

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'OBESITÀ: EFFETTI “ADIUVANTI” DELLA TERAPIA CON ORLISTAT NELLA DISLIPIDEMIA DEI SOGGETTI OBESI

GERARDO MEDEA
Area Metabolica SIMG, Brescia

LA DISLIPIDEMIA ASSOCIATA ALL'OBESITÀ

È noto che l'obesità è associata a numerose patologie croniche, quali malattie cardiovascolari, diabete mellito tipo 2, tumori e malattie respiratorie croniche. Queste condizioni sono responsabili di oltre il 50% delle cause di morte nel mondo.

D'altra parte, numerose evidenze dimostrano che anche un modesto calo del peso corporeo ha un impatto positivo sull'incidenza del diabete mellito tipo 2, sulla dislipidemia associata all'obesità, sulla mortalità cardiovascolare e sulla sopravvivenza¹⁻⁶.

Il trattamento dell'obesità deve essere sempre multifattoriale, anche se la dieta e l'attività fisica costituiscono, in ogni caso, il punto di partenza e la base di qualsiasi altro programma terapeutico.

In particolare, l'uso dei farmaci è tuttora oggetto di controversie, ma vi è ragionevole certezza che essi possano essere di aiuto nei programmi di trattamento multidisciplinare. Essi non dovrebbero essere mai la prima scelta terapeutica, poiché il loro uso è riservato a soggetti nei quali gli altri trattamenti non si sono dimostrati sufficientemente efficaci, ma è anche certo che il trattamento (se necessario) deve essere molto lungo (secondo alcuni autori addirittura per tutta la vita).

È noto, inoltre, che i soggetti obesi presentano alterazioni nella concentrazione plasmatica di lipidi e lipoproteine coinvolte nell'eziopatogenesi dell'aterosclerosi e, conseguentemente, nella comparsa di patologie cardiovascolari.

Il paziente con sovrappeso/obesità manifesta in genere una più o meno franca ipertrigliceridemia, anche se i valori non eccedono spesso i 200-250 mg/dL. L'ipertrigliceridemia è la conseguenza dell'elevato afflusso di acidi grassi liberi (*Free Fatty Acids* [FFA]) al fegato, attribuibile alla riduzione della sensibilità delle lipasi del tessuto adiposo all'azione inibitoria-antilipolitica dell'insulina (la cosiddetta insulino-resistenza). La concentrazione plasmatica di FFA aumenta proporzionalmente con l'aumento dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI])⁷.

Questo aumentato afflusso di FFA al fegato comporta *in primis* un'aumentata sintesi e rilascio di lipoproteine nel circolo sistemico (si tratta delle cosiddette lipoproteine a densità molto bassa o VLDL) e quindi una serie

di alterazioni a catena delle caratteristiche delle lipoproteine stesse, che esita in un pattern di riconosciuta aterogenicità.

L'elevata quantità e la relativa ricchezza in trigliceridi delle VLDL comporta, infatti, una maggiore presenza degli stessi trigliceridi anche nelle lipoproteine a densità intermedia (IDL) e soprattutto nelle lipoproteine a bassa densità (LDL), che dalle VLDL derivano.

I trigliceridi, a differenza degli esteri del colesterolo, sono tuttavia metabolicamente poco stabili e in particolare sono attaccabili dalle lipasi presenti nel circolo ematico o a livello della parete capillare.

L'idrolisi dei trigliceridi, presenti in eccesso nelle LDL nel paziente sovrappeso o obeso porta come conseguenza a:

1. una diminuzione del volume delle LDL a causa dello svuotamento del nucleo lipidico delle LDL stesse;
2. un aumento della densità delle lipoproteine LDL, sempre a causa della riduzione del contenuto di trigliceridi, caratterizzati come è noto da una densità piuttosto bassa.

Si vengono così a formare particelle più piccole e più dense, denominate appunto *small-dense-LDL*, notoriamente più aterogene delle LDL normali. Esse, infatti, non solo hanno una maggiore capacità di penetrare nel subendotelio (grazie alle ridotte dimensioni), ma anche, per la loro limitata capacità di resistere allo stress ossidativo, di convertirsi, nello strato sottoendoteliale della parete arteriosa, in LDL ossidate, in grado di attivare i meccanismi della chemiotassi e favorendo la penetrazione di cellule infiammatorie e, in ultima analisi, i meccanismi dell'aterogenesi.

La presenza di bassi valori di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) (C-HDL) nei pazienti con sovrappeso/obesità è un altro dato relativamente costante che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare (RCV). Anche le lipoproteine HDL, infatti, sono soggette all'arricchimento in trigliceridi e, successivamente, all'attacco delle lipasi (specie la lipasi epatica); anch'esse tendono quindi ad avere dimensioni ridotte con perdita dell'attività antiaterogena tipica di queste particelle in condizioni normali. Il progressivo svuotamento della particella dell'HDL, tra l'altro, facilita la perdita per via renale dell'ApoA-1, la principale apolipoproteina costi-

tutiva delle HDL stesse: il che implica, di fatto, una diminuzione dei loro livelli nel plasma.

Queste alterazioni lipoproteiche (aumento della trigliceridemia e riduzione dei valori di C-HDL) sono decisamente più rappresentate tra i soggetti con obesità viscerale rispetto ai soggetti con obesità semplice.

Il calo di peso, comunque ottenuto, tende invece a migliorare il profilo lipidico del paziente obeso, riducendo la trigliceridemia, aumentando il C-HDL e modificando il pattern delle lipoproteine LDL dal fenotipo a maggiore densità e minori dimensioni prima ricordato (fenotipo aterogeno o B) verso il fenotipo a maggiore dimensione e minore densità (fenotipo non aterogeno o A) con una conseguente riduzione del RCV.

Alla luce di queste considerazioni appaiono molto interessanti alcune recenti osservazioni circa gli effetti positivi di un farmaco antiobesità (orlistat) nei soggetti obesi (BMI > 30 kg/m²) non solo sul calo di peso, ma anche sulla dislipidemia associata all'obesità stessa.

Orlistat è un inibitore delle lipasi gastrointestinali che inibisce parzialmente l'assorbimento dei grassi alimentari, che sono quindi escreti con le feci. Ciò consente un sostanziale potenziamento della terapia dietetica, riducendo la quantità di calorie assunte. Orlistat agisce localmente a livello del tratto gastroenterico e non è assorbito a livello sistemico. L'effetto collaterale più importante (steatorrea) è legato alla presenza di grassi indigeriti nelle feci e dipende in larga parte dalla compliance del paziente alla prescrizione dietetica.

EFFETTO ADIUVANTE DI ORLISTAT SULLA DISLIPIDEMIA ASSOCIATA ALL'OBESITÀ: LE EVIDENZE

Esistono in letteratura, a tal proposito, diversi trial condotti in differenti situazioni sperimentali. Di seguito, si riporta un'analisi sintetica degli studi più significativi.

Effetto di orlistat sull'ipertrigliceridemia post-prandiale

In un recentissimo studio ⁸ l'orlistat ha dimostrato di essere efficace nel migliorare l'ipertrigliceridemia postprandiale in pazienti obesi, diabetici e non diabetici.

Quarantanove soggetti obesi con BMI > 30 kg/m² (di cui 24 diabetici), con caratteristiche simili all'arruolamento, sono stati assegnati in modo random a ricevere una singola dose di orlistat (120 mg) o placebo, prima di consumare un pasto contenente 50 g di grassi. Sono stati poi misurati i livelli plasmatici di trigliceridi, glucosio e insulina sia al basale sia dopo il pasto, a intervalli di 2 ore per un tempo totale di 6 ore. Orlistat ha diminuito in modo significativo rispetto al placebo (Fig. 1) la con-

centrazione plasmatica post-prandiale di trigliceridi dopo 4 ore (p = 0,005) e dopo 6 ore dal pasto (p = 0,002). Non si sono osservate differenze significative nei cambiamenti delle concentrazioni postprandiali di trigliceridi tra soggetti diabetici e non diabetici, ad eccezione delle misurazioni effettuate alla seconda ora dopo il pasto (p = 0,049).

Orlistat in soggetti obesi con ipercolesterolemia

Una metanalisi di trial randomizzati relativa agli effetti di orlistat sulla dislipidemia in soggetti soprappeso-obesi ne ha identificati 28, di cui 11 che consideravano le modificazioni del colesterolo totale (CT) e del colesterolo LDL (C-LDL) come *end-point* secondario, 9 che includevano il C-HDL e 8 che includevano i trigliceridi ⁹. Diciassette studi (per un totale di 10.041 pazienti) confrontavano orlistat 120 mg x 3/die con placebo o con una dieta ipocalorica per un periodo di un anno.

TABELLA I
Effetti di orlistat vs. placebo sull'assetto lipidico in pazienti diabetici e non diabetici ad alto o basso RCV.

PARAMETRI LIPIDICI	NON DIABETICI		DIABETICI
	RISCHIO BASSO	RISCHIO ALTO	
Colesterolo totale	+	+	+
Colesterolo LDL	+	+	+
Colesterolo HDL	-	-	-
Colesterolo LDL-HDL	+	+	+
Trigliceridi	-	-	+

+: p < 0,05
Mod. da Nelson et al. ¹¹.

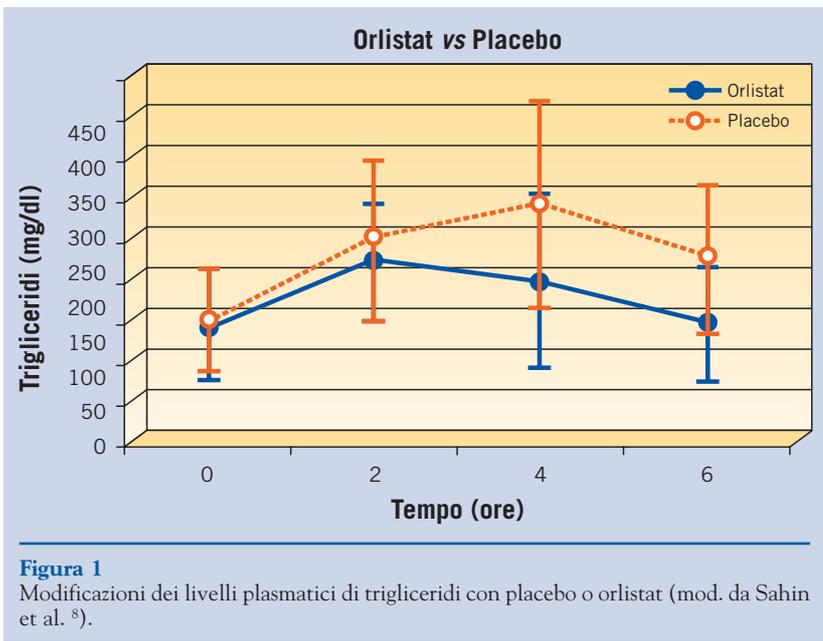


TABELLA II
Effetti di orlistat vs. placebo sulla dislipidemia in soggetti diabetici.

AUTORE	DURATA DELLO STUDIO* (N. SOGGETTI [†])	GRUPPO	COLESTEROLO TOTALE [‡]	VALORE P	COLESTEROLO LDL [‡]	VALORE P [§]	COLESTEROLO HDL [‡]	VALORE P	TRIGLICERIDI [‡]	VALORE P [§]	TRATTAMENTO
Hollander	5 + 32 settimane (322)	Placebo	+0,39 ± 0,06	< 0,001	+0,22 ± 0,06	< 0,01	+0,08 ± 0,01	0,486	+0,21 ± 0,08	0,036	Sulfoniluree
		Orlistat	-0,08 ± 0,05		-0,13 ± 0,05		+0,06 ± 0,01		-0,01 ± 0,07		
Kelley	2 + 52 settimane (550)	Placebo	+2,6 ± 1,2%	0,002	-0,8 ± 1,9%	0,001	+6,0 ± 1,3%	0,247	+17,3 ± 3,7%	0,421	Insulina
		Orlistat	-4,7 ± 1,1%		-9,1 ± 1,5%		+4,0 ± 1,3%		+10,0 ± 3,4%		
Miles	2 + 52 settimane (516)	Placebo	+2,6 ± 1,0%	< 0,0001	+3,9 ± 2,7%	0,044	+13,8 ± 1,45%	0,821	+9,0 ± 3,6%	0,503	Metformina ± sulfoniluree
		Orlistat	-4,1 ± 0,9%		-2,8 ± 2,3%		+13,0 ± 1,52%		-0,8 ± 2,8%		
Hanefeld e Sachse	4 + 48 settimane (383)	Placebo	+1,8 ± 1,6%	< 0,01	+5,1 ± 2,6%	< 0,05	+6,4 ± 1,8%	< 0,01	Valori non riportati	NS	Sulfoniluree o nessun farmaco
		Orlistat	-2,3 ± 1,2%		-2,0 ± 1,9%		+0,6 ± 1,5%				
Berne [¶]	2 + 52 settimane (220)	Placebo	+0,10 ± 0,11 (+1,9%)	0,0297	+0,01 ± 0,09 (+0,3%)	NS	+0,07 ± 0,02 (+5,8%)	0,0085	-0,04 ± 0,23 (-1,4%)	NS	Metformina ± sulfoniluree
		Orlistat	-0,24 ± 0,10 (-4,4%)		-0,08 ± 0,09 (-2,6%)		-0,01 ± 0,02 (-0,8%)		-0,12 ± 0,10 (-4,6%)		
Torgerson (XENDOS)	4 anni (3305)	Placebo	-2,3%	< 0,01	-5,1%	< 0,01	+9,1%	< 0,01	+2,9%	NS	Nessun trattamento (IGT)
		Orlistat	-7,9%		-12,8%		+6,5%		+2,4%		

* La lunghezza dello studio si riferisce a placebo + randomizzazione (x + y); [†] Il numero dei soggetti randomizzati; [‡] I dati sono rappresentati come percentuale dal baseline, ad eccezione di Hollander e Berne, che presentano i dati in mmol/l; [§] Le percentuali di cambiamento nello studio Berne sono stimate in base ai valori baseline medi; [¶] Valori p calcolati dal cambiamento rispetto al baseline, orlistat vs. placebo. Mod. da Nelson et al. ¹¹.

L'analisi dei dati è stata effettuata suddividendo i soggetti in tre gruppi: obesi a basso RCV, obesi ad alto RCV e diabetici. I risultati della meta-analisi dimostrano che orlistat ha modificato in modo positivo e significativo in tutti i tre i gruppi e rispetto al placebo ($p < 0,05$) il CT, il C-LDL e il rapporto C-LDL/C-HDL. Per i trigliceridi la significatività è stata raggiunta solo nel gruppo dei soggetti diabetici. Per il C-HDL le differenze non sono risultate, invece, significative (Tab. I).

Effetti di orlistat associato con una statina in soggetti obesi con ipercolesterolemia

Derosa et al. ¹⁰ hanno randomizzato 99 pazienti obesi con ipercolesterolemia in 5 gruppi trattati in doppio cieco rispettivamente con placebo, orlistat 120 mg x 2/die, fluvastatina 80 mg/die e orlistat 120 mg x 2/die + fluvastatina 80 mg/die. I parametri lipidici sono stati controllati dopo 6 mesi e dopo un anno dall'inizio del trattamento. Dopo 6 mesi lo studio ha dimostrato una significativa riduzione ($p < 0,05$) rispetto al basale del CT, del C-LDL nel gruppo fluvastatina; del CT, del C-LDL e dei trigliceridi nel gruppo orlistat + fluvastatina ($p < 0,02$, $p < 0,02$, e $p < 0,05$, rispettivamente) e un incremento significativo del C-HDL nel gruppo orlistat-fluvastatina ($p < 0,02$).

Dopo un anno si è verificata inoltre una significativa riduzione rispetto al basale del CT nei gruppi orlistat, fluvastatina e orlistat + fluvastatina ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, rispettivamente), del C-LDL ($p < 0,05$, $p < 0,02$ e $p < 0,01$, rispettivamente), e dei trigliceridi ($p < 0,02$, $p < 0,05$ e $p < 0,02$, rispettivamente). Si è evidenziato anche un significativo

aumento rispetto al basale del C-HDL nei gruppi fluvastatina e orlistat + fluvastatina ($p < 0,02$ e $p < 0,01$, rispettivamente).

Nel confronto tra gruppi si è dimostrata, dopo un anno, una significativa riduzione del CT e del C-LDL nel gruppo orlistat + fluvastatina ($p < 0,01$ vs. gruppo placebo, $p < 0,02$ vs. il gruppo orlistat e $p < 0,05$ vs. gruppo fluvastatina).

Dunque orlistat ha un effetto sinergico positivo sulla dislipidemia associata all'obesità specie se usato in combinazione con fluvastatina.

Effetti dell'orlistat in pazienti diabetici obesi

Alcuni trial randomizzati e controllati hanno valutato gli effetti di orlistat in pazienti diabetici obesi trattati con diversi tipi di farmaci antidiabetici orali o insulina in aggiunta a una dieta ipolipidica-ipocalorica e un aumento dell'attività fisica. Gli effetti sui lipidi plasmatici ottenuti in questi studi sono schematicamente presentati nella Tabella II.

Si può osservare come orlistat ha dimostrato di avere effetti positivi e significativi in tutti gli studi sul CT, in 4 studi sul C-LDL, in uno sul C-HDL e in un altro sui trigliceridi ($p < 0,05$).

Effetto di orlistat sulla dislipidemia in soggetti obesi con IGT (Impaired Fasting Glucose)

Nello studio XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*)¹², 3305 soggetti obesi, con o senza IGT, sono stati randomizzati e trattati per 4 anni in doppio cieco (oltre che con un *counselling* per modificare positivamente gli stili di vita) con orlistat 120 mg x 3/die ($n = 1650$) o placebo ($n = 1655$).

Orlistat si è dimostrato più efficace rispetto al gruppo placebo, trattato con la sola modificazione dello stile di vita, sia nella riduzione dell'incidenza del diabete mellito tipo 2 (RR = 37,3%, $p = 0,0032$.) sia nel calo del peso corporeo (-11,4 vs. -7,5 kg a un anno e -6,9 vs. -4,1 kg dopo 4 anni).

Tra gli *end-points* secondari dello studio erano considerati anche gli effetti sull'assetto lipidico. In questo caso orlistat ha determinato una significativa riduzione rispetto al placebo del CT ($p < 0,01$), del C-LDL ($p < 0,01$) e un aumento significativo del C-HDL ($p < 0,01$). Non vi sono stati, invece, effetti significativi sui trigliceridi.

Effetti di orlistat sulle componenti della sindrome metabolica

Hsieh et al.¹³ hanno studiato gli effetti di orlistat rispetto al placebo sui parametri associati alla diagnosi di sindrome metabolica. Dopo un anno di trattamento il gruppo orlistat ($n = 51$) ha dimostrato, rispetto al placebo ($n = 55$), un significativo miglioramento del BMI, della percentuale di grasso corporeo, della circonferenza addominale, dell'insulino-resistenza e della proteina C reattiva ultrasensibile.

Effetto dell'orlistat sulla dislipidemia in pazienti obesi con scompenso cardiaco

Uno studio pilota¹⁴ effettuato su pazienti obesi (> 30 kg/m²) con scompenso cardiaco (frazione di eiezione $\leq 40\%$) ha randomizzato 21 pazienti in due gruppi: uno trattato solo con dieta (ipocalorica e iposodica), l'altro con dieta + orlistat 120 mg x 3/die.

Dopo 12 settimane di trattamento, nel gruppo di intervento ($n = 11$) si è dimostrato non solo una differenza positiva e significativa nel BMI (-8,55 kg, IC95% 4,1-13, $p < 0,001$) e un miglioramento del *walk-test* di 6 minuti (+45,8 m; IC 5,2-86,4 m; $p = 0,031$), ma anche un significativo decremento del CT ($p = 0,017$), delle LDL ($p = 0,03$) e dei trigliceridi ($p = 0,036$).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il paziente sovrappeso/obeso presenta una tipica alterazione del profilo lipidico, caratterizzata da ipertrigliceridemia, bassi valori del C-HDL, LDL non aumentate quantitativamente, ma con caratteristiche di maggiore densità e minori dimensioni (LDL piccole e dense), che contribuiscono in modo significativo all'aumentato RCV di questi pazienti.

Queste anomalie sono più frequentemente rilevate nei pazienti con obesità addominale rispetto ai soggetti con un aumento del BMI e rispondono positivamente al calo ponderale.

L'analisi degli studi relativi agli effetti di orlistat sulla dislipidemia associata all'obesità, fin qui presentati, permette di trarre le seguenti conclusioni:

- Gli studi che riportano l'effetto adiuvante di orlistat sulla dislipidemia sono studi pilota e/o con un basso numero di soggetti reclutati oppure, in alcuni di essi, l'effetto adiuvante è stato indagato quale *end-point* secondario.
- Non esistono ancora studi che abbiano dimostrato un calo della mortalità cardiovascolare e/o degli eventi cardiovascolari associato alle modificazioni dell'assetto lipidico indotte da orlistat nella terapia cronica dell'obesità. Il problema tuttavia riguarda anche gli altri farmaci antiobesità.
- Orlistat induce modificazioni positive sull'assetto lipidico dei pazienti obesi, anche se tali effetti non sono univoci per tutti gli studi a causa anche della diversa tipologia degli studi analizzati e per il fatto che i vari gruppi di pazienti coinvolti non sono tra loro omogenei. La modificazione più costante è quella relativa al C-LDL e al C-HDL, mentre per quanto riguarda i trigliceridi gli effetti non sono sempre univoci, sia pur certamente più significativi e presenti nei pazienti con diabete tipo 2.
- Si ritiene che tali effetti siano indipendenti dalla perdita di peso e dovuti alla riduzione dell'assorbimento dei grassi, con conseguente diminuzione dell'apporto di acidi grassi al fegato, da cui deriverebbe una migliore regolazione dei recettori epatici del C-LDL.

- L'utilizzo per lunghi periodi di tempo di orlistat in pazienti obesi, in cui altri trattamenti antiobesità hanno fallito, può avere un effetto adiuvante positivo sull'assetto lipidico, specie in associazione con una statina. Ciò può ridurre il RCV di questi pazienti, legato non solo alla riduzione del C-LDL (e possibilmente a un aumento del C-HDL), ma anche a una modifica qualitativa del C-LDL (diminuzione delle LDL piccole e dense ad alto potere aterogeno).

Bibliografia

- Eriksson K, Lindgarde F. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study.* Diabetologia 1991;34:891-8.
- French SA, Jeffery RW, Folsom AR, Williamson DF, Byers T. *Relation of weight variability and intentionality of weight loss to disease history and health-related variables in a population-based sample of women aged 55-69 years.* Am J Epidemiol 1995;142:1306-14.
- Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. *Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes.* Diabet Med 1990;7:228-33.
- Eriksson K, Lindgarde F. *No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise.* Diabetologia 1998;41:65-71.
- The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. The Diabetes Prevention Program Research Group.* Diabetes Care 2000;23:1619-29.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.* N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, et al. *Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study.* Diabetologia 1992;35:173-7.
- Sahin I, Bentli R, Keskin L, Taskapan C, Senel S, Yologlu S. *Orlistat improves postprandial triglyceride metabolism in diabetic and non-diabetic obese patients.* Obesity and Metabolism 2006;2:149-54.
- Hutton B, Fergusson D. *Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials.* Am J Clin Nutr 2004;80:1461-8.
- Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. *Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet.* Clin Ther 2003;25:1107-22.
- Nelson R, Miles JM. *Use of orlistat in obese, dyslipidemic patients.* Future Lipidol 2006;1:267-73.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. *XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients.* Diabetes Care 2004;27:155-61.
- Hsieh CJ, Wang PW, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Chen JF, et al. *Orlistat for obesity: benefits beyond weight loss.* Diabetes Res Clin Pract 2003;67:78-83.
- Beck-da-Silva L, Higginson L, Fraser M, Williams K, Haddad H. *Effect of orlistat in obese patients with heart failure: a pilot study.* Congest Heart Fail 2005;11:118-23.

