 1,69 mmol/L); valori di colesterolo HDL inferiori a 40 mg/dL (1,04 mmol/L) negli uomini e a 50 mg/dL (1,29 mmol/L) nelle donne; pressione arteriosa sopra la norma (130/85 mmHg); elevati livelli glicemici a digiuno (superiori a 110 mg/dL o 6,1 mmol/L). Tale sindrome, largamente non diagnosticata e che interesserebbe fino al 46% della popolazione americana, rappresenta la principale causa di mortalità nel mondo occidentale per l'aumentato rischio cardiovascolare a cui si associa.

Le implicazioni per la salute dell'attuale epidemia di obesità

hanno pesanti ripercussioni socioeconomiche. Secondo uno studio condotto dall'Università degli Studi di Milano i costi diretti delle patologie conseguenti all'obesità ammontano a 22 miliardi di euro all'anno; il 64% di tale spesa è relativa a ospedalizzazioni, a indicare come il sovrappeso e l'obesità non vadano considerati come un problema estetico, ma come una patologia grave inquadrabile come la più importante, insieme al fumo, causa di morte prevenibile. Come visto, l'Organizzazione Mondiale della Sanità indica l'obesità come il più rilevante problema di salute pubblica che necessita di interventi seri e urgenti da parte delle autorità sanitarie nazionali e sovranazionali. Molti esperti, soprattutto negli Stati Uniti, hanno levato voci critiche contro la cosiddetta "industria del cibo" (*food industry*) per la sua influenza politica e per la sua aggressiva promozione di cibi ad alto tenore energetico, ma basso valore nutrizionale. Il Ministero della Salute italiano ha già attivato una serie di provvedimenti per contenere questa epidemia, tra cui una campagna istituzionale di informazione sulla corretta alimentazione e sui corretti stili di vita. Secondo dati del CENSIS il 60% dei cittadini italiani ha notato e apprezzato tale campagna e il 36,8% degli italiani ha modificato alcune delle abitudini scorrette. Assodato che la popolazione italiana abbia aumentato l'attenzione e la sensibilità al problema della corretta alimentazione e in genere a un migliore stile di vita, anche il mondo medico e assistenziale a questo punto deve adeguarsi e organizzarsi a far fronte a una maggiore richiesta di interventi. Esistono infatti una serie di fattori che impediscono un'appropriate gestione di questa patologia, da parte sia dei medici sia dei pazienti. Tra questi vale la pena ricordare le limitazioni dei tempi per le visite mediche, la scarsità dei centri e del personale medico specializzato, la limitazione dei supporti farmacologici a carico del Sistema Sanitario Nazionale, la mancanza di un'educazione alimentare a livello scolastico. Di rilievo sono i problemi culturali legati a un'informazione scorretta, tendente a far passare come miracolosi approcci dietetici sconsiderati e pericolosi o legati alla pubblicità di alimenti soprattutto indirizzata al mondo dei giovani sprovvisti, molto spesso, di una sufficiente capacità critica nei confronti della pubblicità stessa.

In un recente lavoro di Consenso sull'inquadramento diagnostico e terapeutico del sovrappeso, dell'obesità e della sindrome metabolica, organizzato dal Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità dell'Università di Milano, a cui hanno partecipato ben tredici Società Scientifiche, sono raccolte le raccomandazioni per la prevenzione, la diagnosi e la terapia dell'eccesso di peso. La prima di queste raccomandazioni prevede che qualsiasi medico, specialista o generalista, nel visitare un paziente per qualsiasi motivo di salute, valuti peso, altezza, circonferenza della vita e rischio cardiovascolare globale. Sulla base di tali parametri, quindi in funzione del rischio, il medico dovrebbe impostare un'attività di prevenzione basata sull'educazione a corretti stili di vita.

Prevenzione, dunque, cioè prendere in considerazione il problema prima che diventi incurabile. Dall'obesità, infatti, non si guarisce; essa si può gestire da un punto di vista clinico. Non esistono né diete né pillole magiche; bisogna invece mettere in atto un approccio interdisciplinare integrato, volto a modificare nel lungo periodo lo stile di vita. Il metodo si basa su un'educazione alimentare che renda il paziente conscio e in grado di autogestire la propria alimentazione e su un supporto psicologico mirato a ottenere abilità nel modificare stabilmente i propri comportamenti. I farmaci di cui disponiamo oggi non

sono curativi ma sintomatici: cioè non eliminano le disfunzioni che portano all'obesità ma, se utilizzati nell'ambito di una strategia terapeutica di tipo cognitivo-comportamentale, possono contribuire a un più rapido raggiungimento degli obiettivi (calo ponderale del 10% del peso iniziale) e, soprattutto, a mantenere nel tempo i risultati ottenuti.

Controllo neuroendocrino dell'apporto alimentare e del bilancio energetico e possibili farmaci futuri per il trattamento dell'obesità

E. Nisoli

Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità, Dipartimento di Scienze Precliniche, LITA Vialba, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano

Meccanismi centrali che controllano l'equilibrio energetico. Meccanismi sia centrali sia periferici sono coinvolti nel bilancio energetico. I depositi di grasso possono immagazzinare energia sotto forma di acidi grassi in risposta alla disponibilità di substrati e questa informazione viene trasferita ai centri cerebrali tramite diverse molecole. In particolare, la produzione di leptina da parte degli adipociti (le cellule del tessuto adiposo) è regolata dal bilancio energetico. Quando i depositi di energia (e quindi il grasso) sono ripieni, la produzione dell'ormone è alta. Al contrario, la sua produzione è bassa quando i depositi energetici sono svuotati come, per esempio, in caso di digiuno protratto. I livelli circolanti di leptina, dunque, riflettono le riserve energetiche dell'organismo e l'equilibrio energetico è regolato attraverso processi mediati dalla leptina: la riduzione dei suoi livelli con il digiuno aumenta l'appetito e diminuisce la spesa energetica, mentre quando le riserve energetiche sono adeguate, gli alti livelli dell'ormone diminuiscono l'assunzione di cibo e aumentano la spesa energetica.

Esistono diverse isoforme del recettore della leptina: quella più espressa e funzionalmente rilevante nelle aree cerebrali è l'isoforma lunga o isoforma b (LRb). I topi *db/db*, che presentano un'obesità genetica, hanno una mutazione nel gene che codifica il recettore b della leptina, al contrario dei topi geneticamente obesi *ob/ob* in cui l'obesità è determinata dalla mancanza del gene della leptina o nella presenza di un gene che codifica per una forma non funzionante della proteina. Le funzioni delle isoforme corte del recettore della leptina non sono ancora del tutto chiare, anche se sono stati proposti ruoli nel trasporto della leptina stessa attraverso la barriera ematoencefalica.

L'LRb è maggiormente espresso nei neuroni dei nuclei cerebrali dell'ipotalamo basomediale, tra cui il nucleo arcuato (ARC) e i nuclei dorsomediale (DMH) e ventromediale (VMH). L'ablazione chimica o fisica di questi nuclei determina aumento dell'assunzione di cibo e anomalie neuroendocrine simili a quelle che si riscontrano nei topi *db/db* e *ob/ob*. Questo indica che tali nuclei ipotalamici, che costituiscono il cosiddetto "centro della sazietà", sono siti cruciali dell'azione della leptina. Tra i nuclei ipotalamici quello in cui più elevata è l'espressione del recettore lungo della leptina è l'ARC, dove si trovano almeno due popolazioni distinte di neuroni. Una popolazione sintetizza il neuropeptide Y (NPY) e il peptide correlato alla proteina agouti (AgRP), potenti neuropeptidi oressizzanti, e l'altra sintetizza la proopiomelanocortina (POMC), che viene processata

ad aMSH (ormone stimolante i melanociti), un potente ormone anoressizzante. La stimolazione del recettore LRb stimola la sintesi di POMC e attiva i neuroni LRb/POMC. L'AgRP inibisce il segnale dell'aMSH e l'NPY è un potente ormone oressizzante, cioè stimolante l'assunzione di cibo, che sopprime anche gli assi ormonali che regolano la crescita e la riproduzione. La leptina inibisce i neuroni NPY/AgRP e l'espressione di questi neuropeptidi. Quindi, l'LRb stimola la produzione di neuropeptidi anoressizzanti e inibisce i livelli dei peptidi oressizzanti. Al contrario, una diminuzione o un deficit di attività leptinergica (per es., durante digiuno e nei topi *ob/ob* e *db/db*) stimola l'appetito sopprimendo la sintesi di neuropeptidi anoressizzanti (per es., POMC) e aumentando l'espressione di peptidi oressizzanti (per es., NPY e AgRP).

Mutazioni nel gene della leptina causano un appetito insaziabile, obesità severa e numerose anomalie cliniche: tale quadro viene completamente risolto con la somministrazione della leptina stessa. I pazienti eterozigoti per la mutazione della leptina sviluppano una forma di obesità non così grave come gli omozigoti. Sebbene la somministrazione dell'ormone normalizzi il comportamento alimentare, gli sforzi di volontà sono del tutto incapaci di controllarlo in questi rari individui. La perdita di peso determina una riduzione dei livelli circolanti di leptina nei pazienti obesi. A ciò consegue uno stato di bilancio energetico positivo con aumento marcato della fame e diminuzione del metabolismo basale, meccanismi messi in atto per riportare il peso ai livelli di base. Anche nei soggetti anoressici o in quelli affetti da lipodistrofia, in cui c'è una marcata riduzione dei depositi adiposi dell'organismo e, di conseguenza, un calo patologico del peso, i livelli plasmatici della leptina sono estremamente bassi. La somministrazione di leptina, almeno nei pazienti con lipodistrofia, migliora il quadro clinico, con aumento dell'appetito.

Questi studi dimostrano che la leptina possiede potenti effetti biologici nell'uomo e suggerisce la possibilità che individui obesi con bassi livelli circolanti dell'ormone potrebbero perdere peso dopo somministrazione della leptina. Il trattamento degli obesi con leptina ha effetti variabili: in generale, tale trattamento non ha dimostrato marcata efficacia sulla fame e sul peso in quanto la maggior parte degli obesi sembra sviluppare una forma di resistenza alla leptina stessa. Un obiettivo chiave, dunque, nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'obesità sarà quello di chiarire come si sviluppa lo stato di leptino-resistenza: una delle limitazioni a questo obiettivo è senz'altro il fatto che, eccetto alcuni effetti sul muscolo e altri tessuti periferici, il bersaglio d'azione della leptina è principalmente centrale, a livello cioè di alcune aree del cervello e, quindi, non semplice da studiare. Una maggiore comprensione della resistenza alla leptina richiederà l'identificazione di tutti i siti d'azione dell'ormone come prerequisito alla comprensione delle risposte cellulari che sono ridotte in caso di leptino-resistenza. Questo potrebbe fornire possibilità per migliorare direttamente tale resistenza o per attivare le vie di trasmissione del segnale della leptina a valle del recettore (JAK-Stat, oltre a Stat3, SHP2, PI3K e fosfodiesterasi 3B). Vie di segnale diverse sono probabilmente attivate in diversi tipi neuronali. Recenti ricerche dimostrano che i geni codificanti PTP1b, SOCS-3 e altri contribuiscono alla resistenza nel sistema nervoso centrale e indicano che l'inibizione di queste molecole potrebbe aumentare l'azione della leptina e ridurre il peso corporeo. La sensibilità alla leptina può essere modulata anche da fattori ambientali. Per esempio, l'assunzione di una dieta altamente

palatabile, con elevato tenore di grassi, porta all'obesità in alcuni ceppi di topi geneticamente suscettibili, ma non in altri ceppi. Un possibile meccanismo che spieghi gli effetti della dieta sulla sensibilità alla leptina è suggerito dagli studi su animali transgenici che sovraesprimono la leptina stessa. Mantenuti a una dieta standard, questi animali sono estremamente magri; ma quando vengono sottoposti a una dieta altamente ricca in grassi, non rispondono più alla leptina e diventano obesi. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che l'aumento dei lipidi assunti sia in grado di alterare segnali cellulari nell'ipotalamo. Un'altra possibilità è che il valore edonistico della dieta porti a leptino-resistenza, forse attraverso la modulazione delle vie di "reward" (o di ricompensa), che interagiscono con quelle che rispondono alla leptina. In effetti, l'assunzione di cibo è un comportamento legato ai meccanismi di reward e i potenti effetti che la leptina induce sulle vie di ricompensa confermano l'esistenza di una relazione tra questa molecola e gli stimoli edonistici. L'assunzione di cibo possiede un'importante componente motivazionale: stimoli visivi, gustativi e olfattivi, aspetti emozionali e input cognitivi superiori vengono integrati nella decisione di assumere cibo. Sebbene il nucleo accumbens svolga un ruolo di primo piano nel controllare i comportamenti di rinforzo, non si conosce ancora del tutto il sistema neuronale che regola questo aspetto per il comportamento alimentare.

Un ulteriore aspetto della resistenza alla leptina è relativo ai meccanismi di trasporto della stessa a livello della barriera ematoencefalica. Tali meccanismi sono ancora sconosciuti, ma potrebbero essere coinvolti nella sensibilità all'ormone. Infine, al momento non si conosce nemmeno se la forma attiva della leptina sia quella libera o legata ad altre proteine regolatorie o di trasporto.

Meccanismi periferici che controllano la spesa energetica.

La discussione sulle cause dell'obesità generalmente si focalizza sull'importanza, nell'equazione del bilancio energetico, dell'assunzione del cibo. Ciononostante, diverse evidenze sperimentali indicano come la spesa energetica sia strettamente regolata e che alterazioni inconscie della spesa energetica esercitino una potente, e forse dominante, influenza sulla regolazione del peso corporeo. Nell'uomo la spesa energetica è altamente variabile, e studi prospettici suggeriscono come individui con una spesa bassa sviluppino più frequentemente obesità rispetto agli individui con una spesa più alta. Cruciale è il ruolo della termogenesi attivata non da esercizio fisico volontario (che si definisce anche NEAT, o *non exercise activity thermogenesis*, e che descrive un soggetto con "irrequietezza", che presenta un elevato grado di contrazione muscolare nell'espletamento delle azioni quotidiane, come il camminare o il semplice mantenere la postura). Si è potuto dimostrare come l'iperalimentazione induca guadagno di peso in quei soggetti in cui la NEAT è più bassa, rispetto ai soggetti in cui tale quota di spesa energetica è maggiore. Questa differenza risiederebbe in una diversa predisposizione genetica, forse a carico della funzionalità del sistema nervoso simpatico che regola il metabolismo di base.

La spesa energetica si riferisce al numero di calorie totali spese nelle 24 ore, che dipendono dal metabolismo di base, dall'attività fisica e dall'effetto termico dei cibi. A differenza dell'attività muscolare connessa alla NEAT, l'esercizio fisico volontario rappresenta solo una piccola frazione della spesa energetica quotidiana. Dunque, l'esercizio fisico in quanto tale non mostra elevata efficacia nella terapia dell'obesità, anche perché

l'aumentata spesa energetica che si accompagna con l'esercizio è generalmente compensata da un aumentato consumo di cibo.

La spesa energetica diminuisce significativamente in seguito a perdita di peso. Questo fatto, insieme con l'aumentata sensazione di fame, contribuisce senza dubbio all'alto tasso di ricadute che si verificano dopo interventi di restrizione dietetica. Un esempio estremo si può inferire dall'analisi degli esiti dopo interventi di chirurgia bariatrica, procedure che alterano la normale anatomia gastrointestinale per ridurre l'assunzione calorica. Sebbene i pazienti perdano una significativa quantità di peso, quasi tutti rimangono clinicamente obesi dopo l'intervento. Questa osservazione è consistente con gli studi condotti nell'animale di laboratorio, che mostrano che gli animali geneticamente obesi diventano tali anche quando il loro consumo di cibo viene ridotto, pari a quello normalmente consumato dagli animali normopeso. Qualche caratteristica metabolica differenzia, dunque, gli individui obesi dai normopeso, indipendentemente dal consumo di cibo.

Tutto questo suggerisce che la stimolazione farmacologica della spesa energetica potrebbe costituire una valida alternativa per la riduzione del peso. Gli antichi dati ottenuti con il dinitrofenolo, un disaccoppiante della respirazione mitocondriale che induce perdita di peso nell'uomo, costituiscono una riprova di quanto detto. La sostanza, in grado di aumentare la spesa energetica, non venne più utilizzata per la sua marcata tossicità nell'uomo. In questa stessa direzione andava anche l'uso degli ormoni tiroidei, anch'essi gravati da grave tossicità cardiaca.

Recenti studi negli animali hanno identificato altri geni, la cui mutazione aumenta la spesa energetica e ostacola lo sviluppo di obesità malgrado l'aumentato consumo di cibo. Tre di questi geni codificano per enzimi implicati nella biosintesi degli acidi grassi - acetil CoA decarbossilasi-2 (AAC-2), diacilglicerolo acetil transferasi (DGAT) e sterolo CoA desaturasi-1 (SCD-1). La leptina inibisce l'espressione di SCD1 e l'attività dell'ormone sulla spesa energetica sarebbe proprio dovuta alla sua modulazione di questo enzima. Questi risultati suggeriscono che l'inibizione della biosintesi degli acidi grassi o del loro immagazzinamento porta a un secondario aumento della loro ossidazione e a una riduzione del peso.

Altre molecole che attivano la spesa energetica comprendono il coattivatore del PPAR γ noto con il nome di PGC-1 α , che è in grado di attivare la mitocondriogenesi e i programmi cellulari che promuovono la spesa energetica cellulare, oltre al recettore nucleare PPAR γ , che regola l'espressione di geni coinvolti nella termogenesi, e al recettore β_3 -adrenergico, la cui stimolazione aumenta la spesa di energia e un marcato dimagrimento in numerosi modelli di obesità negli animali.

I farmaci attualmente in uso e il loro meccanismo d'azione

G. Di Sacco, F. Vignati, F. Muratori

Struttura Complessa di Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

Sibutramina. Sibutramina è l'unico farmaco ad azione centrale in commercio approvato per il trattamento a lungo termine dell'obesità. Questo farmaco differisce da quelli utilizzati in passato perché, anziché aumentare il rilascio di neurotrasmet-

titori, esplica la propria azione inibendo la ricaptazione di serotonina e di noradrenalina. Questo duplice meccanismo d'azione si traduce in un effetto sinergico: una riduzione dell'assunzione di energia per azione sui centri ipotalamici della fame e della sazietà e un incremento del dispendio energetico, che si combinano nel promuovere e mantenere la perdita di peso corporeo. Quindi, a differenza di farmaci quali la dexfenflamina, che induce il rilascio del serotonina e la sua conseguente deplezione, sibutramina è priva di attività di rilascio neurotrasmettitoriale. Nell'animale la sibutramina ha dimostrato di ridurre l'introito alimentare esaltando il naturale processo di sazietà, con una minore durata e frequenza dei pasti, e di aumentare il dispendio energetico per incremento della termogenesi. Nonostante le differenze del tessuto adiposo umano rispetto a quello di altri animali, l'aumento del dispendio energetico è stato dimostrato anche nell'uomo e si pensa possa contribuire al calo ponderale. Si può quindi affermare che il calo ponderale indotto da sibutramina si ottiene attraverso due effetti complementari: l'aumento del senso di sazietà e la stimolazione del dispendio energetico.

La sibutramina è un'ammina terziaria e, quando è somministrata nell'uomo, è rapidamente demetilata in un'ammina secondaria, il metabolita 1, e in un'ammina primaria, il metabolita 2. Il farmaco è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale ed è poi sottoposto ad ampio processo metabolico epatico con la formazione dei due principali metaboliti; questi ultimi compaiono in circolo dopo circa 30 minuti e sono i responsabili dell'azione farmacologica. La loro emivita è rispettivamente di 14 e 16 ore e in studi con dosi ripetute si è dimostrato che lo steady-state è raggiunto in quattro giorni. I metaboliti attivi vengono a loro volta metabolizzati in metaboliti coniugati inattivi (metaboliti 5 e 6) ed escreti prevalentemente con le urine. Il metabolismo della sibutramina è mediato attraverso gli isoenzimi del citocromo P450. Tra le altre caratteristiche farmacologiche degne di menzione è bene ricordare che il farmaco non modifica in modo significativo le concentrazioni plasmatiche della dopamina e questo indica una mancanza di potenzialità verso l'abuso del farmaco. Gli studi specifici effettuati sull'uomo per valutare il potenziale di abuso della sibutramina hanno confermato questo dato. Inoltre, è stato dimostrato che la sibutramina e i suoi metaboliti hanno una scarsissima affinità per i recettori centrali e periferici muscarinici e per i recettori per le benzodiazepine, e da ciò si evince che questo farmaco ha intrinsecamente un basso effetto sedativo.

In generale la sibutramina è ben tollerata; gli effetti collaterali più frequenti, in confronto al placebo, includono secchezza della bocca, perdita dell'appetito, stipsi, insonnia, dispepsia, vertigini, nausea e tachicardia, e sono da mettere in relazione al suo meccanismo d'azione.

In considerazione del meccanismo d'azione, la sibutramina non deve essere impiegata in associazione con altri farmaci anoressizzanti e con farmaci che agiscono sul sistema serotoninergico. Sempre per gli stessi motivi l'uso contemporaneo di decongestionanti nasali, quali efedrina e pseudoefedrina deve essere valutato attentamente, non essendoci studi controllati a riguardo. Inoltre, il farmaco è controindicato in pazienti che abbiano assunto nelle due settimane precedenti inibitori delle monoamino-ossidasi. Infine, la sibutramina non è indicata in soggetti con anamnesi positiva per malattie cardiovascolari o affetti da gravi disfunzioni epatiche o renali. Soprattutto in soggetti ipertesi, si consiglia di monitorare, a intervalli regolari, la pressione arteriosa e la frequenza cardia-

ca. La sibutramina non inibisce la soppressione dell'ovulazione da contraccettivi orali.

Orlistat. Orlistat appartiene a una nuova classe di farmaci per l'obesità, in quanto agisce non sopprimendo l'appetito, ma riducendo l'assorbimento dei grassi a livello del tratto gastrointestinale. L'azione farmacologica non si manifesta quindi per via sistemica, bensì nel tratto gastrointestinale dove orlistat inibisce selettivamente le lipasi. La lipasi è l'enzima chiave coinvolto nella digestione dei grassi alimentari. Le lipasi scindono i lipidi alimentari, in presenza di sali biliari, liberando acidi grassi dal glicerolo dei trigliceridi: gli acidi grassi liberi e il monogliceride sono successivamente disponibili per l'assorbimento attraverso la parete intestinale fino a giungere in circolo; l'anello b-lattionico di orlistat forma un estere con i residui laterali della serina nel sito attivo delle lipasi, che è stabilizzato dai sali biliari. Il blocco delle lipasi determina una minore degradazione dei trigliceridi alimentari con conseguente riduzione del loro assorbimento (circa il 30% in meno). Questa ridotta formazione di acidi grassi determina anche una minore solubilizzazione del colesterolo alimentare con conseguente riduzione del suo assorbimento. I trigliceridi non assorbiti passano attraverso il tratto intestinale e sono eliminati con le feci. Orlistat non ha effetti sulle altre funzioni pancreatiche, né sull'assorbimento dei carboidrati e delle proteine. La diminuzione dell'introito calorico giornaliero in una dieta bilanciata è di circa 100 kcal.

Orlistat ha un assorbimento sistemico del tutto trascurabile (inferiore all'1% della dose somministrata) e non determina nessuna inibizione delle lipasi sistemiche. L'escrezione urinaria è, ovviamente, minima, mentre è elevata quella attraverso le feci (> 96% della dose totale).

La dose consigliata è di 120 mg (una capsula) prima, durante o fino a un'ora dopo il termine dei pasti. Gli effetti collaterali sono la diretta conseguenza dell'azione farmacologica di riduzione dell'assorbimento dei grassi alimentari e riguardano principalmente il tubo digerente con feci poltacee, oleose, crampi addominali, flatulenza, aumento della frequenza di defecazione, incontinenza fecale, disturbi tutti rilevati soprattutto in pazienti che non diminuivano la quota alimentare di grassi. Infatti, gli effetti collaterali sopra indicati non sono correlati alle dosi di farmaco utilizzate, bensì alla quantità di grasso eliminato con le feci. Tutti gli studi clinici condotti con orlistat hanno incluso una valutazione dei livelli delle vitamine liposolubili e del beta-carotene ed è stata nota una diminuzione significativa di dette vitamine senza comunque effetti sfavorevoli sul metabolismo del calcio e sulle ossa. La supplementazione con vitamine liposolubili, in pazienti trattati per lungo tempo con orlistat, è consigliata: tale supplemento dovrebbe essere somministrato due ore prima o due ore dopo l'ultima somministrazione di orlistat. Orlistat, dato che può comportare un'aumentata eliminazione di ossalato urinario, è da usare con cautela in caso di nefrolitiasi da ossalato di calcio. Il farmaco è praticamente privo di interazioni farmacologiche con altre molecole. I criteri adottati in studi controllati sono la logica conseguenza dell'attività farmacologica della molecola che, riducendo l'assorbimento dei grassi alimentari, è indicata soprattutto in quei pazienti che già sono aderenti a una dieta ipocalorica: in questi soggetti, infatti, riducendo ulteriormente l'introito calorico, si assiste a un maggiore calo ponderale. A nostro avviso, l'importanza di questo farmaco non è comunque data solo da questo aspetto, ma dagli effetti gastroenterici che insorgono quando si aumenta in modo eccessivo l'introito di gras-

si: questa sorta di "effetto antabuse" permette una maggiore aderenza alla dieta corretta. Ciò è probabilmente più evidente nei soggetti affetti da obesità morbigena ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) proprio perché in questi pazienti l'eccesso di alimenti grassi è notevolmente marcato. Queste considerazioni, unite alla scarsità di assorbimento sistemico e la mancanza di interazione con altri farmaci, ci fanno ritenere orlistat un farmaco particolarmente indicato nelle fasi di mantenimento.

Bibliografia

1. Gunland C, Martin KF, Heal DJ, Auberch SB: In vivo criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* **283**, 581-591, 1997
2. Halford JCG, Heal DJ, Blundell JE: Effects in the rat of sibutramine on food intake and the behaviour of satiety sequence. *Br J Pharmacol* **114**, 387P, 1995
3. Stricker-Krongrad A, Burlet C, Souquet AM et al: Sibutramine effects on feeding behaviour: a dose dependence and microstructural analysis. Proceedings of pharmacologic treatment of obesity 7th ICO satellite. Saint Adelaide 53, 1994
4. Connolly IP, Heal DJ, Stock MJ: A study in rats of effects of sibutramine on food intake and thermogenesis. *Br J Pharmacol* **114**, 388P, 1995
5. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A: The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* **23**, 1016-1024, 1999
6. Kaiser PE, Hinson JL: Sibutramine: dose response and plasma metabolite concentrations in weight loss. *J Clin Pharmacol* **34**, 1019, 1994
7. Garrat CJ, Hind ID, Haddock RE: Single/repeat dose kinetics of sibutramine metabolites in obese subjects. *J Clin Pharmacol* **35**, 928, 1995
8. Luscombe GP, Slater NA, Lyons MB, Wynne RD, Scheinbaum ML, Buckett WR: Effect on radiolabelled-monoamine uptake in vitro of plasma taken from healthy volunteers administered the antidepressant sibutramine HCl. *Psychopharmacology (Berl)* **100**, 345-349, 1990
9. Cole JO, Kaiser PE, DeHaan HA: Sibutramine hydrochloride: evaluation of abuse potential. *Obes Res* **1** (suppl 2), 1185, p71, 1993
10. Stock MJ: Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord* **21** (suppl 1), S25-29, 1997
11. Zhi J, Melia AT, Funk C et al: Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. *J Clin Pharmacol* **36**, 1006-1011, 1996
12. Zhi J, Melia AT, Eggers H et al: Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in health human volunteers. *J Clin Pharmacol* **35**, 1103-1108, 1995
13. Zhi J et al: The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption on the pharmacokinetics of beta-carotene in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **36**, 152-159, 1996
14. Elliot WT, Chan J: Orlistat capsules (Xenical Roche Laboratoires). The physician's therapeutic and drug alert. *Amer Health Consultants* **3**, 90-92, 1999
15. Di Sacco G, Muratori F: Orlistat in extreme obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* **24** (suppl 1), 359, 2000

Aspetti psicologici della terapia farmacologica dell'obesità

S. Rinaldi

Università della Svizzera Italiana, Facoltà di Scienze della Comunicazione, Health Care Communication Laboratory, HCCLab, Lugano

Nel presentare il mio intervento relativo agli aspetti psicologici del trattamento farmacologico dell'obesità vorrei partire dal concetto di *compliance terapeutica*, costruito ampiamente utilizzato nella medicina attuale e indicativo de "...l'ascolto e messa in pratica delle indicazioni mediche da parte del paziente" (1).

Considerando le difficoltà alla compliance nel trattamento farmacologico nel trattamento dell'obesità in termini di non immediata adesione, facile drop out o mal utilizzo del presidio farmacologico proposto, nel seguente lavoro si postula l'ipotesi che vi possano essere degli errori nella comunicazione medico-paziente specifica e si vorrebbe a tal proposito fornire uno spunto di riflessione al fine di meglio conoscerne gli obiettivi e ottimizzarne i risultati.

La letteratura esistente in proposito trova un utile strumento nell'analisi della comunicazione tra medico e paziente nella formula di Lasswell (2) che viene presentata nella tabella 1.

La formula indica la *forza persuasiva* del messaggio medico, quindi la possibilità che allo stesso messaggio consegua una compliance terapeutica adeguata ("l'effetto"), fortemente dipendente dai cinque fattori specifici presentati e in questa sede l'attenzione viene volutamente posta a tre di questi (il "chi" dice "che cosa" "a chi") al fine di giungere a una personalizzazione del messaggio medico che sia anche premessa di un successo di trattamento.

Da una interessante ricerca del Wall Street Journal Online's Health Ind. (3) le abilità professionali del medico (il "chi") che più promuovono una adesione alle indicazioni terapeutiche impartite sono l'essere rispettoso (85%), il possedere capacità di ascolto (80%) e di valutazione critica (80%), una personale facile comunicabilità (84%), la tendenza a prendere comunque sul serio i problemi del paziente (83%) e la capacità di prendersi realmente cura del paziente e della sua salute (81%). Il "che cosa", in questo caso il farmaco prescritto per il trattamento dell'obesità, ha una sua specificità tecnica le cui indicazioni vanno attentamente illustrate al paziente, e di questo altri colleghi in questa sede tratteranno. *Timing* di presentazione dell'utilizzo del farmaco, la storia personale del paziente relativa all'uso di terapie farmacologiche e fondamentale il significato personale attribuito al farmaco da parte del paziente sono tre elementi di grande rilevanza sul piano psichico da tenere ben presenti (4).

Ma "a chi" è rivolta la terapia farmacologica? Le caratteristiche personali (5) del paziente con obesità sono peculiari e

diviene assolutamente indispensabile averle sempre presenti al fine di creare una coppia medico-paziente che possa davvero co-creare un percorso di cura funzionale e significativo.

La relazione terapeutica costruita su queste premesse ha ottime possibilità di riuscita e di seguito vengono schematicamente illustrati, correlandoli alle caratteristiche personali proprie di soggetti con obesità, i principali *obiettivi* del trattamento farmacologico dell'obesità realizzabili considerando la costituente psicologica del paziente.

1. Raggiungimento di una compliance terapeutica buona relativa all'uso del farmaco.

La ferma volontà da parte del medico di evitare di assecondare la richiesta di essere "tuttologo" da parte del paziente, la condivisione dei processi di *decision making* (6) e il riconoscimento delle competenze del paziente di pensare, provare, agire in modo autonomo e funzionale evitano che il paziente con obesità rilegga nella relazione terapeutica quelle caratteristiche di vaga e indefinita percezione di sé, di difficoltà a costruire e mantenere una relazione con "l'altro" che spesso vede in altri contesti e conosce come elementi negativi di se stesso.

2. Evitare i drop-out.

Mettendo bene in chiaro sin dalle prime battute della proposta di trattamento farmacologico un "contratto terapeutico" esplicitato in termini di tempi, utilizzo, possibilità di eventuali modifiche *in itinere*, ecc... esplicitando anche l'esistenza della possibilità di sospensioni concordate dell'uso del farmaco stesso il medico prevede, anticipa e affronta la possibilità che il paziente possa bloccarsi - nel trattamento e anche sulle attività di tipo cognitivo - in quanto non in grado di affrontare, come gli è tipico, l'emotività scaturita dal tema del deludere l'altro, fattore spesso demotivante nel soggetto obeso.

3. Una funzionale ed efficace motivazione al trattamento.

Il medico può esplicitare la condivisione dei significati di specifici stati d'animo e di emozioni negative mettendo in atto uno stile relazionale cooperativo e non giudicante che aiuta e facilita nel paziente in questione a mantenere una certa stabilità nello stato emotivo e nella propria motivazione al trattamento (evitando così la "tensione" che la dipendenza dal giudizio esterno e/o interno esercita sul soggetto obeso).

4. La relazione terapeutica come palestra relazionale che promuove l'autonomia cognitiva ed emotiva.

L'autorevolezza e non l'autorità del medico, l'allenamento a una esperienza relazionale paritetica dal punto di vista della stima dell'individuo/paziente, l'*empowerment* anche dal punto di vista informativo, mediante la condivisione di una conoscenza specifica sul farmaco, e la consapevolezza da parte del clinico della necessità di lavorare anche sugli effetti psicologici dell'uso del farmaco, permettono al paziente di sentirsi "ufficialmente riconosciuto" il bisogno di stima e riconoscimento di sé (senza i quali mai manterrebbe una compliance terapeutica adeguata) che lo aiuta a non mettere in atto una rigida amplificazione dei sentimenti negativi e dell'iper critica personale.

5. Trattamento a lungo termine consapevole.

La capacità del medico che prescrive un farmaco per il trattamento dell'obesità di realizzare una "vigile e costante" osservazione sulla perdita/non perdita di peso, l'attenzione alla variazione dello stato di vulnerabilità talvolta scaturito da essa, l'utilizzo strategico delle risorse del paziente aiutano il paziente stesso a non incorrere nella "solita" tendenza a evitare le aree problematiche mediante il "non dire" o "raccontare

Tab. I. La formula di Lasswell

Comunicazione efficace tra medico e paziente	
Chi	Dice che cosa Attraverso quale canale
A chi	Con quale effetto?

bugie". La consapevolezza che ne consegue rende decisamente più accettabile e fattibile un percorso di cura così non semplice come è quello dell'obesità (5).

Rispettoso delle caratteristiche psichiche e comportamentali del soggetto con obesità il trattamento farmacologico specifico diviene dunque uno strumento di lavoro il cui utilizzo razionale viene condiviso dal medico con il paziente in un'ottica di significato co-costruito dal momento della sua prescrizione, per tutta la sua gestione fino alla sospensione.

Bibliografia

1. Delbanco TL: Patient-Centered Care and Communication: an expert interview. *Medscape*, January, **23**, 2005
2. Lasswell H: The structure and function of communication and society. 1948
3. Health Care Pool Ed. Doctors' interpersonal skills valued more than their training or being up-to-date. *The Wall Street Journal* **3**, 19, 2004. Lawrence RG: Framing Obesity. The evolution of news discourse on a public health issue. *Press/Politics* **9**, 56-75, 2004.
5. Rezzonico G, Rinaldi S: Verso l'abitudine del mangiar sano. Quando le abitudini alimentari non corrette portano al sovrappeso e all'obesità. *Collana life-Style Therapy*. Ed. One Way, 2002
6. Parson T: The sick role and the role of the physician reconsidered. *Milbank memorial found quarterly* **53**: 257-278, 1975
7. Rezzonico G, Rinaldi S: Quando i pazienti ci insegnano a modificare la pratica terapeutica per evitare i drop out. In: Todisco P (Ed): *Gli insuccessi terapeutici nei disturbi di comportamento alimentare*. McGraw-Hill, Milano, 2003

Il ruolo del SSN e dell'ambulatorio specialistico pubblico nella corretta gestione del paziente obeso ivi compresa la terapia farmacologica dell'obesità

G. Fatati

Unità di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedale S. Maria, Terni

Il PSN 2003-2005 ha sancito che la *mission* del Ministero della Salute non è la pianificazione e il governo della sanità, ma la garanzia della salute e che il benessere psicofisico si ottiene ponendo attenzione agli stili di vita; nel piano è anche detto che l'obesità è la seconda causa di morte prevenibile dopo il fumo. Recentemente, una sentenza della Corte di Cassazione ha stabilito che l'obesità è a tutti gli effetti una malattia e che il grave obeso può usufruire dell'assegno di invalidità. Ancora più recentemente un Senatore della Repubblica ha presentato un d.l. dal titolo "Norme a tutela delle persone affette da obesità grave e abbattimento delle barriere architettoniche..." che prevede i medicinali per i grandi obesi in fascia A e modifiche degli standard di progettazione degli edifici pubblici. Nonostante tali presupposti sono ancora frequenti le mistificazioni culturali o concettuali che portano a considerare l'obesità un problema estetico e non una patologia e ad assicurare la possibilità di una rapida guarigione con diete e trattamenti incongrui. Si assiste a mistificazioni organizzative con il fiorire di centri per la cura dell'obesità in presenza di scarse risorse e investimenti modesti dove

tutto è basato sulla iperspecializzazione in assenza di un team adeguato. Il cardine dell'atteggiamento moderno nei confronti della malattia sta nel riconoscimento della non responsabilità morale del singolo. Nonostante i presupposti, nei confronti dell'obeso, persiste il pregiudizio della irresponsabilità morale del soggetto che è causa ed effetto della malattia; la dieta viene somministrata e vissuta come agente contrario che non tiene conto dei cambiamenti della società, della cultura e della genetica del singolo. È come se barriere culturali insormontabili impedissero di razionalizzare quanto le evidenze scientifiche, per esempio sul tessuto adiposo, ci hanno permesso di apprendere. Lo stesso Ministero nel volumetto intitolato "Pensiamo alla salute" riporta una vignetta che si presta a diverse interpretazioni considerando che un tipo atletico chiede "Serve qualcosa capo?" e l'obeso seduto alla scrivania con un bicchiere in una mano, un sigaro nell'altra e una scatola di cioccolatini di fronte risponde "Sì, che lei prenda il mio posto!". Le Società Scientifiche dovrebbero interrogarsi sul perché tanti drop out negli ambulatori e tanti pochi dati confrontabili. La diffusione di una cartella clinica unica proposta dall'Italian Obesity Network è un primo tentativo, minimale, ma essenziale, di uniformare almeno la rilevazione dei dati. Il ruolo del Ministero e delle Società Scientifiche dovrebbe essere quello di frantumare le barriere culturali che impediscono all'obeso di essere trattato in modo corretto e razionale.

Uso di sibutramina nel calo ponderale, nel mantenimento del peso corporeo e nella sindrome metabolica

M. Barichella

Servizio di Dietetica, Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano

Sibutramina è un nuovo composto di recente introduzione che dà luogo a una nuova classe di farmaci: infatti, è l'unico farmaco ad azione centrale, impiegato a scopo dimagrante, che agisca sia sulle vie catecolaminergiche, sia su quelle serotoninergiche. Questo farmaco differisce dai precedenti perché, anziché aumentare il rilascio dei neurotrasmettitori, esplica la propria azione terapeutica inibendo la ricaptazione di serotonina e di noradrenalina. La sua assunzione giornaliera come parte di un programma di calo ponderale che prevede dieta ed esercizio fisico induce nei pazienti una perdita di peso maggiore che col trattamento comportamentale da solo. Il calo ponderale indotto da sibutramina si ottiene attraverso due effetti fisiologicamente complementari:

- aumento del senso di sazietà;
- stimolazione del dispendio energetico.

Nell'uomo la sibutramina fu inizialmente studiata come farmaco antidepressivo, ma tali studi furono poi abbandonati per inefficacia. Si notò, però, che ripetute somministrazioni di sibutramina, sia in volontari sani sia in pazienti depressi, non necessariamente obesi, davano luogo a perdita di peso e da lì iniziò il nuovo filone di ricerche sull'obesità.

La sibutramina è stata somministrata a più di 10.000 soggetti obesi in studi clinici controllati in cui è stato dimostrato che essa induce un calo ponderale dose-dipendente. Gli studi in genere hanno seguito un protocollo simile. I pazienti obesi assumevano il farmaco attivo o il placebo durante il periodo di trattamento, il quale, in genere, era stato preceduto da un periodo di run-in di 1-3 settimane, necessario per stabilire la presenza dei criteri di arruolamento e in tutti gli studi effettua-

ti è stata inclusa una terapia aggiuntiva sotto forma di dieta, di esercizio fisico e di consigli comportamentali.

Bray e coll. studiarono 1047 soggetti, utilizzando 6 dosi diverse di sibutramina 1, 5, 10, 15, 20, 30 mg contro placebo per 24 settimane; l'effetto dose-risposta fu rilevato in modo netto e fu stabilito che il dosaggio ideale si collocava tra i 5 e i 15 mg. Numerosi studi hanno valutato l'efficacia di sibutramina nel lungo periodo, tanto che questo è attualmente l'unico farmaco anti-obesità ad azione centrale ad avere studi in doppio cieco fino a due anni di terapia continuativa. Da tutti questi studi emerge che il calo ponderale è nettamente maggiore nei soggetti trattati con il farmaco rispetto a quelli che assumono placebo e avviene soprattutto nei primi sei mesi di terapia, per poi mantenersi stabile col proseguimento della cura. Recentemente è stato pubblicato un ampio studio che ha coinvolto circa mille soggetti, dove si dimostra che il farmaco è altrettanto efficace sia se somministrato continuativamente per un anno sia se somministrato in modo intermittente alternando cicli di sibutramina a cicli con placebo.

Come già accennato precedentemente, il maggior problema della terapia dietologica, accompagnata o meno da supporti di tipo comportamentale, è la scarsa percentuale di pazienti che raggiunge gli obiettivi prefissati e, se ottenuti, li mantiene.

L'azione farmacologica della sibutramina si esplica in un incrementato calo ponderale che in genere si raggiunge in sei mesi. I dati dello studio STORM, che ha valutato la media delle variazioni del peso corporeo durante il periodo del calo ponderale, e la successiva fase di mantenimento, per un periodo totale di due anni, hanno dimostrato che il trattamento giornaliero con sibutramina permette un miglior mantenimento del peso per un periodo di almeno 18 mesi, rispetto a quello che si potrebbe ottenere con la sola variazione dietetica e dello stile di vita. Lo studio STORM (605 soggetti esaminati) prevedeva una prima fase "aperta" in cui per sei mesi tutti i pazienti assumevano sibutramina alla dose di 10 mg/die e una seconda fase di 18 mesi, alla quale potevano aderire i pazienti che avevano raggiunto nei primi sei mesi un calo ponderale superiore al 5% del peso corporeo (raggiunto dal 94% dei pazienti con una perdita media di 11,9 kg). Dei 499 pazienti che rimasero a sei mesi, 467 furono assegnati a caso, nel rapporto 3:1, al trattamento con sibutramina (n = 352) o con placebo (n = 115) durante la fase del mantenimento del peso. Dopo due anni di trattamento il 69% dei pazienti trattati con sibutramina e il 42% dei controlli con placebo aveva mantenuto una riduzione del peso > al 5%; il 46% dei pazienti trattati con sibutramina vs 20% dei controlli aveva mantenuto una riduzione del peso > al 10%. Un altro studio multicentrico coordinato da Apfelbaum in 205 soggetti obesi, peraltro del 1999, aveva dimostrato che sibutramina era superiore rispetto al placebo nel mantenere il peso perduto dopo una dieta a bassissimo contenuto calorico. Un dato sicuramente importante che emerge dagli studi su sibutramina, è che il numero di drop-out è spesso superiore nel gruppo del placebo rispetto a quello del farmaco; è interessante notare che ciò avvenga anche nei casi di abbandono per effetti collaterali. Ciò a conferma dell'importanza di questo supporto farmacologico ad azione centrale in quei soggetti refrattari al solo trattamento dietologico.

Come tutti i farmaci anti-obesità ad azione centrale, lo scopo del trattamento con sibutramina non è tanto di aumentare il calo ponderale, ma di permettere a un maggior numero di soggetti obesi di raggiungere e mantenere il calo ponderale prefissato. Il farmaco è quindi indicato soprattutto in coloro che siano resi-

stenti alla sola dieta ipocalorica. È consigliata la dose di partenza di 10 mg; se dopo quattro settimane di terapia con 10 mg non si ha beneficio si può passare alla dose di 15 mg e, nel caso anche questa sia inefficace, si deve interrompere la terapia.

Infine, l'azione farmacologica della sibutramina sul peso corporeo produce degli effetti benefici sul profilo lipidico riducendo così il rischio cardiovascolare "globale". Inoltre, la sibutramina può essere utilizzata nel trattamento di pazienti obesi con ipertensione lieve-moderata, purché l'ipertensione venga trattata con farmaci antipertensivi. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di sibutramina nell'indurre calo ponderale nei pazienti con diabete di tipo 2: si può quindi concludere che sibutramina sia efficace anche nella sindrome metabolica.

Bibliografia

1. Gunland C, Martin KF, Heal DJ, Auberch SB: In vivo criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* **283**, 581-591, 1997
2. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM et al: Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* **7**, 189-198, 1999
3. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E: Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* **106**, 179-184, 1999
4. Kelly F, Jones SP, Lee IK: Sibutramine: weight loss in depressed patients. *Int J Obes* **19** (suppl 2), 145, 1995
5. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, Saris WH, Van Gaal L for the STORM Study Group: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* **356**, 2119-2125, 2000
6. Wirth A, Krause J: Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* **286**, 1331-1339, 2001
7. Griffiths J, Byrnes AE, Frost G, Bloom SR, Finner N, Jones SP, Romanec FM: Sibutramine in the treatment of overweight non-insulin dependent diabetics. *Int J Obes* **19** (suppl 2), 41, 1995
8. Fujioaka K, Seaton TB, Rowe C et al: Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metab* **2**, 175-187, 2000

Uso di orlistat nel calo ponderale, nel mantenimento del peso corporeo e nella sindrome metabolica

C.M. Rotella, G. Bardini, F. Cremasco

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze

L'obesità è una patologia a diffusione epidemica che non può essere più identificata come elemento nosologico isolato, ma associato a numerose alterazioni metaboliche e cardiocircolatorie nel quadro della complessa sindrome metabolica. Definita per prima dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1998 (1), è stata poi rivista nei suoi criteri diagnostici dal NCEP-ATP III statunitense nel 2001 (2) in presenza di almeno 3 delle seguenti alterazioni: circonferenza vita >102 cm nell'uomo e >88 cm nella donna, trigliceridi >150 mg/dl, colesterolo HDL <40

mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna, pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg o terapia antipertensiva in atto, glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl. Il core della sindrome è quindi l'obesità viscerale, strettamente correlata a insulino-resistenza, tale da incrementare il rischio per patologie cardiovascolari (3, 4). È quindi necessario disporre interventi efficaci per contrastare l'elevata comorbidità dell'obesità, e in tal senso l'orlistat è un farmaco che si è dimostrato efficace nell'indurre una significativa riduzione di peso (-10,2%) in trial di trattamento a breve e lungo termine, con effetti di miglioramento dei livelli pressori, del quadro lipidico, dell'insulino-resistenza e della tolleranza glucidica. A questo proposito, un'analisi retrospettiva (5) di 3 studi multicentrici in doppio cieco *versus* placebo ha evidenziato che il trattamento con orlistat ha ridotto la progressione a diabete mellito di tipo 2 nei pazienti con normotolleranza glicidica (6,6% *versus* 11%) e con IGT (3,0% *versus* 7,6%). È emersa inoltre una normalizzazione dei livelli glicemici nel 71,6% dei soggetti con IGT in trattamento rispetto al 49,1% dei controlli. Inoltre, l'orlistat ha dimostrato di ridurre positivamente il grasso viscerale e quindi la circonferenza vita (-7,4%) (6). Importanti sono anche i risultati dello studio XENDOS ove sono stati valutati gli effetti di orlistat 360 mg/die *versus* placebo e modificazioni dello stile di vita sul calo ponderale e parametri metabolici e circolatori correlati: il farmaco ha fatto registrare, dopo 208 settimane di trattamento, un calo ponderale di 6,9 kg *versus* 4,1 kg di placebo, mantenendo questi effetti anche dopo 4 anni di trattamento con oltre il 50% di pazienti che hanno fatto registrare un calo ponderale superiore al 5% del peso iniziale (7). Orlistat ha indotto effetti positivi significativi sui livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica, di colesterolo LDL (-11,4% a 1 anno e -12,8% a 4 anni) e su l'insorgenza di diabete tipo 2 (6,2% di incidenza di diabete *versus* 9,0% con il solo stile di vita). Quindi l'orlistat si dimostra come un farmaco che interviene positivamente sia sull'eccesso di peso sia sui parametri dismetabolici associati, riducendo così il rischio cardiovascolare associato. Inoltre, l'impiego di orlistat in pazienti con diabete tipo 2 ha permesso di evidenziare anche un miglioramento del compenso glicometabolico complessivo (8-11); inoltre, il farmaco ha prodotto significativi decrementi dei livelli circolanti di TNF-alfa e IL-6 (noti fattori infiammatori correlati al rischio cardiovascolare) in pazienti obesi a rischio coronarico (12). In conclusione, l'orlistat si configura come un farmaco "globale", necessario non solo per l'ottenimento e mantenimento a lungo termine di un efficace calo ponderale, ma anche per la riduzione dei numerosi parametri dismetabolici e circolatori correlati all'eccesso ponderale (13) e che definiscono in questi pazienti un elevato rischio per patologie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Alberti KGMM, Zimmet P, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **15**, 539-553, 1998
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **16**, 285, 2001
3. Banerji MA, Faridi N, Atluri R, Chaiken RL, Lebovitz HE:

Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 137-144, 1999

4. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE: Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* **280**, 1843-1848, 1998
5. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, Wilding JP, Sjostrom L: Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* **160**, 1321-1326, 2000
6. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* **352**, 167-172, 1998
7. 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* **27**, 155-161, 2004
8. Lindgarde F: The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* **248**(3), 245-254 2000
9. Hanefeld M, Sachse G: The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* **4**(6), 415-423, 2002
10. Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N: UK Multimorbidity Study Group. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract* **56**(7), 494-499, 2002
11. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, Foreyt J, Aronne L, Klein S: Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* **25**, 1123-1128, 2002
12. Samuelsson L, Gottsater A, Lindgarde F: Decreasing levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 during lowering of body mass index with orlistat or placebo in obese subjects with cardiovascular risk factors. *Diab Obes Metab* **5**, 195-201, 2003
13. Wirth A: Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **7**, 21-27, 2005

Farmaci impiegati nel trattamento delle complicanze dell'eccesso ponderale e della sindrome metabolica

F. Santini, P. Fierabracci, M. Giannetti, G. Salvetti, A. Pinchera

Dipartimento ad Attività Integrata di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

La riduzione del peso corporeo rappresenta l'obiettivo ideale da raggiungere nel soggetto obeso per gli indubbi effetti favorevoli che il calo ponderale esercita sulle complicanze dell'eccesso di adiposità. Ciò premesso, è altrettanto vero che in molte situazioni non è possibile attendere l'esito del programma terapeutico di dimagrimento, incerto e instabile, ma è

richiesto un intervento volto a correggere in tempi rapidi alcuni disordini che rappresentano fattori di rischio importanti per la salute, soprattutto a livello del sistema cardiovascolare.

Il rischio cardiovascolare insito in alcune forme di obesità ha portato alla definizione di sindrome metabolica come una condizione frequentemente associata all'obesità viscerale e allo stato di insulino-resistenza, che nelle forme conclamate si concretizza nello sviluppo di diabete mellito di tipo 2, dislipidemia e ipertensione arteriosa. Il trattamento farmacologico di queste alterazioni non solo risulta preventivo nei confronti degli incidenti cardiovascolari ma, migliorando le condizioni generali del paziente, può favorire l'adesione al programma di riabilitazione ponderale.

Nell'affrontare il trattamento della sindrome metabolica, in prima linea si trovano i farmaci ad azione insulino-sensibilizzante. Questi farmaci agiscono su uno dei principali meccanismi fisiopatogenetici della sindrome e oltre a ridurre i valori della glicemia determinano un abbassamento dei livelli ematici di insulina. Sono farmaci che facilitano l'azione dell'insulina endogena e non determinano mai ipoglicemia.

La metformina è nota e utilizzata da decenni come farmaco antidiabetico. Con l'espansione epidemica dell'obesità, la metformina ha trovato nuove ed estese applicazioni in quanto, oltre a migliorare il profilo glicometabolico, facilita il calo ponderale. I meccanismi proposti per spiegare quest'ultimo effetto comprendono: un incremento dell'ossidazione lipidica, un'accelerazione del metabolismo anaerobio del glucosio e un'inibizione dei meccanismi di trasporto del glucosio a livello intestinale, una riduzione della lipogenesi insulino-indotta a livello del tessuto adiposo e un'azione diretta sui centri ipotalamici di regolazione del comportamento alimentare. La metformina determina inoltre un miglioramento dell'assetto lipidico (riduzione dei trigliceridi, LDL e VLDL), una riduzione delle concentrazioni ematiche dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1) e un miglioramento della funzione endoteliale con conseguente effetto antitrombotico. L'azione insulino-sensibilizzante della metformina viene utilizzata anche nella terapia della sindrome dell'ovaio policistico, una delle maggiori cause di disturbo della funzione riproduttiva nelle donne con obesità viscerale. A tutto questo si unisce il fatto che la metformina è di solito ben tollerata e ha un basso profilo di rischio, considerazioni che la pongono tra i farmaci di scelta nel trattamento della sindrome metabolica.

I glitazonici sono farmaci insulino-sensibilizzanti di più recente introduzione che legano recettori nucleari (PPAR γ) abbondantemente rappresentati nel tessuto adiposo e attivano la trascrizione di geni che modulano la differenziazione adipocitaria e il metabolismo lipidico. In Italia sono attualmente disponibili il pioglitazone e il rosiglitazone, per i quali esistono limitazioni di prescrizione che ne restringono l'impiego a soggetti diabetici scompensati e resistenti alle terapie convenzionali. Esistono comunque prospettive di un futuro allargamento dell'uso di tali farmaci nei soggetti con sindrome metabolica, per i loro effetti positivi su diversi fattori di rischio cardiovascolare.

Laddove la gravità del diabete lo richieda, trovano ancora largo impiego le sulfaniluree, classici farmaci ipoglicemizzanti ad azione secretagoga dell'insulina per effetto diretto sulle cellule beta insulari pancreatiche. Non vengono considerati farmaci di prima scelta nei pazienti con sindrome metabolica perché determinano un incremento ponderale legato all'aumento dell'insulinemia e comportano il rischio di ipoglicemia (soprattut-

to quelli con lunga emivita) ma risultano spesso utili, da soli o in associazione con la metformina, quando la glicemia non è altrimenti controllabile. Sempre in relazione alla gravità del diabete possono essere impiegati gli analoghi dell'insulina ad azione ultrarapida. Il loro effetto si esaurisce entro 3 ore dalla loro somministrazione e vengono impiegati per controllare il picco glicemico post-prandiale senza correre il rischio di ipoglicemia a digiuno.

Un altro importante settore di intervento nel paziente obeso con sindrome metabolica è quello relativo al controllo dell'iperlipidemia. In questo contesto trovano largo impiego le statine, farmaci inibitori della idrossimetilglutarilcoenzima A reductasi, che agiscono principalmente attraverso una riduzione delle concentrazioni sieriche di LDL. Sono farmaci che hanno ampiamente dimostrato il loro effetto preventivo sulla morbilità e sulla mortalità da incidenti cardiovascolari e si ritiene che esplicino anche un effetto protettivo diretto a livello endoteliale. Quando la dislipidemia è caratterizzata da un aumento importante dei trigliceridi i fibrati sono preferiti alle statine, agendo prevalentemente su tale componente. L'associazione tra le due classi di farmaci è controindicata per il rischio di rhabdmiolisi, talora di notevole gravità. Nella terapia dell'iperlipidemia e nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico possono essere impiegati gli omega-3-etil esteri, sostanze dotate di un'azione ipolipemizzante e antitrombotica.

L'ultimo importante capitolo è quello relativo alla terapia antiipertensiva nel soggetto obeso con sindrome metabolica. Il controllo della pressione arteriosa, indipendentemente dal farmaco utilizzato, riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari in misura proporzionale all'abbassamento dei valori pressori. Tra tutti i farmaci disponibili si consiglia di evitare i beta-bloccanti, in quanto una riduzione dell'attività simpatica crea un ostacolo alla perdita di peso. In presenza di diabete costituiscono farmaci di prima scelta gli inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartanici) per i quali è stato dimostrato un effetto protettivo sulle complicanze microangiopatiche. Ove necessario è possibile associare dei vasodilatatori periferici quali i calcioantagonisti o la doxazosina, un bloccante selettivo dei recettori adrenergici post-sinaptici di tipo alfa 1, dotata anche di un'azione insulino-sensibilizzante.

In tutti i casi la terapia farmacologica dell'insulino-resistenza, della dislipidemia e dell'ipertensione arteriosa dev'essere affiancata a opportune prescrizioni dietetiche e comportamentali che prevedano un adeguato programma di esercizio fisico, quest'ultimo in grado di agire indipendentemente sui fattori di rischio della sindrome metabolica in aggiunta agli effetti sul calo ponderale.

Bibliografia

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* **365**, 1415-1428, 2005
2. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **28**, 2289-2304, 2005
3. Bestermann W, Houston MC, Basile J, Egan B, Ferrario CM, Lackland D, Hawkins RG, Reed J, Rogers P, Wise D, Moore MA: Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic

- syndrome in the southeastern United States, part II: treatment recommendations for management of the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* **329**, 292-305, 2005
4. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh WA: Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol* **5**, 135-142, 2005
 5. Dominguez LJ, Sowers JR: Metabolic syndrome therapy: prevention of vascular injury by antidiabetic agents. *Curr Hypertens Rep* **7**, 110-116, 2005
 6. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A, Fini M, Volterrani M, Rosano GM: Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med* **258**, 250-256, 2005
 7. Tamsma JT, Jazet IM, Beishuizen ED, Fogteloo AJ, Meinders AE, Huisman MV: The metabolic syndrome: A vascular perspective. *Eur J Intern Med* **16**, 314-320, 2005
 8. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* **142**, 611-619, 2005
 9. Stone NJ, Saxon D: Approach to treatment of the patient with metabolic syndrome: lifestyle therapy. *Am J Cardiol* **96**, 15E-21E, 2005

Strategia per l'uso della terapia farmacologica nel trattamento dell'obesità

F. Muratori

Struttura Complessa di Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

Gli strumenti della terapia e il razionale dell'intervento farmacologico. Il ruolo del farmaco nell'obesità è di supportare gli altri presidi terapeutici ed è codificato dalle linee guida: secondo il National Institutes of Health, i farmaci antiobesità sono indicati come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica, in soggetti con BMI ≥ 30 oppure in soggetti con BMI ≥ 27 con altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità. In particolare, tanto i farmaci ad azione centrale che agiscono riducendo l'assunzione di cibo, quanto orlistat che riduce l'assorbimento intestinale dei lipidi, dovrebbero essere utilizzati quando gli altri presidi non farmacologici si siano dimostrati insufficienti, come nel caso di un inadeguato calo ponderale iniziale o, una volta raggiunto il peso appropriato, quando questo non possa essere mantenuto con la sola dieta.

Nel corso degli anni è risultato sempre più evidente che la restrizione calorica, associata o meno a tecniche cognitivo-comportamentali, non è in grado di garantire, nell'assoluta maggioranza dei casi, un calo ponderale adeguato e il mantenimento dei risultati raggiunti nel lungo periodo. Se consideriamo, per esempio, studi effettuati sull'uso della sola terapia dietetica con supporto comportamentale e un follow-up maggiore di 2,5 anni, si nota che il recupero di peso varia dal 61% all'86% entro i tre anni e mezzo e dal 75% al 121% a distanza di 5 anni.

Sebbene sia codificato che la terapia farmacologica dell'obesità vada sempre affiancata a modificazioni dello stile di vita che includano la dieta e l'esercizio fisico, esistono pochi studi che analizzino gli specifici vantaggi provenienti da questo tipo di associazione. A tale proposito, per i farmaci attualmente approvati per l'uso a lungo termine, vi sono evidenze che supportano la teoria secondo la quale la combinazione tra terapia farmacologica e modificazioni dello stile di vita sia in grado di produrre una perdita di peso superiore a quella che si ottiene con le sole modifiche dello stile di vita più placebo o con la semplice prescrizione del farmaco. In particolare sibutramina e orlistat possono indurre un calo ponderale superiore al placebo associato allo stesso programma di modificazione comportamentale. È da tenere presente che negli studi condotti con entrambi i farmaci le modificazioni dello stile di vita erano inserite in un programma minimo che prevedeva incontri mensili e consigli sulla dieta e sull'esercizio fisico.

I farmaci attualmente approvati per il trattamento a lungo termine dell'obesità sembrano quindi migliorare i risultati dei programmi di modificazione dello stile di vita sia nella fase di perdita di peso sia nella fase di mantenimento, ma non bisogna dimenticare che il ruolo principale del trattamento farmacologico dell'obesità non è quello di incrementare la perdita di peso, bensì quello di consentire a un maggior numero di soggetti il raggiungimento di un adeguato calo ponderale e di mantenerlo nel tempo.

Quando la terapia non è efficace. A fronte dei molteplici eventi patogenetici dell'obesità, anche la sensibilità dei pazienti alla terapia farmacologica presenta notevoli variazioni. Esiste infatti una quota di soggetti "non responder" alla terapia farmacologica. Secondo l'Agenzia Europea del Farmaco bisogna considerare non responder quei pazienti che dopo i primi tre mesi di trattamento non abbiano ottenuto un calo ponderale pari o superiore al 5% del peso corporeo iniziale. L'obiettivo clinico è una riduzione di peso, a un anno, di almeno il 10%, ma anche cali ponderali compresi tra il 5% e il 10% permettono significativi risultati per quanto riguarda le morbilità correlate all'obesità.

Fattori prognostici dell'efficacia della terapia farmacologica. Nella maggior parte degli studi la perdita di peso iniziale predice la risposta a lungo termine al farmaco. Se il calo ponderale è inferiore a 2 kg nel primo mese, per esempio, è probabile che il paziente non tragga beneficio dalla terapia.

Terapia intermittente. Una importante questione da considerare è se lo schema di trattamento farmacologico debba essere continuativo o ciclico. Nei pochi studi condotti, la terapia ciclica ha fornito risultati sostanzialmente sovrapponibili a quella continuativa. Inoltre, il concetto di ciclo terapeutico può essere considerato nel lungo termine. Per esempio, negli anni successivi a un calo ponderale soddisfacente, possono comunque intervenire delle difficoltà per il paziente nonostante il risultato precedentemente ottenuto; in questo caso è probabilmente utile riconsiderare la possibilità di effettuare un nuovo ciclo di terapia farmacologica.

Mantenimento del peso e supporto farmacologico. Il mantenimento dei risultati ottenuti dopo un calo ponderale rappresenta uno degli aspetti più controversi e deludenti del trattamento del soggetto obeso, ciò a causa della elevatissima frequenza di recidive a cui va incontro il paziente. Questo avviene indipendentemente dal tipo di approccio terapeutico utilizzato, sia esso dietetico, comportamentale, farmacologico o chirurgico.

Sia orlistat sia sibutramina, comunque, si sono dimostrati superiori al placebo in studi clinici controllati nel mantenere il peso perduto nel lungo periodo (per orlistat fino a 4 anni e per sibutramina fino a due anni). Il successo, per il medico e il paziente, consiste nel raggiungere e mantenere l'obiettivo clinico stabilito. Per obiettivo clinico si intende raggiungere la riduzione ponderale necessaria a migliorare in modo sensibile i rischi legati all'obesità, specie quelli cardiovascolari. In soggetti selezionati, si può ipotizzare il concetto di "ciclo terapeutico", da prendere in considerazione a lungo termine. Se i risultati della precedente terapia sono stati soddisfacenti, negli anni successivi, quando compaiono situazioni o circostanze negative che comportino un recupero di peso, può essere presa in considerazione l'eventualità di nuovi cicli di terapia farmacologica per aiutare il paziente a gestire il momento difficile. Sia orlistat sia sibutramina si sono dimostrati superiori al placebo in studi clinici controllati nel mantenere il peso perduto nel lungo periodo (per orlistat vi è uno studio a 4 anni e per sibutramina fino a due anni).

Bibliografia

1. National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. 1998 (Pubblicate solo on-line sul sito www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/nhlbi.htm)
2. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Note for Guidance on Clinical Investigation of Drugs Used in Weight Control. London 1997
3. Hauptman J, Lucas CP, Boldrin M, Collins H, Segal KR: Orlistat in the long-term treatment of obesity Arch Fam Med **9**, 160-167, 2000
4. McNeely W, Benfield P: Orlistat. Drugs **56**, 241-249, 1998
5. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C: Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. Arch Intern Med **161**, 218-227, 2001
6. Sandage BWJ, Loar SB, Cary M, Cooper GL: Predictors of therapeutic success with dexfenfluramine. Obes Res **3**, 355S, 1995
7. Jones SP, Smith IG, Kelly F, Gray JA: Long term weight loss with sibutramina. Int J Obes **19** (suppl 2), 41, 1995
8. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJP: Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. Br Med J **1**, 352-356, 1968
9. Weintraub M: Long-term weight control study: conclusions. Clin Pharmacol Ther **51**, 642-646, 1992
10. Sjoström L, Rissanen A, Andersen T et al: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet **352**, 167-172, 1998
11. Wirth A, Krause J: Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. JAMA **286**, 1331-1339, 2001
12. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjoström L: Xenical in the prevention of Diabetes in Obese subjects (Xendos) study. Diabetes Care **27**, 155-161, 2004
13. Wirth A: Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: the XXL-Primary Health Care Trial. Diabetes, Obesity and Metabolism **7**, 21-27, 2005

Ruolo di sibutramina e orlistat nel trattamento di pazienti obesi con diabete mellito di tipo 2 o ipertesi e nel recupero di peso dopo chirurgia bariatrica

F. Vignati

Struttura Complessa di Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

Diabete e ipertensione arteriosa sono frequentemente associati all'obesità, soprattutto se di tipo viscerale, e l'eccesso di peso è il fattore di rischio modificabile più importante nello sviluppo e nella progressione di queste comorbidità. Attualmente solo due farmaci, sibutramina e orlistat, sono stati approvati nel trattamento a lungo termine dei soggetti obesi e numerose pubblicazioni hanno dimostrato l'utilità e la sicurezza dell'impiego di questi principi attivi nella gestione dei pazienti obesi anche in presenza di diabete e ipertensione.

Sibutramina e orlistat in soggetti diabetici. L'ottenimento di un significativo e duraturo calo ponderale costituisce il punto cardine del trattamento dei soggetti sovrappeso od obesi con diabete di tipo 2. È noto infatti che la perdita di peso, oltre a migliorare per se il controllo glicemico, può contrastare l'escape dalla terapia ipoglicemizzante orale, riduce il rischio di morte per comorbidità e aumenta l'aspettativa di vita. Dall'esperienza sinora maturata, entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci nel migliorare il controllo glicemico.

In tutti gli studi finora pubblicati, che coprono un periodo di trattamento che va dai 3 mesi ai 2 anni con sibutramina e fino a 4 anni con orlistat, il miglioramento dei parametri di controllo glicemico, quali glicemia e insulinemia a digiuno ed emoglobina glicata, è risultato sempre correlato all'entità del calo ponderale e superiore a quanto ottenuto nei gruppi di controllo trattati con placebo e dieta. Alla luce di queste iniziali evidenze, considerando la natura evolutiva del diabete, la difficoltà con la quale di norma i soggetti diabetici obesi perdono peso e la tendenza naturale della malattia verso un progressivo peggioramento del controllo glicemico, sibutramina e orlistat possono rappresentare un ulteriore valido strumento nella gestione dei soggetti sovrappeso od obesità complicata da diabete.

Sibutramina e orlistat in soggetti ipertesi. Se da un lato è noto che nei soggetti obesi ipertesi il calo ponderale è in grado di determinare nel breve periodo un decremento dei valori pressori, è stato recentemente osservato che a distanza di tempo (5 anni) si assiste a una risalita della pressione arteriosa anche in soggetti che hanno mantenuto il calo ponderale nel tempo.

In linea con queste osservazioni, il trattamento con orlistat, in virtù del maggior calo ponderale ottenuto rispetto al placebo, è in grado di indurre un significativo decremento della pressione arteriosa. In particolare nello studio Xendos, della durata di quattro anni, il gruppo trattato con orlistat mostrava un decremento medio dei livelli di pressione sistolica (- 7,3 mmHg) e diastolica (- 4,6 mmHg) significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo. Diverso è il caso di sibutramina che, nello studio STORM, aveva indotto mediamente nei pazienti obesi trattati un incremento lieve ma significativo della PA diastolica (+ 2,3 mmHg). Similmente, negli studi controllati su pazienti ipertesi, non si sono osservate modificazioni significative della pressione sistolica nei due gruppi che assumevano sibutramina o placebo, mentre vi era un piccolo incremento della PA diastolica nel gruppo che assumeva sibutramina.

In un più recente e ampio studio post-marketing, il trattamento con sibutramina, oltre a produrre un significativo calo ponderale (perdita media di circa 10 kg), ha indotto un abbassamento medio dei livelli pressori sistolici di 7,3 mmHg e diastolici di 4,0 mmHg. Il calo pressorio era tanto maggiore quanto maggiori erano i livelli pressori iniziali e dipendeva, ma in misura minore, anche dall'entità del calo ponderale. Dagli studi finora condotti si può quindi concludere che esiste l'indicazione a trattare con sibutramina anche i soggetti obesi con ipertensione controllata farmacologicamente e che, soprattutto nei soggetti che manifestano un significativo calo ponderale, è verosimile attendersi un miglioramento dei livelli pressori. È però anche vero che, per identificare i pochi pazienti che manifestano un incremento pressorio in corso di terapia, in tutti i soggetti trattati con sibutramina deve essere periodicamente monitorata la pressione arteriosa.

Sibutramina e orlistat in soggetti con recupero di peso dopo chirurgia bariatrica. È noto che circa il 60% dei soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica (CB) va incontro, nel tempo, a recupero di peso; questa evenienza è più frequente fra i soggetti sottoposti a intervento di tipo restrittivo come il bendaggio gastrico e la gastroplastica verticale. Non esistono a tutt'oggi linee guida per il trattamento di questi pazienti che di fatto spesso risultano abbandonati. Nell'esperienza della nostra UO, 13 soggetti obesi di sesso femminile (età media: 45,1 anni, range: 24-54), che erano andati incontro a recupero di peso (32 ± 12 mesi) dopo intervento di CB restrittiva (12 bendaggio gastrico regolabile, 1 gastroplastica verticale), sono stati trattati, secondo il giudizio clinico, con sibutramina, orlistat o fluoxetina al fine di riottenere ripresa di compliance alla dieta. La terapia farmacologica (TF), integrata con consigli dietetici e comportamentali, è stata prescritta a cicli o continuamente a seconda delle esigenze del singolo soggetto e delle fasi della malattia con un follow-up medio di 19 ± 8 mesi e ha portato al raggiungimento di un peso mediamente inferiore al minimo raggiunto dopo la chirurgia. (BMI medio pre CB = $44,4 \pm 5,8$; BMI medio raggiunto dopo CB = $34,9 \pm 7,3$; BMI medio prima di TF = $39,4 \pm 6,2$; BMI medio ultimo follow-up = $32,0 \pm 5,6$). Questa esperienza conferma l'utilità di integrare, nei soggetti obesi, modalità terapeutiche differenti anche in tempi diversi, con lo scopo di ottenere un soddisfacente controllo del peso corporeo nel lungo periodo.

Bibliografia

- Pontioli AE, Calderara A, Pacchioni M, Cassisa C, Pozza G: Weight loss reverses secondary failure of oral hypoglycemic agents in obese non-insulin-dependent diabetic patients independently of the duration of the disease. *Diab Metab* **19**, 30-35, 1993
- Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C: Prospective study of intentional weight loss and mortality in never smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* **141**, 1128-1141, 1995
- Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH: *Diabetic Med* **7**, 228-233, 1990
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF, for the STORM study group: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* **356**, 2119-2125, 2000
- Griffiths J, Byrnes AE, Frost G, Bloom SR, Finner N, Jones SP, Romanec FM: Sibutramine in the treatment of overweight non-insulin dependent diabetics. *Int J Obes* **19** (suppl 2), 41, 1995
- Fujioka K, Seaton TB, Rowe C et al: Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metab* **2**, 175-187, 2000
- Serrano-Rios M, Melchionda N, Moreno-Carretero E: Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* **19**, 119-124, 2002
- Mc Nulty SJ, Ur E, Williams G: A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* **26**, 125-131, 2003
- Scholze J: Treating obesity with sibutramine under practical conditions. *Dtsch Med Wochenschr* **127**, 606-610, 2002
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L: Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (Xendos) study. *Diabetes Care* **27**, 155-161, 2004
- Wirth A: Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: the XXL-Primary Health Care Trial. *Diabetes Obesity and Metabolism* **7**, 21-27, 2005

Possibile ruolo del GH nel trattamento dell'obesità

M. Scacchi, F. Cavagnini

Università degli Studi di Milano, Ospedale San Luca IRCCS, Istituto Auxologico Italiano

Effetti del GH su metabolismo intermedio, composizione corporea e dispendio energetico. La somministrazione di GH determina nel soggetto normale iperglicemia. Quest'azione si esplica attraverso una riduzione della sensibilità insulinica, verosimilmente con meccanismo post-recettoriale. Si realizza così un aumento della produzione epatica di glucosio (da stimolazione di gluconeogenesi e glicogenolisi) e una riduzione dell'utilizzo di glucosio nei tessuti periferici (da inibizione della glicogenosintesi e dell'ossidazione del glucosio). Il quadro di resistenza insulinica viene inoltre peggiorato dall'aumento dei livelli circolanti di acidi grassi liberi (NEFA), indotto dall'effetto lipolitico del GH. È ben noto, infatti, che la somministrazione dell'ormone determina, attraverso l'attivazione della lipasi ormono-sensibile, l'idrolisi dei trigliceridi di deposito in glicerolo e NEFA. Inoltre, l'ormone somatotropo promuove l'ossidazione lipidica favorendo l'uso dei NEFA come fonte di energia. Sul versante del metabolismo proteico il GH esercita un effetto anabolico, stimolando la captazione degli aminoacidi da parte del tessuto muscolare, incrementando il numero e l'attività dei ribosomi nei miociti e aumentando il contenuto muscolare di RNA. Attraverso le sue proprietà lipolitica e protidoanabolica l'ormone somatotropo è in grado di influenzare significativamente la composizione corporea. Il GH determina inoltre un aumento del dispendio energetico a riposo (REE): tale effetto, verosimilmente legato alla promozione della conversione di T_4 a T_3 esercitata dal GH stesso, è dovuto non solo all'aumento della massa magra, ma anche della sua efficacia metabolica. La riduzione del quoziente respiratorio osservata dopo somministrazione di GH nel soggetto normale testimonia dell'effetto favorente l'ossidazione dei lipidi - in luogo di quella di glucidi e protidi - tipicamente esercitato dal-

l'ormone. Nel complesso, il GH risulta indirizzare l'energia derivante dall'introito calorico e dall'ossidazione lipidica verso la sintesi proteica.

Secrezione di GH nell'obesità. Nel corso degli ultimi anni vari studi hanno delineato i rapporti esistenti nel soggetto normale tra secrezione somatotropica spontanea e parametri quali età, forma fisica e grado di adiposità. In particolare modo, sono state stabilite correlazioni negative tra indice di massa corporea ed emivita dell'ormone, ampiezza degli episodi secretori e componente pulsatile della secrezione. Non stupisce dunque il riscontro nel paziente obeso di una ridotta secrezione spontanea di GH. In particolare appaiono ridotte, rispetto a soggetti sani normopeso, la frequenza degli episodi secretori, la produzione giornaliera di GH e l'emivita dell'ormone (1); sovrapposibili invece risultano la quantità di ormone secreta in occasione di ciascun episodio e la durata di questi ultimi. Nel paziente obeso la secrezione di GH appare compromessa in risposta alla totalità dei tradizionali stimoli farmacologici che agiscono a livello ipotalamico. Risposte somatotropiche inferiori a quelle registrate nei soggetti normopeso sono state osservate dopo stimolo ipoglicemico, infusione di arginina e galantina, somministrazione orale di levo-dopa e clonidina, bolo endovenoso di analoghi della met-enkefalina e di differenti corticosteroidi, somministrazione intramuscolare di glucagone; ridotta risulta inoltre la secrezione di GH in risposta a stimoli fisiologici quali esercizio fisico e sonno (2). Nell'obesità la risposta del GH appare ridotta anche alla stimolazione diretta della cellula somatotropa mediante GHRH, somministrato sia in bolo endovenoso sia in infusione pulsatile o continua. La determinazione delle concentrazioni sieriche di IGF-I totale in pazienti obesi ha dato luogo a risultati contrastanti. Infatti, livelli normali, ridotti o elevati del fattore di crescita sono stati descritti da diversi gruppi di ricercatori. La possibilità di dosare la quota di somatomedina libera dal legame con le proteine di trasporto (*insulin-like growth factor binding proteins*, IGF-BPs) ha consentito di stabilire che, pur in presenza di normali livelli di IGF-I totale, le concentrazioni di IGF-I libero appaiono mediamente elevate nel paziente obeso (3). Un sostanziale calo ponderale si associa invariabilmente in questi pazienti al ripristino di una normale secrezione stimolata e spontanea di GH. Al difetto somatotropico tipico dell'obesità concorrono in misura variabile fattori ipotalamici, ipofisari e periferici. Fra i fattori centrali sono stati proposti un ipertono somatostatinergetico, un difetto di secrezione di GHRH o un esaurimento funzionale della cellula somatotropa. Nell'ambito dei fattori periferici, sembrano svolgere un ruolo di rilievo le elevate concentrazioni sieriche di NEFA e di IGF-I libero descritte in tale condizione clinica.

Effetti della somministrazione di GH nell'obesità. La marcata carenza di GH documentata nel paziente obeso e le proprietà protidoanabolica e lipolitica dell'ormone hanno costituito le premesse per una serie di studi mirati a valutare l'efficacia del GH biosintetico nel trattamento dell'obesità umana. In effetti, l'associazione di tale terapia a diete ipocaloriche severe si è rivelata in grado di ridurre significativamente la perdita di massa magra e di aumentare l'efficienza metabolica di quest'ultima, in assenza di effetti collaterali di rilievo (4). Inoltre, recenti osservazioni suggeriscono come basse dosi di GH biosintetico siano in grado di stimolare la lipolisi in uomini affetti da obesità viscerale. Se queste osservazioni, pur di notevole interesse, non autorizzano a proporre l'introduzione del GH biosintetico nel trattamento dell'obesità essenziale, quanto meno per i suoi costi elevati, va però ricordata la dimostrazio-

ne relativamente recente che la somministrazione cronica del GH secretagogo MK-677 nell'obesità essenziale stessa è in grado di stimolare la secrezione somatotropica endogena e di incrementare massa magra e REE. L'auspicabile disponibilità in un prossimo futuro di composti in grado di liberare GH endogeno, somministrabili oralmente e di costo contenuto, potrebbe rendere più praticabile l'utilizzo del GH nella terapia dell'obesità. In ogni caso, l'indicazione al trattamento somatotropico è stata recentemente riconosciuta a livello ministeriale per la forma di obesità genetica nota come sindrome di Prader-Willi, nella quale la somministrazione di GH si è dimostrata in grado non solo di incrementare la crescita staturale, ma anche di ridurre l'adiposità e di aumentare la massa muscolare e la performance fisica di questi pazienti. Sempre recentemente, sono state valutate le valenze metaboliche di un peptide ciclico composto da quindici residui aminoacidici e corrispondente al dominio lipolitico della molecola del GH umano (estremità carbossiterminale). Tale sostanza, denominata *antiobesity drug* (AOD), è in grado *in vitro* di stimolare la lipolisi e di inibire la lipogenesi nel tessuto adiposo di roditore, suino e umano. In particolare, la somministrazione orale di AOD si è dimostrata capace di limitare del 50% l'incremento ponderale in ratti geneticamente predisposti allo sviluppo di obesità, senza modificare la sensibilità insulinica. Ulteriori studi si rendono necessari allo scopo di definire la potenziale utilità clinica di queste e di altre molecole simili nella terapia dell'obesità umana.

Bibliografia

1. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KKY, Waters MJ, Johnson ML, Lizzaralde G: Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* **72**, 51-59, 1991
2. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F: Growth hormone in obesity. *Int J Obes* **23**, 260-271, 1999
3. Frystyk J, Vestbo E, Skjærbaek, Mongensen CE, Orskov H: Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism* **44**, 37-44, 1995
4. Tagliaferri M, Scacchi M, Pincelli AI, Berselli ME, Silvestri P, Montesano A, Ortolani S, Dubini A, Cavagnini F: Metabolic effects of biosynthetic growth hormone treatment in severely energy-restricted obese women. *Int J Obes* **22**, 836-841, 1998
5. Svensson J, Lonn LO, Murphy G, Wyss D, Krupa D, Cerchio K, Polvino W, Gertz B, Bosaeus I, Sjostrom L, Bengtsson BA: Two-month treatment of obese subjects with the oral growth hormone (GH) secretagogue MK-677 increases GH secretion, fat-free mass and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 362-369, 1998

Approccio terapeutico al bambino obeso

M.A. Fusco

UOC di Dietologia e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera "San Camillo - Forlanini", Roma

Introduzione. L'andamento dell'obesità mostra oggi, sia negli adulti sia nei bambini, una tendenza di tipo epidemico assai

ben indicata in numerosissimi studi stranieri e italiani (1, 2). Pur con incidenza nettamente minore rispetto e determinati paesi e razze (3-5) anche in Italia il fenomeno è divenuto preoccupante e coinvolge sempre di più sia il pediatra di base sia lo specialista.

Solamente pochi anni fa (6) trattare un bambino sovrappeso/obeso non era considerato essenziale; molti pediatri ritenevano rischioso indurre una perdita di peso nei bambini: alla metà degli anni '80 fece storia il lavoro di Dietz e Hartung (7) che esaminando gli effetti di una dieta ipocalorica normoproteica protratta per 9 mesi in ragazzi obesi, rilevarono una riduzione della velocità di crescita lineare attesa da cui conclusero che anche una modesta riduzione calorica potesse essere dannosa e che fosse necessario, in caso di trattamento, una monitoraggio estremamente attenta. Ciò ovviamente indusse un atteggiamento molto prudente soprattutto nei pediatri anche alla luce dell'abituale concetto che l'obesità infantile regredisse per lo più spontaneamente con la crescita. In realtà oggi è ormai accertato come l'obesità del bambino e soprattutto dell'adolescente preluda molto spesso a quella dell'adulto (8-11) e come la morbilità e la mortalità della popolazione adulta sia maggiore nei soggetti che erano in sovrappeso/obesi nell'adolescenza anche se poi il peso venga perduto nell'età adulta. Pertanto non può più essere ignorata l'assoluta necessità di trattare il bambino e ancor più l'adolescente obeso: dati più recenti infatti non sembrano oggi confermare problemi importanti relativi alla riduzione della crescita staturale (12) che non sembra essere influenzata negativamente nei suoi valori definitivi (13). Inoltre i bambini obesi possono essere più alti dei loro coetanei e quindi manifestare una apparente riduzione della crescita (14). La diagnosi clinica di obesità è abbastanza semplice e si basa su di una serie di parametri come la conformazione del bambino, la facies, la presenza o meno di striae rubrae la presenza o meno di piede piatto e ginocchio valgo ecc. Esistono tabelle specifiche per il calcolo del BMI dei bambini (15) Deve essere anche attentamente valutato l'insieme dei dati ematochimici.

Trattamento terapeutico. Vi sono molti problemi che rendono spesso difficile modificare l'ambiente familiare o indurre i genitori a stabilire orari dei pasti definiti e controllati.

È comunque necessario effettuare: 1) una corretta anamnesi alimentare: ha per obiettivo soprattutto l'identificazione di gusti e delle abitudini del bambino; 2) una anamnesi motoria; 3) un trattamento dietetico personalizzato: il riscontro di patologie metaboliche avviene con una certa frequenza (circa 20% dei casi) nei bambini con più di 14 anni fortemente sovrappeso od obesi con familiarità per tali patologie.

Per quanto riguarda il regime alimentare nel bambino sovrappeso di età inferiore ai sei anni il fatto che il bambino non sia ancora autosufficiente nel procurarsi cibi e spuntini fa sì che il programma sia rivolto soprattutto ai genitori. La dieta potrà prevedere il fabbisogno calorico del bambino sulla base degli apporti energetici consigliati ai bambini sani consigliando un apporto proteico abbastanza elevato al fine di fornire un regime saziante e privo di rischi nei riguardi della crescita (tab. I). In caso di obesità vera e propria si può prescrivere un apporto calorico ridotto di un quarto sempre con il massimo rispetto della quota proteica.

• Nei bambini tra i 6 e i 12-13 anni, l'approccio dietetico può essere più intenso anche perché i bambini possono essere in tale età molto collaborativi: molti di essi vivono con disagio il loro stato di sovrappeso/obesità e purché non vengano

Tab. I. Apporti proteici consigliati in caso di dieta ipocalorica nel bambino

Età (anni)	Maschi (g/kg)	Femmine (g/kg)
1-3	2,5	2,5
4-6	2,3	2,1
7-9	2	1,9
10-12	2	1,9
13-15	16-17	1,8
1,6	1,6	1,5

colpevolizzati sono in genere disposti ad agire in maniera sinergica. La quota calorica proporrà una dieta fisiologica in caso di evidente superalimentazione, o una dieta inferiore di circa un terzo ai fabbisogni nel caso il bambino e la famiglia denuncino un consumo calorico quasi regolare. Controlli dello specialista dovranno avvenire almeno ogni due mesi.

• Nei ragazzi prepuberi e adolescenti deve essere considerato dal punto di vista pratico l'incremento notevole della velocità di crescita connessa allo sviluppo puberale. Per i bambini non ancora in fase puberale si seguiranno le regole suesposte. Nei ragazzi ormai adolescenti la dieta seguirà la regola della riduzione della quota calorica di un terzo con apporto proteico abbondante (1,5-1,8 g/kg peso desiderabile) con grande attenzione agli aspetti psicologici per il riferito rischio di sviluppare un disturbo del comportamento alimentare nel caso di diete troppo restrittive o di atteggiamenti negativi da parte del medico e della famiglia. In alcuni casi di obesità rilevante l'apporto calorico della dieta può essere anche pari a solo il 50% del fabbisogno: sempre con il massimo rispetto però della quota proteica suggerita sopra e con frequenti controlli clinici del paziente.

Altro problema da prendere in considerazione è la possibile associazione di un trattamento farmacologico: la FDA ha attualmente approvato l'uso della sibutramina e dell'orlistat nei ragazzi con più di 18 anni e del tutto recentemente l'uso del solo orlistat in dose di 120 mg/die anche nei ragazzi tra i 12 e 18 anni (16); si raccomanda comunque di associare eventualmente una supplementazione in vitamine liposolubili e suggerire una dieta ipolipidica al fine di evitare al massimo gli inconvenienti gastroenterici. Comunque, estrapolando i risultati ottenuti negli adulti, si potrebbe supporre che tali farmaci potrebbero migliorare gli effetti del trattamento nel lungo termine se combinati con appropriata dieta e terapia del comportamento.

Certamente il problema sarà diverso nel bambino obeso che presenti un diabete di tipo 2: si potrà valutare in tal caso il possibile uso della metformina o di altri farmaci pur mettendo anche qui in prima linea la riduzione del peso e l'incremento dell'attività fisica. Recentemente la metformina è stata anche utilizzata in bambini divenuti obesi o fortemente sovrappeso a causa dell'uso di psicofarmaci come l'olanzapina, il disperidone, il valproato (17). L'uso delle statine nei bambini è a oggi previsto solamente nei casi di ipercolesterolemia familiare per il grave rischio di aterosclerosi precoce (18). Numerosi trial clinici sembrano dimostrare la sicurezza del loro uso e la mancanza di impatto negativo sulla crescita e sullo sviluppo sessuale.

Tuttavia mancano ancora nei bambini studi sufficientemente ampi e ben controllati.

Per quanto attiene alla terapia chirurgica, oggi proposta anche per gli adolescenti in casi di obesità veramente gravissima e resistente al trattamento, si tratta di situazioni eccezionali e da valutare con estrema attenzione: il bendaggio gastrico sembrerebbe comunque l'unico trattamento proponibile.

Conclusioni. La condizione di obesità e sovrappeso dell'infanzia non può più essere considerata una situazione di benignità anche perché fino al 60% dei bambini e adolescenti sovrappeso/obesi ha almeno un fattore di rischio per la patologia cardiovascolare e il 25% due o più di essi (19). Il trattamento di tale situazione non è semplice e richiede da parte dello specialista una grande attenzione e una attenta professionalità. Malgrado un buon successo iniziale le recidive sono frequenti ed è compito del medico e del dietista creare con questi bambini un rapporto particolare che aiuti le famiglie nel difficile compito della terapia e delle modifiche delle abitudini di vita. Ogni bambino rappresenta un caso a sé. Non esistono diete o tabelle precostituite anche se è opportuno avere come base di trattamento i fabbisogni calorici e proteici del bambino sano su cui apportare le necessarie modifiche. È ovvio che la prevenzione dell'obesità resta il cardine fondamentale per la riduzione di questa grave patologia, ma è altrettanto noto che ancora moltissimi resti da fare e che le abitudini del mondo moderno contrastano fortemente la possibilità a effettuare una sana alimentazione e una vita attiva.

Bibliografia

- World Health Report: Life in the 21st century. A vision for all Geneva WHO, 1998, p. 132
- Bundred P, Kitchiner D, Buchan I: Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based series of cross sectional studies. *BMJ* **8**, 322-326, 2001
- US Department of Health and Human Services: Update; prevalence of overweight among children, adolescents and adults-United States, 1988-94. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **46**, 199-202, 1997
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll M Fetale D, Johnson CL: Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents. *JAMA* **288**, 1730-1732, 2002
- Ikedo JP, Mitchell RA: Dietary approaches to the treatment of the overweight pediatric patients. *Childhood and adolescent obesity* **48**(4), 955-968, 2001
- Fusco MA: La dieta ipocalorica nell'infanzia. *La Clinica Dietologica* **20**(3), 45-47, 1994
- Dietz W, Hartung R: Changes in height velocity of obese pre-adolescents during weight reduction. *Am J Dis Child* **139**, 705-707, 1985
- Goran MI: Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990-1999. *Am J Clin Nutr* **73**, 158-171, 2001
- Bjorntorp P: Obesity. *Lancet* **350**, 423-426, 1997
- Bray GA, Bouchard C, James WPT: *Handbook of obesity*. Marcel Dekker, New York, 1998
- Rosenbaum M, Leibel R, Hirsch J. Obesity. *NEJM* **337**, 396-407, 1997
- Amador M, Ramos IT, Morono M, Hermelo MP: Growth rate reduction during energy restriction in obese adolescents. *Exp Clin Endocrinol* **96**, 75-82, 1990
- Epstein LH, Valoski A, Wing RR, McCurley J: Effects of weight loss by obese children on long-term growth. *Am J Dis Child* **147**, 1076-1080, 1993
- Figuroa-Colon R, von Almen T, Franklin F et al: Comparison of two hypocaloric diets in children. *Am J Dis Child* **147**, 160-166, 1993
- Trifirò G, Salvatori A, Tanas R, Brambilla P, Maffei C: Obesità in età pediatrica: trattamento. *Minerva Pediatr* **54**, 471-482, 2002
- Norgren S, Danielsson P, Jurolid R, Lotborn M, Marcus C: Orlistat treatment in obese prepubertal children: a pilot study. *Acta Paediatr* **92**(6), 666-670, 2003
- Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA: Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* **59**, 655-657, 2002
- Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A et al: Familial hypercholesterolemia in children. *Current Opinion in Lipidology* **15**(4), 405-411, 2004
- Dietz WH: Overweight in childhood and adolescence. *NEJM* **350**, 855-857, 2004

L'obesità in età geriatrica

A. Crippa

Servizio di Dietologia e Nutrizione Clinica, ASP IMMES e Pio Albergo Trivulzio, Milano

Come è noto dai grandi studi epidemiologici internazionali (1), la prevalenza dell'obesità è in continuo aumento dagli anni '60 e il picco massimo si è spostato alla settima decade di vita (fig. 1). In Italia, la prevalenza dell'obesità nell'anziano mostra un andamento simile, ma con valori più contenuti, intorno al 15% all'età di 65-69 anni e al 5% circa negli ultraottantenni (2). Va detto che l'indicatore più comune di obesità è l'indice di massa corporea (body mass index, BMI = kg/m²), che tuttavia non è stato validato nella popolazione anziana. L'invecchiamento si accompagna a modificazioni fisiologiche età-correlate di numerosi parametri e funzioni, con una variabilità tra soggetti sempre più ampia con l'avanzare dell'età; le alterazioni a carico della colonna vertebrale (assottigliamento dei dischi intervertebrali, cifosi del rachide), tipiche dell'invecchiamento, determinando una riduzione della statura, vanno ad aumentare il valore di BMI in maniera assai variabile tra soggetti; BMI, circonferenza vita (WC) e rapporto vita/fianchi (WHR) devono essere interpretati con attenzione.

Lo sviluppo dell'obesità in età geriatrica è favorito da modificazioni metaboliche e della composizione corporea. La spesa energetica complessiva diminuisce: si riducono il metabolismo a riposo (anche del 30% rispetto alla giovinezza), l'esercizio fisico per intensità e durata, la spesa energetica post-prandiale e i processi ossidativi corporei (3). Inoltre, a partire dalla terza decade di vita si assiste a una riduzione della massa magra e a un parallelo aumento della massa grassa con un rimodellamento a favore del grasso viscerale; solo nel grande vecchio entrambi i compartimenti corporei si riducono (4).

La sarcopenia è la perdita di massa e forza muscolare che fa parte del normale invecchiamento ed è favorita dall'inattività fisica. L'eziologia non è chiara, ma comprende la perdita di motoneuroni alfa, il declino della contrattilità cellulare, l'aumentata produzione di citochine cataboliche e la riduzione di

androgeni, estrogeni e di altri stimoli anabolici (attività fisica, apporto proteico, GH, IGF-1, azione insulinica). Alcuni di questi elementi (attività fisica, GH, IGF-1 ridotti) sono anche fattori patogenetici e/o conseguenze dell'obesità, che può quindi influenzare la sarcopenia.

La sarcopenia è un processo reversibile; Frontera e coll. hanno dimostrato che la capacità del muscolo di adattarsi all'esercizio fisico non va persa con l'età e che il Progressive Resistance Training può invertire il processo di sarcopenia e almeno parzialmente prevenirlo (5).

La relazione tra valori elevati di BMI e rischio di morbilità e mortalità nell'anziano riflette i risultati noti per l'adulto. Valori elevati di BMI si correlano con la mortalità fino all'età di 75 anni, tuttavia il rischio diminuisce con l'aumentare dell'età (6). L'elevata prevalenza di diabete mellito nell'anziano e la sua correlazione con l'obesità sono note da tempo (7); le correlazioni più forti sono con l'obesità in generale nei maschi e con l'obesità viscerale nelle femmine (8). Come nei giovani, il rischio cardiovascolare correla con l'obesità ed è importante la distribuzione dell'adipe; nel maschio lo sviluppo di aterosclerosi e mortalità cardiovascolare mostra una forte correlazione con il BMI (9); nella femmina i fattori di rischio per aterosclerosi sono correlati con l'adiposità centrale (10).

Nell'anziano un'elevata percentuale di grasso correla fortemente con la disabilità fisica e motoria, indipendentemente dalla sua distribuzione e dalla massa magra (sarcopenia) suggerendo un meccanismo patogenetico diretto da parte della massa grassa per aumentato carico, limitazione dei movimenti e aumentato sforzo articolare e muscolare (11).

Come nel giovane, dieta ipocalorica più esercizio fisico rappresentano il cardine della terapia dell'obesità in età geriatrica, ma l'inizio del trattamento avviene solitamente per valori soglia più elevati rispetto al giovane seguendo i criteri descritti nella tabella I.

Tab. I. Terapia dell'obesità in età geriatrica

Tipo di dieta	Programmi nutrizionali bilanciati con restrizione lipidica (LFD), non essendoci sufficienti evidenze a supporto di altri approcci, dopo valutazione attenta di: fabbisogni nutrizionali e introito alimentare spontaneo quali-quantitativo.
Proteine	Ne va garantito un adeguato introito.
Vitamine, sali minerali	Il fabbisogno va attentamente valutato e garantito.
Counselling nutrizionale	Deve accompagnare la prescrizione dietetica e il follow-up.
Calo ponderale	Deve essere lento (1-2 kg al mese).
Esercizio fisico	Importante e ottiene effetti positivi sul metabolismo osseo e sulla sensazione di benessere oltre che sul metabolismo muscolare.
Terapia farmacologica	Non raccomandabile in età geriatrica per la scarsità di dati clinici sulla sicurezza ed efficacia (mancano studi prospettici specifici sull'anziano); la frequente presenza di polipatologia e politerapia induce a procedere con molta cautela.
Chirurgia bariatrica	Generalmente non raccomandata, in letteratura si trovano casistiche con età > 60 anni trattate con bendaggio gastrico (LGB).

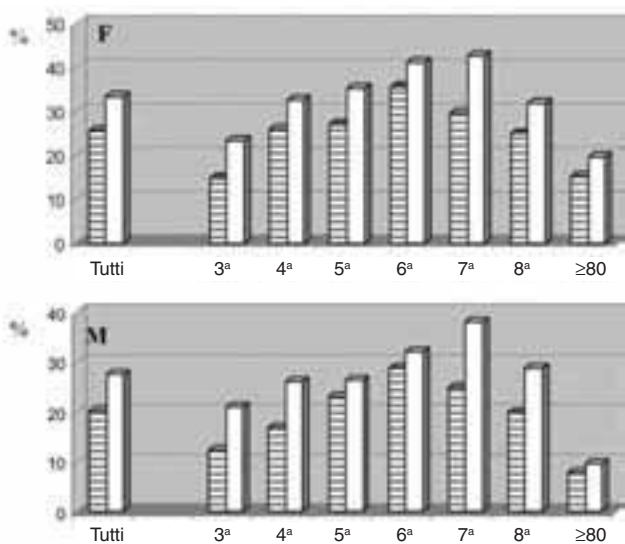


Fig. 1. Prevalenza dell'obesità nei due sessi secondo gli studi epidemiologici NHANES III 1988-1994 (istogrammi rigati) e NHANES Continuous 1999-2000 (istogrammi vuoti): in ascissa le decadi di età della popolazione, in ordinata i tassi di prevalenza dell'obesità, definita come BMI > 30 (Modificata da Flegal e coll.) (1).

In conclusione, l'obesità è in costante aumento e rappresenta un fattore di rischio di mortalità e morbilità in tutte le fasce di età, tendente però a ridursi nel grande vecchio; inoltre, nell'anziano l'obesità è un indicatore di declino funzionale e disabilità a lungo termine. Gli indicatori di obesità (BMI, WC, WHR) vanno opportunamente valutati nell'anziano a causa delle modificazioni morfometriche e funzionali età-correlate. L'approccio terapeutico principale è rappresentato da esercizio fisico e trattamento dietetico, che richiede particolare attenzione nella stesura e nel follow-up, essendo l'anziano un soggetto a elevato rischio di malnutrizione.

Bibliografia

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL: Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* **288**, 1723-1727, 2002
2. Dati Istat 1999-2000
3. Elia M, Ritz P, Stubbs RJ: Total energy expenditure in the elderly. *Eur J Clin Nutr* **54** (suppl 3), S92-103, 2000
4. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C: Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98y. *Int J Obes Relat Metab Disord* **26**, 953-960, 2002
5. Frontera WR, Suh D, Krivickas LS, Hughes VA, Goldstein R, Roubenoff R: Skeletal muscle fiber quality in older men and women. *Am J Physiol Cell Physiol* **279**, C611-618, 2000
6. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL: The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* **338**, 1-7, 1998

7. Stolk RP, Pols HA, Lamberts SW, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE: Diabetes mellitus, impaired tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* **145**, 24-32, 1997
8. Defay R, Delcourt C, Ranvier M, Lacroux A, Papoz L: Relationships between physical activity, obesity and diabetes mellitus in a French elderly population: the POLA study. *Int J Obes Relat Metab Disord* **25**, 512-518, 2001
9. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, Chaitman BR, Miller NH, Mohiuddin SM, Ockene IS, Taylor CB, Wenger NK: Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or = 75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* **105**, 1735-1743, 2002
10. Tankò LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C: Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* **107**, 1626-1631, 2003
11. Visser M, Harris TB, Langlois J, Hannan MT, Roubenoff R, Felson DT, Wilson PW, Kiel DP: Body fat and skeletal muscle mass in relation to physical disability in very old men and women of the Framingham Heart Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **53**, M214-221, 1998

Farmaci che inducono aumento di peso

R. Cozzi

S.C. Endocrinologia, Ospedale Niguarda Milano

Molti farmaci modificano il peso corporeo come evento avverso della loro azione terapeutica. L'incremento ponderale frequentemente è un problema maggiore del calo ponderale: può essere il riflesso del miglioramento della malattia, però va considerato come un evento avverso del trattamento, che riduce la compliance del paziente e che pone a rischio la sua salute. I farmaci che inducono l'aumento di peso comprendono: a) neurologici e psichiatrici, b) antidiabetici, c) estroprogestinici, d) altri.

a) A questa categoria appartengono gli antipsicotici, gli antidepressivi, gli stabilizzatori del timismo e gli antiepilettici, gli antiparkinsoniani. Tra gli antipsicotici, gli atipici (clozapina, olanzapina) possiedono maggiore efficacia antipsicotica rispetto ai tipici (clorpromazina, tioridazina, flufenazina), inducono minori effetti collaterali di tipo extrapiramidale legandosi preferenzialmente ai recettori 5HT_{2a}, anziché ai recettori dopaminergici; il loro meccanismo d'azione influenza i sistemi istaminergico, colinergico e serotoninergico determinando cospicuo incremento ponderale (> 7%) nel 37-40% dei pazienti trattati. L'incremento ponderale si associa a iperglicemia a digiuno e post-prandiale, con diabete mellito (nel 3,5-8%). Questo effetto collaterale aumenta ulteriormente il maggior rischio di diabete mellito dei pazienti schizofrenici (17%). Anche gli antidepressivi (amitriptilina, inipramina), mediante il blocco delle amine cerebrali, sono responsabili di incremento ponderale in quanto causano nei pazienti trattati benessere, aumento dell'appetito, desiderio di carboidrati, ingestione di bevande caloriche dolci per secchezza delle fauci. Tra gli stabilizzatori

del timismo, il valproato e il litio sono i farmaci maggiormente coinvolti, influenzando (litio) anche la funzione tiroidea. Gli antiepilettici determinano incremento ponderale a causa di ipoglicemia (di origine plurifattoriale), deficit di carnitina e aumento della produzione GABAergica. Mentre la clonidina e gli antiemcranici inducono incremento ponderale, i barbiturici non modificano generalmente il peso corporeo.

- b) L'aumento di peso si verifica per l'occorrenza talvolta clinicamente non manifesta di ipoglicemia. I tiazolidinedioni, nuova classe di ipoglicemizzanti per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone) svolgono effetto ipoglicemizzante riducendo l'insulino-resistenza a livello muscolare ed epatico e attivando i recettori PPAR-g, che regolano la differenziazione cellulare degli epatociti. Durante il trattamento con questi farmaci, nonostante la riduzione del grasso addominale, oltre al miglioramento del profilo glicemico si osserva ritenzione di fluido, stimolazione dell'adipogenesi, fattori che possono aumentare il peso corporeo. Per la presenza di questi effetti collaterali negativi, devono essere compiuti studi clinici a lungo termine per verificare la riduzione delle complicanze cardiovascolari nel paziente diabetico.
- c) Gli estrogeni, i SERM (tamoxifene, raloxifene) e i progestinici determinano aumento ponderale per ritenzione idrosalina per attivazione dell'asse angiotensina-aldosterone e per debole attività mineralcorticoide, rispettivamente. Per quanto riguarda l'incremento ponderale durante trattamento sostitutivo estroprogestinico, manca l'evidenza che tale trattamento induca aumento di peso diverso da quello che si osserva normalmente in menopausa.
- d) I cortisonici (insieme a FANS, antipertensivi che determinano ritenzione idrosalina e stimolazione dell'appetito) sono i principali responsabili in questo gruppo; essi aumentano il *food intake* stimolando i neuroni NPY nel nucleo arcuato, causando redistribuzione del grasso corporeo e si legano ai recettori per i mineralcorticoidi determinando ritenzione idrosalina.

Uso di sibutramina nell'ipertensione arteriosa moderata: descrizione di un caso clinico

A. Paroli

Unità Funzionale di Endocrinologia, Ospedale S. Orsola Fatebenefratelli, Brescia

Storia clinica. Paziente di sesso femminile di 39 anni con familiarità dismetabolica e cardiovascolare significativa (padre diabetico tipo 2 obeso con pregresso IMA, 1 fratello obeso iperteso), nata a termine di 3750 grammi sempre lievemente soprappeso fin dall'età scolare coniugata 1994 (73 kg), 2 gravidanze nel 1997 e nel 2000 con aumento medio di 13 kg per gravidanza; in terapia antipertensiva dal 2000 con ACE-inibitore enalapril 20 mg con riferito buon controllo della pressione arteriosa. Alimentazione ipercalorica prev iperlipidica talora compulsiva in epoca premenstruale e per motivi reattivi esistenziali che talora la obbligano a far uso di ansiolitici a basso dosaggio (Xanax gocce). Non fumatrice, non alcolici, vita sedentaria, casalinga.

Esame obiettivo. Peso 87,5 kg; altezza 168 cm; circonferenza vita 94 cm; fianchi 118 cm; BMI 31,3 kg/m²; fat mass con impedenziometro 36,5%; PA BS 135/85; PA BD 140/85

sia in clino- sia in ortostatismo. Lieve epatomegalia. **Esami biologici e radiologici.** Glicemia basale 99, postprandiale 138; colesterolo tot 201; HDL 52; trigliceridi 213; AST 55; ALT 62; insulinemia basale 33; emocromo, VES, PCR, elettroliti, funz. renale e tiroidea nella norma. Ecografia addome conferma steatosi epatica.

Diagnosi. Obesità prev centrale di grado 1. Iperensione arteriosa in trattamento adeguato. Ipertrigliceridemia con iperinsulinemia e steatosi epatica come da sindrome metabolica. Lieve stato depressivo.

Terapia. La pz viene sottoposta a un programma di calo ponderale condiviso che prevede: 1) dieta ipocalorica bilanciata con meno 500 kcal/die circa dal fabbisogno giornaliero; 2) programmazione di esercizio fisico quotidiano aerobico di 30 minuti circa; 3) diario alimentare e dell'attività fisica; 4) alcuni consigli di supporto psicologico per il controllo del comportamento alimentare; 5) sibutramina 10 mg 1c al mattino con preghiera di stretto controllo della pressione arteriosa; 6) proseguimento della terapia antipertensiva, stop agli ansiolitici.

Follow-up. Dopo 4 settimane buona aderenza al programma come evidenziabile dal diario alimentare; peso 83,8 kg; circ vita 90 cm; fianchi 112 cm; BMI 29,7 kg/m²; fat mass 34,8%; PA media 135/80. Riferito miglioramento dell'umore con discreto controllo della compulsività.

Dopo 8 settimane: peso 79,1; circ vita 86; fianchi 106; BMI 28,2; fat mass 33,3%; PA 135/80.

Dopo 12 settimane: peso 76,0; circ vita 82; fianchi 100; BMI 26,9; fat mass 30,5%; PA 130/80. Esami ematochimici: glicemia basale 89, postprandiale 128; AST 20; ALT 26; colesterolo totale 175; HDL 72; trigliceridi 159; insulinemia basale 19; tutto il resto ok.

La paziente si sente bene, è ben motivata dalla necessità di proseguire e non ha più avuto bisogno di supporti ansiolitici, dimostra ottima aderenza e compliance come si evince dal diario alimentare e dell'attività fisica.

Discussione e conclusioni. Si può sicuramente affermare che in questo caso vi è stata un'ottima risposta clinica con risvolti oggettivi e soggettivi, un'evidente perdita di peso di circa il 15% e soprattutto un buon controllo della pressione arteriosa mediamente diminuita di 3-5 mmHg e dei parametri biologici in particolare dei trigliceridi e dell'insulinemia; a questo risultato si è potuti arrivare grazie a un programma completo ma sicuramente anche con l'ausilio di sibutramina, soprattutto per i suoi effetti sul metabolismo della noradrenalina che ha nettamente migliorato le performance di aderenza al programma senza effetti collaterali sul sistema cardiocircolatorio o sul sistema nervoso centrale. Ciò è in linea con la bibliografia attuale.

Bibliografia

1. Bray GA et al: Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 7, 189-198, 1999
2. Finer N, Bloom SR, Frost GS: Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2, 105-112, 2000
3. James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WHM, van Gaal L, The STORM Study Group: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomized trial. *Lancet* 356, 2119-2123, 2000
4. Hazenberg BP: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology* 94, 152-158, 2000
5. Lean MEJ: Sibutramine. A review of clinical efficacy. *Int J Obes* 21, 116-123, 1997
6. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K: Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 16, 5-11, 2002
7. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Lerario DD, Kolmann N, Ferreira SR, Zanella MT: Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 78, 172-180, 2002

Uso di orlistat nel diabete mellito di tipo 2 – Descrizione di un caso clinico

D. Noè

Unità Operativa Semplice e Dietologia, Azienda Ospedaliera San Carlo Borromeo, Milano

Nel diabete di tipo 2 con sovrappeso od obesità, a elevato rischio cardiovascolare, è indicato un trattamento aggressivo con modifiche dello stile di vita (perdita di peso ed esercizio fisico) associate a terapia farmacologica (1). Tra i farmaci antiobesità l'orlistat, inibitore selettivo delle lipasi gastrointestinali, è in grado di influenzare positivamente l'evoluzione del diabete di tipo 2 oltre che migliorare il controllo glicemico e ridurre la dose degli altri farmaci antidiabetici (2, 3). Questi effetti, imputabili prevalentemente al calo ponderale, sembrano anche attribuibili a un miglioramento della resistenza insulinica indipendente dall'entità del calo ponderale (4).

Caso clinico. Il paziente, maschio di 70 anni, pensionato con scolarità elementare, giunge all'ambulatorio di Dietologia nel 2000 per "un trattamento dimagrante". Non familiarità diabetica. Otto fratelli di cui uno deceduto a 70 aa. per IMA. Non fumatore, non pratica attività fisica, riferisce un'alimentazione regolare. Normopeso fino all'età di 50 anni, in concomitanza ad accentuazione di uno stato ansioso/depressivo per vicissitudini familiari, ha avuto un rapido e importante incremento del peso raggiungendo in 5 anni i 90 kg circa (+ 30 kg). Sottoposto a un primo trattamento dietetico (non meglio precisato) dopo un calo ponderale di notevole entità (- 20 kg), dall'età di 58-60 anni ha progressivamente recuperato tutto il peso perso pur "rispettando scrupolosamente la dieta". Affetto da pluripatologia: asma bronchiale, gastrite cronica, lieve insufficienza mitralica, ernia discale L3-L4, sindrome ansioso/depressiva, ha subito interventi chirurgici per poliposi del colon, ascessi perianali, ernia inguinale, iperplasia prostatica. Riferisce il riscontro occasionale di ipertensione arteriosa e di iperglicemia (a cui non attribuisce particolare importanza). Non assume nessuna terapia farmacologica.

Esami ematici disponibili alla prima visita: glicemia: 138 mg/dL; uricemia: 5,9 mg/dL; colesterolemia totale: 199 mg/dL; HDL: 47 mg/dL; LDL: 143 mg/dL; trigliceridi: 148 mg/dL; funzionalità epatica e renale nella norma.

Esame obiettivo: peso: 91,9 kg; statura: 1,67 m; BMI: 32,9 kg/m²; circ. vita (W): 109 cm; PA: 180/110 mmHg; obiettività cardiaca e toracica negativa; obiettività addominale: epatome-

galia, meteorismo; non alterazioni a carico di cute, tiroide, piedi, sensorio.

Diagnosi: diabete mellito di tipo 2, obesità centrale, ipertensione arteriosa e sindrome metabolica.

Ulteriori accertamenti: insulinemia: 26,8 mcU/mL; indice HOMA: 9,04 (elevata insulino-resistenza); HbA_{1c}: 6,7%; microalbuminuria: 18,4 mg/24 h (nella norma); glicemia postprandiale: 174 mg/dL; insulinemia postprandiale: 35,9 mcU/mL; ecografia addome: epatosteatosi; calorimetria indiretta: REE pari a 1640 kcal al di.

Obiettivi terapeutici: raggiungere gli obiettivi ideali del controllo metabolico nell'adulto diabetico (glicemia a digiuno < 130 mg/dL, postprandiale < 180 mg/dL; HbA_{1c} < 7%; ADA 2005). Si programma un intervento personalizzato di modifiche dello stile di vita: attività fisica, dieta per diabetici da 1600 kcal al di associata a intervento comportamentale di gruppo.

Ai successivi controlli non si rileva alcun miglioramento del peso (che anzi dopo 6 mesi raggiunge i 95 kg) e del controllo glicemico. Il paziente afferma di rispettare il programma e di aver iniziato terapia con antidiabetici orali (glimepiride 1/2 cps al di) prescritta da specialista diabetologo.

Si decide pertanto di associare orlistat alle altre terapie, in considerazione dei suoi effetti positivi su sensibilità insulinica e FFA a digiuno in diabetici di tipo 2 (4).

Risultati. Nei 6 mesi successivi all'assunzione di orlistat (120 mg ai 2 pasti principali) il paziente ha ottenuto una marcata riduzione del peso corporeo (- 12,3 kg) e un netto miglioramento del controllo metabolico: glicemia a digiuno: 122 mg/dL; glicemia postprandiale: 94 mg/dL; insulinemia: 16,9 mcU/mL; HOMA: 3,9; HbA_{1c}: 5,8%; PA: 140/85 mmHg.

Successivamente il paziente ha sospeso spontaneamente la cura con orlistat. Il peso corporeo, i valori glicemici e gli altri indici metabolici sono in breve peggiorati. Ha quindi ripreso la terapia con orlistat, ottenendo miglioramento clinico e sospensione di glimepiride.

A oggi il paziente mantiene i risultati ottenuti, anche se "con fatica", in quanto periodicamente sospende orlistat. La sua motivazione ad attenersi alla terapia deve essere costantemente rinforzata.

Conclusioni. Il paziente, diabetico di tipo 2 con obesità centrale e sindrome metabolica ha avuto concreti vantaggi da orlistat, che è stato ben tollerato e ha contribuito efficacemente al raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Senza l'ausilio del farmaco non si sono ottenute modifiche positive né del peso né del profilo metabolico. Il peggioramento clinico conseguente alle periodiche sospensioni della cura è stato prontamente recuperabile alla sua ripresa. L'unico svantaggio è attribuibile ai costi della terapia, "cronica" e non rimborsabile dal SSN.

Orlistat, oltre a correggere l'eccesso ponderale, può contribuire a ritardare lo sviluppo della malattia diabetica e ridurre il rischio cardiovascolare del paziente obeso. Recenti studi documentano una riduzione del 45% del rischio di sviluppare diabete in pazienti con intolleranza glucidica trattati con orlistat (3). La motivazione alla cura deve essere supportata da una puntuale informazione su questi effetti terapeutici.

Bibliografia

1. Rosenson RS, Reasner CA: Therapeutic approaches in the prevention of cardiovascular disease in metabolic syndrome and in patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Cardiol* **19**, 480-487, 2004
2. Miles J, Leiter L, Hollander PA et al: Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* **25**, 1123-1128, 2002
3. 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* **27**, 155-161, 2004
4. Kelley D, Kuller L, McKolanis T et al: Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**, 33-40, 2004