

# PREVENZIONE PRIMARIA DEL DIABETE TIPO 2 IN SOGGETTI OBESI

## STUDIO DI INTERVENTO CON ORLISTAT

GERARDO MEDEA

Responsabile Nazionale Area Metabolica,  
Società Italiana di Medicina Generale

L'obesità è una condizione di riscontro sempre più frequente nelle popolazioni occidentali. In Italia, l'ultima rilevazione ISTAT (1998) fornisce una stima di prevalenza superiore al 9%, dato probabilmente sottostimato se si considera che esso deriva dal peso e dall'altezza "riferiti" da un campione di soggetti della popolazione italiana nel corso di interviste telefoniche. I soggetti sovrappeso, invece, rappresentano circa il 40% della popolazione.

Rispetto alla precedente rilevazione ISTAT (1990-1991) eseguita con gli stessi metodi, la prevalenza dell'obesità e del sovrappeso è aumentata di circa il 50%. In altri paesi, come gli Stati Uniti, la prevalenza di obesità è ancora maggiore (circa il 17% nel 1998) e il trend di crescita è analogo.

Anche il diabete mellito tipo 2 è una patologia in netto aumento di prevalenza in tutti i paesi occidentali e si stima che nel 2025 interesserà nel mondo almeno 300 milioni di persone con un incremento del 110%. Nello

stesso periodo in Italia il numero dei casi di diabete potrebbe più che raddoppiare, passando dall'attuale milione e mezzo a 3,3 milioni.

È così evidente che avanza una nuova insidia, tipica del benessere, che gli esperti chiamano "diabesità" e che nasce dalla sfavorevole combinazione di diabete e obesità. Il legame tra queste due condizioni è strettissimo, tant'è che il 90% dei casi di diabete tipo 2 sono legati all'obesità ed entrambe queste malattie hanno radici profonde nello stile di vita.

Il calo di peso e l'aumento dell'attività fisica, come suggerito recentemente dall'ADA<sup>1</sup> rappresentano due capisaldi sia nella prevenzione del rischio CV sia nella prevenzione del diabete tipo 2.

### PREVENIRE IL DIABETE TIPO 2

I trial più recenti che si sono occupati del problema della prevenzione primaria del diabete tipo 2, hanno coinvolto esclusivamente soggetti affetti da IGT (alterata tolleranza

### La diabesità

La "diabesità", questa nuova e dilagante insidia tipica della società del benessere, è legata alla patogenesi dell'obesità viscerale. Gli adipociti viscerali, infatti, producono ormoni, fattori di crescita e sostanze ad azione vascolare che peggiorano l'insulinoresistenza ed alterano il metabolismo lipidico, contribuendo in modo decisivo alla comparsa della "sindrome metabolica", della quale il diabete e l'aumento di peso costituiscono parte determinante. Orlistat, come ha evidenziato lo studio XENDOS, diminuendo il ricircolo entero-epatico di LDL, e quindi attraverso un'azione metabolica indiretta sul fegato e sugli adipociti viscerali, migliora il quadro di adiposità viscerale, determinando in ultima analisi una riduzione del rischio di diabete. Per gli stessi motivi migliorano i parametri metabolici (assetto lipidico e glicidico) e la pressione arteriosa.

Uno degli aspetti da sottolineare in questo tipo di interventi è, però, che essi devono essere di lunga durata e continuativi. Ciò assicura in questi pazienti effetti benefici additivi e un concreto calo del rischio di diabete e di quello cardiovascolare. Esattamente come non è logico trattare l'ipertensione o la dislipidemia per brevi periodi e/o saltuariamente, così il problema obesità-sovrappeso deve essere affrontato alla stregua di una qualsiasi altra malattia cronica. Il trattamento deve essere continuo ed utilizzare tutte le strategie a nostra disposizione: counselling, educazione alimentare, dietoterapia, farmaci.

Carlo Maria Rotella  
Diabetologo, Università degli Studi di Firenze

al glucosio) e sono stati condotti o con solo cambiamento dello stile di vita (*Diabetes Prevention Study - DPS*<sup>2</sup>) o con cambiamenti dello stile di vita e antidiabetico orale (*Diabetes Prevention Program - DPP*<sup>3</sup> - con metformina; studio STOP-NIDDM con acarbose<sup>4</sup>).

Mancava, però, uno studio in grado di verificare se in soggetti obesi (anche senza IGT) un farmaco per la riduzione del peso (associato allo stile di vita) è in grado di influire positivamente sull'incidenza di diabete mellito tipo 2.

## LO STUDIO XENDOS

Il problema è stato affrontato da un trial, Xendos, i cui dati preliminari sono stati recentemente presentati a San Paolo, in Brasile, durante il IX Congresso internazionale sull'obesità<sup>5</sup>.

Lo studio, prospettico e multicentrico, ha coinvolto 3.304 soggetti (ambosessi, con età media di 43 anni  $\pm$  8, min 30 max 60 anni, peso medio kg 110  $\pm$  16, BMI  $\geq$  30, media 37  $\pm$  4), con normale tolleranza glicidica nel 79% dei casi e con IGT nel restante 21%.

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi e trattati per 4 anni in doppio cieco: uno con placebo e l'altro con orlistat 120 mg 3 volte al dì, in combinazione, in entrambi i casi, con interventi sullo stile di vita. Questi ultimi consistevano in una riduzione della quota calorica giornaliera di 800 kcal, insieme a raccomandazioni per l'incremento dell'attività fisica quotidiana. Per ottenere questi risultati, i soggetti sono stati sottoposti a sedute di counselling ogni 2 settimane per i primi sei mesi e successivamente ogni mese.

Gli endpoint primari dello studio erano l'incidenza di diabete e le modificazioni del peso corporeo. Quelli secondari, le modificazioni dei parametri glicemici, della circonferenza vita, dei lipidi plasmatici e della pressione arteriosa.

## RISULTATI

- 1) L'incidenza cumulativa di diabete di tipo 2 è stata del 6,2% per il gruppo orlistat e del 9% per quello placebo, con una riduzione del rischio relativo del 37% (Fig. 1).
- 2) Il calo di peso è stato in media di -6,9 kg per il gruppo orlistat e -4,1 kg per il gruppo placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo) (Fig. 2).
- 3) La percentuale di pazienti che hanno ottenuto con orlistat un calo di peso  $\geq$  5% è stata dell'80% dopo

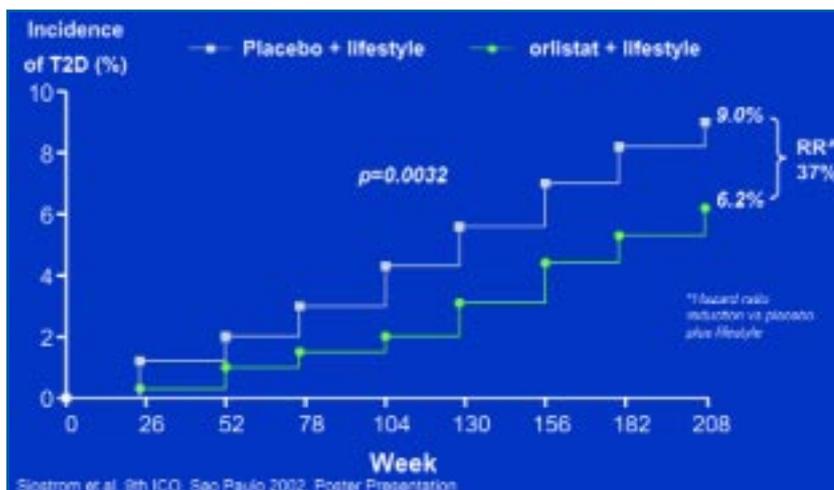


Figura 1  
Studio XENDOS. Incidenza cumulativa del diabete tipo 2.

1 anno (55% nel gruppo placebo) e del 55% dopo 4 anni (38% nel gruppo placebo) ( $p < 0,001$  vs. placebo).

- 4) La percentuale di pazienti che hanno ottenuto con orlistat un calo di peso  $\geq$  10% è stata del 45% al primo anno (26% nel gruppo placebo) e del 26% dopo 4 anni (15% nel gruppo placebo) ( $p < 0,01$  vs. placebo).
- 5) Risultati significativi sono stati ottenuti anche relativamente al:
  - calo di pressione: -7,3 mmHg per la PAS e -3,6 mmHg per la PAD, contro i -5,2 e -2,6 mmHg per il gruppo placebo dopo 1 anno, -4,9 mmHg per la PAS e -2,6 mmHg per la PAD dopo 4 anni vs. -3,4 e -1,9 mmHg per il gruppo placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo);
  - l'LDL colesterolo che è calato dell'11,4% dopo 1 anno e del 12,8% dopo 4 anni (vs. 1,6 e 5,1% rispettivamente nel gruppo placebo) ( $p < 0,001$  vs. placebo);

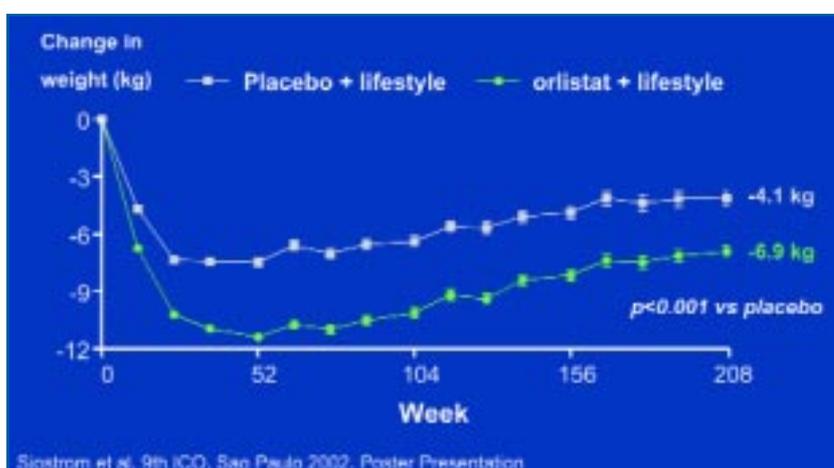


Figura 2  
Studio XENDOS. Effetto dell'orlistat sul peso corporeo.

- la circonferenza addominale che si è ridotta in media di 9,6 cm (dopo 1 anno) e di 6,4 cm (dopo 4 anni) contro i 7,0 e 4,4 cm rispettivamente del gruppo placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

Il profilo di sicurezza e gli effetti avversi nel gruppo orlistat sono risultati sovrapponibili al gruppo placebo tranne, come prevedibile in base al meccanismo d'azione della molecola, per i disturbi gastrointestinali (91 vs. 65% del placebo). Questi ultimi si sono, comunque, attenuati nel corso dei 4 anni di follow-up.

## IL COMMENTO

Orlistat è un farmaco antiobesità in grado di ridurre del 30% l'assorbimento dei grassi introdotti con la dieta, mentre non ha effetti sulla riduzione dell'appetito.

Lo studio XENDOS (di prossima pubblicazione) ha dimostrato che orlistat è più efficace della sola modificazione dello stile di vita nella riduzione sia dell'incidenza del diabete mellito di tipo 2 (RR -37%) che del calo ponderale (-11,4 vs. -7,5 kg ad un anno e -6,9 vs. -4,1 kg dopo 4 anni), a differenza di quanto emerso dallo studio DPP dove l'intervento sullo stile di vita è risultato significativamente più efficace del trattamento con metformina nella prevenzione del diabete. La perdita di peso si è inoltre mantenuta significativa anche a distanza di tempo.

Assai rilevante è anche il miglioramento ottenuto sugli altri fattori di rischio cardiovascolare (pressione arteriosa, LDL colesterolo e circonferenza vita) legato molto probabilmente all'effetto combinato della dieta, del calo di peso e dell'esercizio fisico. Per tali motivi è molto probabile che in questi soggetti si possa osservare anche una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Altri punti di forza dello studio sono il lungo periodo di follow-up e la casistica elevata.

Gli effetti collaterali gastrointestinali (steatorrea) di orlistat, che si manifestano nel caso in cui non si segua un regime dietetico equilibrato, rimangono le uniche limitazioni all'uso della molecola.

Essi comunque non sono all'origine dei drop-out che hanno interessato la ricerca, dal momento che un

numero superiore di soggetti del gruppo orlistat, rispetto al gruppo placebo (850 vs. 564) ha completato lo studio.

La difficoltà dei soggetti obesi con un BMI > 29,9 di mantenere uno stile di vita corretto, è forse il fattore che più ha pesato in questa circostanza.

Sarebbe interessante valutare se gli stessi risultati possono essere raggiunti non solo nei pazienti con un BMI > 29,9, ma anche in soggetti sovrappeso (BMI tra 27 e 29,9) che rappresentano la popolazione a rischio più numerosa e di più diretta gestione da parte del Medico Generale.

Bisogna tuttavia ricordare che in questa categoria di pazienti, il rischio di diabete è più basso, l'intervento sullo stile di vita è da considerarsi prioritario e i farmaci antiobesità devono essere utilizzati in casi selezionati.

Tenuto conto che la prevenzione del diabete mellito tipo 2 è tra i compiti specifici del Medico Generale, il possibile utilizzo di orlistat, in soggetti obesi (BMI > 29,9) anche con normale tolleranza glicidica, può rappresentare un valido supporto farmacologico da considerare insieme a quello imprescindibile della modificazione dello stile di vita.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> *The prevention or delay of type 2 diabetes.* Diabetes Care 2002;25:742-9.
- <sup>2</sup> Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.* N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- <sup>3</sup> Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.* N Engl J Med 2002;346:393-403.
- <sup>4</sup> Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial.* Lancet 2002;359:2072-7.
- <sup>5</sup> Sjöström L, et al. *XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects): a Landmark Study.* Poster presented at ICO, Sao Paulo, 2002.
- <sup>6</sup> Kumanyika S, Jeffery RW, Morabia A, Ritenbaugh C, Antipatis VJ. *Obesity prevention: the case for action.* Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26:425-36.
- <sup>7</sup> American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. *The prevention or delay of type 2 diabetes.* Diabetes Care 2002;25:742-9.