

Orlistat e rischio cardiovascolare

Orlistat and cardiovascular risk

Summary

Long term weight reduction has been associated with favourable effects on many cardiovascular risk factors. Orlistat administration in obese patients has been associated with improvement of glucose tolerance and reduction in the incidence of type 2 diabetes. Furthermore, well conducted trials demonstrated the ability of orlistat to reduce many cardiovascular risk factors: hypertension, total and low density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and low density lipoprotein cholesterol/high density lipoprotein cholesterol ratio (LDL/HDL ratio). More recently orlistat has yet been involved in the modulation of some inflammatory markers. Data available from intervention trials suggest that weight loss reduces coronary heart disease risk factors in obese persons and the risk factor reduction is significantly enhanced with administration of orlistat.

Derosa G, Piccinni MN. Orlistat and cardiovascular risk. *Trends Med* 2006; 6(2):169-178.

© 2006 Pharma Project Group srl

Giuseppe Derosa, Mario N. Piccinni

Dipartimento di Medicina Interna e
Terapia Medica
Sezione di Medicina Interna, Malattie
Vascolari e Metaboliche
Clinica Medica II
Università degli Studi di Pavia

Key words:

orlistat
cardiovascular risk
diabetes
weight reduction
obesity

Giuseppe Derosa

Dipartimento di Medicina Interna e
Terapia Medica
Sezione di Medicina Interna, Malattie
Vascolari e Metaboliche
Clinica Medica II
Università degli Studi di Pavia
Piazzale Golgi, 2
27100 Pavia -PV-
e-mail: giuseppe.derosa@unipv.it

L'obesità è una malattia “cronica” ad elevato rischio di morbilità e mortalità. L'eziologia della malattia non è ancora del tutto nota, ma è certamente multifattoriale, con alterazioni ormonali strettamente embriate a disturbi del comportamento alimentare. L'eccesso di tessuto adiposo è all'origine, inoltre, di molte altre patologie (ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo 2, artrosi, insufficienza respiratoria, neoplasie, etc.), che riducono la qualità di vita dei pazienti ed aumentano la morbilità e la mortalità.

L'obesità è una delle componenti della sindrome metabolica ed è un fattore di rischio indipendente per accidenti cardio- e cerebrovascolari; esiste infatti un rapporto lineare tra aumento di peso e/o della circonferenza addominale, osservabile a partire da valori di Body Mass Index (BMI) di 21-22 kg/m² e rischio cardiovascolare. Per contro, è stato dimostrato che la perdita

di peso aumenta la sopravvivenza e riduce l'incidenza di diabete mellito tipo 2 e di patologie cardiovascolari¹⁻⁴.

Obesità e rischio cardiovascolare

La relazione fra sovrappeso/obesità e rischio aterotrombotico (infarto acuto del miocardio-IMA- ed ictus) è stata osservata in numerosi studi longitudinali, condotti su entrambi i sessi e su popolazioni di varie etnie. Questi studi hanno confermato in modo univoco che esiste una relazione diretta e lineare fra BMI e rischio di eventi coronarici. Inoltre, il rischio aterotrombotico aumenta in modo esponenziale quando all'aumento della massa ponderale si associano altri fattori di rischio, come l'ipertensione, il diabete e la dislipidemia.

La relazione fra eccesso di massa grassa e rischio cardiovascolare è stata osservata anche in

Tabella 1. Prevalenza (%) di diabete mellito di tipo 2, malattia coronarica (CAD) ed ipertensione in maschi e femmine dopo stratificazione per BMI. (Dati da NHLBI Obesity Task Force)¹².

Fattore di rischio	Indice di massa corporea (BMI)				
	18.5-24.9	25.0-29.9	30.0-34.9	35.0-39.9	≥40.0
Uomini					
Diabete tipo 2	2.03	4.93	10.10	12.30	10.65
CAD	8.84	9.60	16.01	10.21	13.97
Ipertensione	23.47	34.16	49.95	65.48	64.53
Donne					
Diabete di tipo 2	2.38	7.12	7.24	13.16	19.89
CAD	6.87	11.12	12.56	12.31	19.22
Ipertensione	23.26	38.77	47.95	54.51	63.16

studi di intervento che hanno dimostrato come la riduzione dell'obesità si accompagni alla parallela riduzione del rischio di sviluppare diabete e malattie cardiovascolari^{5,6}. In questa rassegna esporremo brevemente sia i più importanti studi epidemiologici sia i risultati degli studi clinici con orlistat.

Studi osservazionali

Il Framingham Study, il Norwegian Study e il Nurses Health Study⁷⁻¹⁰ hanno dimostrato concordemente che valori di BMI superiori a 30 kg/m² si associano ad una progressiva riduzione dell'aspettativa di vita, soprattutto per eventi cardiovascolari. Il Nurses Health Study ha dimostrato inoltre che anche un moderato sovrappeso e persino una massa corporea ai limiti superiori del range considerato di normalità (BMI 20-24.9 kg/m²) fanno salire la probabilità di contrarre una serie di malattie e il rischio relativo di morte, in particolare per malattia coronarica^{10,11}. In tabella 1 è riportato l'aumento del rischio di diabete, ipertensione e coronaropatia dopo stratificazione per BMI, sottolineando come il rapporto fra obesità e rischio cardiovascolare sia progressivo.

Come si può osservare in tabella 1, la relazione fra aumento del

peso corporeo e fattori di rischio cardiovascolare è costante a partire dalla condizione di sovrappeso (BMI ≥25). In termini pratici un soggetto maschio, normopeso (BMI=18.5-24.9), moltiplica di 6 volte il rischio di andare incontro a diabete di tipo 2 qualora, nell'arco degli anni, aumenti il suo peso corporeo fino ad un BMI=35. Allo stato dei fatti, dati ampi e concordanti di natura sperimentale e clinica suggeriscono che l'eccesso di adiposità viscerale sia alla base del viraggio metabolico in senso pro-aterogeno appena descritto. Inoltre, numerosi studi sull'uomo hanno dimostrato che le variazioni metaboliche che si accompagnano ad eccessiva adiposità viscerale, sono raramente singole, ma tendono a comparire piuttosto in *cluster*: tipica è la condizione clinica caratterizzata da obesità viscerale, diabete mellito tipo 2 o alterata tolleranza glucidica (IGT), dislipidemia ed ipertensione arteriosa, meglio nota come sindrome metabolica (SM). Questa condizione si associa in maniera significativa ad aumentato rischio coronarico e, più in generale, tromboembolico^{13,14}. L'importante aumento del rischio coronarico presente nel soggetto con SM ha indotto Kaplan a definire questa con-

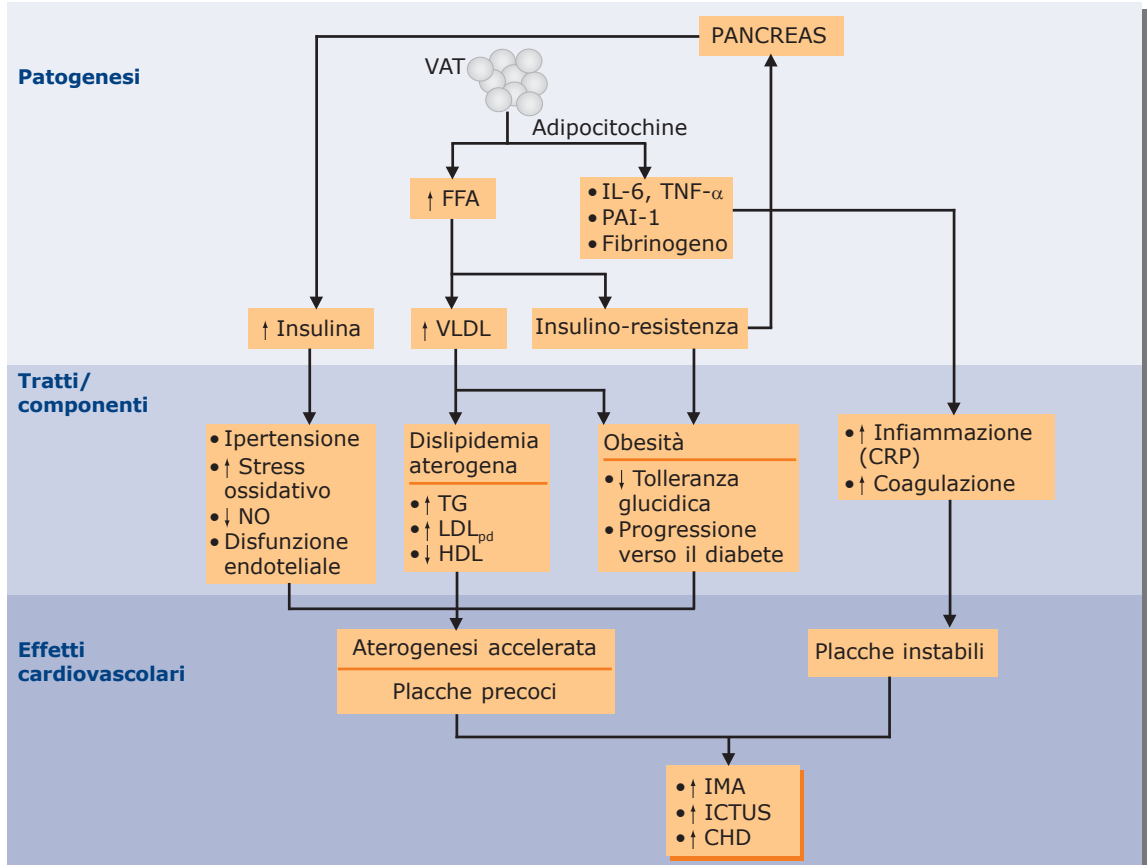
dizione clinica con il termine suggestivo di "quartetto mortale" (deadly quartet)¹⁵.

Ruolo dell'obesità viscerale

Come precedentemente riportato, il tessuto adiposo viscerale (VAT) rappresenta il *primum movens* per lo sviluppo di resistenza insulinica, ipertensione arteriosa, iperlipidemia e aterogenesi, nonché per i conseguenti quadri clinici^{16,17}. Il VAT rilascia una varietà di adipocitochine, come la leptina, la resistina e la l'adiponectina, che sono implicate nella patogenesi della resistenza insulinica e dell'aterosclerosi¹⁸. In figura 1 è riportato il ruolo scatenante del tessuto adiposo viscerale nella patogenesi e nella espressività fenotipica della sindrome metabolica e delle condizioni di rischio in essa presenti.

Una produzione non equilibrata di adipocitochine sembra quindi essere direttamente coinvolta nella fisiopatologia della sindrome metabolica, trascinando con se una serie di alterazioni biochimiche che si concretizzeranno in un viraggio verso uno stato pro-trombotico, caratterizzato da aterogenesi accelerata, instabilità di placca e, conseguentemente,

Figura 1. Ruolo del tessuto adiposo viscerale nella espressione fenotipica della sindrome metabolica e delle condizioni di rischio aterotrombotico che in essa si realizzano. (Da Averna M et al)¹⁹.



aumentato rischio di IMA, ictus e CHD. Qualunque farmaco antiobesità deve quindi essere in grado non solo di ridurre la massa corporea ma anche la quantità di adiposità viscerale, in modo da ridurne la funzione ormonale. Poiché l'adiposità viscerale è indirettamente correlata con la circonferenza addominale, motivo per cui questo marcatore è stato inserito nelle Linee Guida ATP-III per la definizione di SM, qualunque riduzione della circonferenza addominale si traduce in una analoga riduzione dell'adiposità viscerale. Negli studi con orlistat verificheremo come questo effetto sia ampio e misurabile: la perdita di peso e le modeste riduzioni della circonferenza addominale risultano infatti associate ad aumen-

to dell'adiponectina nel siero e ad una parallela riduzione della resistina²⁰.

Tattamento dell'obesità

Stile di vita

Poiché il sovrappeso e l'obesità sono la conseguenza di un errato bilancio tra introito e dispendio energetico, il razionale di qualunque terapia antiobesità consiste nel ridurre l'introito calorico e nell'aumentare il consumo energetico; trattandosi di misure di lungo periodo, ciò può essere ottenuto solo educando il paziente obeso/sovrappeso ad adottare stili di vita più sani ed adeguati all'obiettivo desiderato. In questo contesto una riduzione dell'apporto calorico giorno-

liero ed un aumento dell'attività fisica sono le pietre miliari del trattamento non farmacologico (conservativo) del sovrappeso. Qualora i soggetti sottoposti alle summenzionate variazioni dello stile di vita non dovessero ridurre in misura sufficiente il loro BMI, tutte le Linee Guida prevedono l'introduzione di misu-

Il trattamento dell'obesità deve mirare a ridurre non solo l'indice di massa corporea e l'adiposità centrale, ma anche i fattori di rischio aterotrombotico (ipertensione, iperinsulinemia, dislipidemia) associati al negativo viraggio metabolico ed ormonale dipendente dall'eccesso di tessuto adiposo viscerale.

La storia naturale dell'obesità contempla elevati tassi di progressione verso il diabete mellito di tipo 2, il più importante fattore di rischio aterotrombotico attualmente noto; il trattamento con orlistat ha dimostrato per la prima volta, per un farmaco antiobesità, di rallentare la progressione e ridurre i tassi di incidenza del diabete.

re farmacologiche di sostegno²¹. L'uso dei farmaci nell'obesità è tuttora oggetto di controversie, ma vi è ragionevole certezza che essi possano essere di grande utilità nell'ambito dei programmi di trattamento multidisciplinare volti a ridurre il peso corporeo. Il farmaco ideale per la riduzione dell'obesità dovrebbe dunque assicurare almeno quattro obiettivi primari:

1. riduzione significativa del peso (>5%) in tempi adeguati (6-12 mesi);
2. basso tasso di recidive alla sospensione;
3. bassa incidenza di effetti collaterali;
4. poche interferenze farmacologiche.

A margine di questi obiettivi primari, che dovrebbero caratterizzare qualunque trattamento farmacologico anti-obesità, sarebbero auspicabili effetti protettivi di tipo cardiovascolare e metabolico: 1) ridotta probabi-

lità di sviluppare diabete mellito tipo 2; 2) ridotta probabilità di sviluppare eventi cardio- e cerebrovascolari. Fino ad oggi, i soli farmaci antiobesità in commercio in Italia e di cui sia stata documentata l'efficacia sono sibutramina e orlistat (tabella 2).

Trial di intervento con orlistat

Orlistat è il primo farmaco a non sfruttare un effetto anoressizzante, caratteristica tipica della stragrande maggioranza dei farmaci utilizzati negli ultimi trent'anni. Orlistat agisce riducendo l'assorbimento dei grassi alimentari a livello intestinale. L'azione farmacologica non si manifesta pertanto per via sistemica e ciò rende il farmaco particolarmente sicuro e in termini di interferenze farmacologiche e in termini di reazioni avverse; queste ultime sono prevalentemente a carico del tratto gastrointestinale. Il farmaco è il derivato di un prodotto naturale, la lipostatina, un inibitore della lipasi gastrointestinale prodotto da *Streptomyces toxytricini*, e trova indicazione nel trattamento di soggetti obesi o con BMI >28 kg/m² in associazione ad una dieta bilanciata e moderatamente ipocalorica. Orlistat, inibendo parzialmente l'assorbimento dei lipidi assunti con la dieta, ne aumenta l'escrezione attraverso le feci e questa è la causa dei principali effetti collaterali riscontrati durante il trattamento farmacologico. Ad oggi, orlistat

è uno dei farmaci più studiati per il trattamento dell'obesità e numerosi studi hanno recentemente confermato la sua capacità di rallentare la storia naturale dell'insulinoresistenza, e quindi la progressione verso il diabete, nonché di ridurre il rischio coronarico.

Orlistat e prevenzione del diabete mellito

Il diabete mellito di tipo 2 è una condizione patologica in fortissima espansione nei Paesi industrializzati. I dati epidemiologici sono ancora più preoccupanti se si considera che, come evidenziato dal Rapporto Sociale Diabete del 2003, il diabete di tipo 2 è spesso a lungo asintomatico e che per ogni soggetto con diabete noto ve ne sia uno che non sa di esserlo. Le prime alterazioni del metabolismo glucidico sono presenti già nei dieci anni precedenti la diagnosi di diabete. Questa condizione viene definita come IGT (Impaired Glucose Tolerance) o prediabete, e si associa a un elevato rischio di sviluppo di diabete e ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari.

Alcuni studi hanno dimostrato che il rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 è strettamente correlato alla presenza e alla durata di una condizione di sovrappeso e obesità. Infatti, circa il 90% dei soggetti con diabete mellito di tipo 2 è stato sovrappeso od obeso²². Lo studio Swedish Obese Subjects (SOS) ha dimostrato che nei pazienti

Tabella 2. Effetti farmacologici dei farmaci antiobesità.

	Inibitori del reuptake 5-HT	Inibitori del reuptake NA	Inibitori selettivi delle lipasi	Termogenesi
Sibutramina	+	+		+ (lieve)*
Orlistat			+	

Legenda: 5-HT=serotonina; NA=noradrenalina; *=effetti provati solo nell'animale.

obesi un marcato calo ponderale si associa ad una riduzione dell'80% dell'incidenza di diabete mellito ad 8 anni²³. Fortunatamente, altri studi hanno dimostrato che la storia naturale della malattia può essere sensibilmente rallentata anche con riduzioni più modeste del peso corporeo rispetto a quelle osservate nel SOS. Il Diabetes Prevention Study (DPS) e il Diabetes Prevention Program (DPP) condotti in Finlandia hanno infatti dimostrato che un calo ponderale anche modesto, ottenuto tramite interventi di correzione dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico), può ridurre in misura significativa il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 in soggetti obesi con ridotta tolleranza glucidica (IGT)^{6,24}. In figura 2 sono schematizzati i risultati ottenuti da Knowler e Torgerson nel ridurre il rischio di evoluzione verso il diabete mellito di tipo 2 in pazienti obesi sottoposti a differenti schemi di trattamento: l'aggiunta di orlistat allo stile di vita ha ridotto del 52% l'incidenza cumulativa di diabete rispet-

to alle variazioni dello stile di vita^{24,25}.

Particolarmente interessanti sono i risultati dello studio XENDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study) condotto tra il 1997 e il 2002 in Svezia²⁵. L'originalità di questo studio è rappresentata dal fatto che è il primo, e sino ad ora unico, studio condotto con un farmaco antiobesità, su un elevato numero di pazienti (n=3.304), seguiti per un lungo periodo (4 anni). Lo studio ha valutato l'efficacia di orlistat nella prevenzione del diabete di tipo 2 in pazienti obesi (BMI >30 kg/m²) di età compresa fra 30 e 60 anni, di entrambi i sessi, non diabetici, con o senza ridotta tolleranza glucidica. I pazienti sono stati randomizzati in due bracci, uno trattato con orlistat, l'altro con placebo. Ad entrambi i gruppi di pazienti erano stati consigliati dieta ed attività fisica. Durante i quattro anni dello studio il rischio relativo di progressione al diabete di tipo 2 si è ridotto nei pazienti che assumevano orlistat del 37% rispetto al gruppo che

assumeva placebo (figura 3A). Risultati ancora più significativi sono quelli ottenuti su una popolazione con ridotta tolleranza glucidica (IGT), dove il RR si è ridotto in misura ancora maggiore (RR -45%) rispetto alla controparte con normale tolleranza glucidica.

Obiettivi secondari dello studio erano le valutazioni di altri parametri di efficacia, quali i valori glicemici, lipidici, la circonferenza vita e la pressione arteriosa: miglioramenti statisticamente significativi si sono ottenuti anche su questi parametri. I dati dello studio XENDOS sono stati successivamente confermati da altri trial di intervento. Molto recentemente, Wirth e collaboratori hanno ottenuto importanti risultati sul controllo glicemico nello studio XXL (The XXL-Primary Health Care Trial)²⁶. Tale studio di post-marketing è stato effettuato con la collaborazione dei medici di Medicina Generale in Germania, su un numero cospicuo di soggetti obesi o in sovrappeso (11.131 donne e 4.418 uomini) che assumevano orlistat. Obiettivo dello studio era valutare l'efficacia del farmaco nella pratica clinica quotidiana, ovvero in un contesto "reale", spesso dissimile dagli studi clinici controllati. Nel sottogruppo di pazienti diabetici, una quota prossima al 16%, alla fine dello studio non ha necessitato di continuare il trattamento antidiabetico prefissato ed il 18% ne ha ridotto il dosaggio a parità di controllo glicemico. Questo studio dimostra chiaramente che la somministrazione di orlistat contribuisce a migliorare la risposta metabolica ai glucidi ed a migliorare la tolleranza glucidica e l'insulinoresistenza.

Un precedente studio che ha esaminato 29 pazienti diabetici

Figura 2. Effetti di varie modalità di trattamento sulla progressione verso il diabete mellito di tipo 2. L'aggiunta di orlistat allo stile di vita ha determinato una riduzione del rischio relativo (RR) di diabete pari al 52%. (Dati da Knowler e Torgerson)^{24,25}.

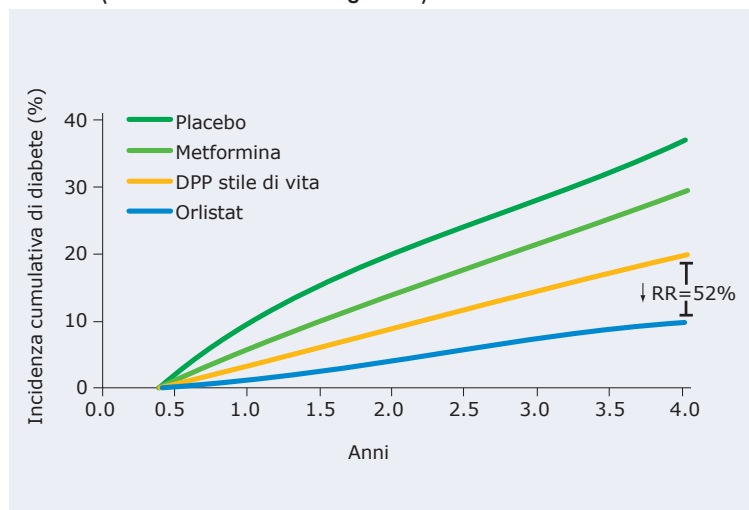
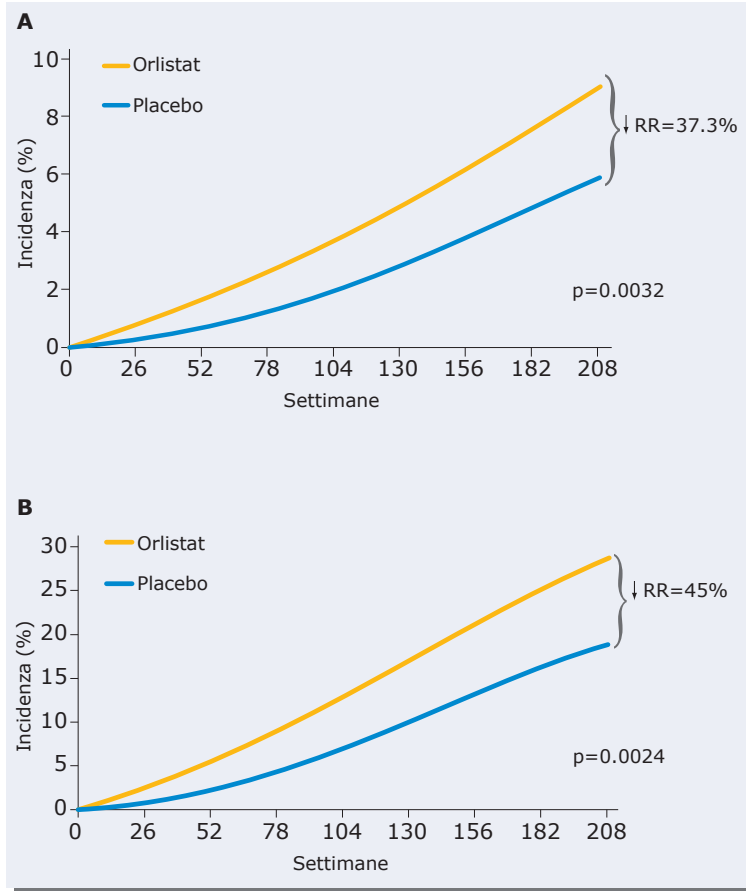


Figura 3. In (A): incidenza cumulativa di diabete di tipo 2 registrata nei pazienti con normale tolleranza glucidica inclusi nello studio XENDOS; in (B): effetti del trattamento osservati nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica (IGT). (Dati da Torgerson et al)²⁵.



e obesi (BMI medio 31 kg/m²) ha dimostrato che la terapia con orlistat è in grado di aumentare i livelli post-prandiali di Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) e la secrezione di insulina correlata al pasto, contribuendo quindi ad aumentare il senso di sazietà ed a ridurre la glicemia post-prandiale²⁷.

Orlistat e riduzione dei valori pressori

La comparsa di ipertensione arteriosa in corso di obesità è stata attribuita a più meccanismi^{28,29}. L'iperinsulinemia stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, modifica il flusso di cationi attraverso le membrane ed aumenta l'atti-

vità del sistema nervoso simpatico. A ciò si associa ritenzione renale di sodio, con espansione del contenuto di liquidi nell'organismo³⁰⁻³². La diminuzione del peso corporeo ha perciò un effetto positivo sulla pressione arteriosa ed è considerata come il primo approccio terapeutico per il trattamento dell'ipertensione correlata all'obesità.

Significativi in tal senso appaiono i risultati dello studio di Block e collaboratori che hanno valutato l'efficacia del solo intervento dietetico, o dell'associazione della dieta più orlistat, in pazienti ipertesi in sovrappeso³³. Lo studio ha incluso 204 soggetti ipertesi (169 donne, età media 55.8 anni), con un BMI

>25 kg/m²; il 38% dei pazienti inclusi era anche portatore di diabete mellito. I pazienti sono stati randomizzati ad una dieta (2.163 calorie per gli uomini e 1.736 calorie per le donne) con o senza orlistat (360 mg/die). Dalla valutazione del peso corporeo e della pressione arteriosa, avvenuta dopo 12 settimane di terapia, è emerso che i soggetti che avevano assunto orlistat presentavano oltre ad una diminuzione maggiore del peso corporeo (-3.7 kg persi *vs* -1.0 kg nel gruppo in sola dieta ipocalorica, $p < 0.001$), anche una riduzione della pressione arteriosa diastolica (PAD) di 11.4 mmHg rispetto ai 5.2 mmHg rilevati nel gruppo in sola dieta ($p = 0.0004$). Nessuna differenza significativa è stata invece osservata nel grado di riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS). Tuttavia, considerando solo i soggetti diabetici, si poteva evidenziare un calo maggiore della PAS nel gruppo trattato con orlistat.

Risultati simili sono stati rilevati anche in altri studi, come nei già citati XXL e XENDOS^{26,27}. Nello studio XENDOS, dopo quattro anni di trattamento con orlistat, si sono ottenute diminuzioni statisticamente significative sia della PAS che della PAD rispetto ai soggetti trattati con sola dieta. Tra i pazienti ipertesi partecipanti allo studio XXL, la PAS media si è ridotta di 12.9 mmHg, da 155.0 mmHg all'inizio dello studio a 142.1 mmHg dopo 7 mesi di osservazione. Similmente, la PAD si è ridotta da 92.2 a 84.6 mmHg (figura 4). Come precedentemente descritto in figura 1, è molto probabile che gli effetti benefici sul controllo pressorio esercitati da orlistat siano da associarsi alla riduzione della iperinsulinemia associata alla ridotta tolleranza

glucidica. E' infine da rilevare che le riduzioni dei valori pressori registrata negli studi con orlistat appena citati, sono da considerarsi molto ampie e paragonabili a quelle ottenute con antipertensivi specifici di nuova generazione (sartani, ACE-inibitori). Infine, va ricordato che riduzioni della PAS di 5 mmHg si associano a riduzione del rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari pari a circa il 30-35%³⁴⁻³⁶.

Orlistat e miglioramento del profilo lipidico

L'eccesso di peso spesso si associa ad ipercolesterolemia totale, ipercolesterolemia-LDL e ipertrigliceridemia; sono spesso presenti inoltre bassi livelli plasmatici di colesterolo-HDL³⁷. Un aspetto peculiare dell'alterazione lipidica associata all'obesità viscerale è la presenza di LDL modificate, piccole e dense, e perciò fortemente aterogene³⁸. E' noto che la perdita di peso nei soggetti obesi o sovrappeso si associa ad un miglioramento del profilo lipemico^{39,40}. Per questo il trattamento

con orlistat dovrebbe comportare anche un ulteriore miglioramento delle concentrazioni di colesterolo e trigliceridi. Questa ipotesi è stata ampiamente confermata.

Già nel 1999 Uusitupa aveva ipotizzato che la riduzione dei livelli di colesterolemia, nei pazienti in terapia con orlistat, fosse indipendente dalla dieta associata al trattamento e probabilmente correlata al meccanismo di azione del farmaco che, inibendo le lipasi gastrica e pancreatica, determina una riduzione dell'assorbimento dei grassi ed un aumento dell'eliminazione fecale di colesterolo e trigliceridi⁴¹.

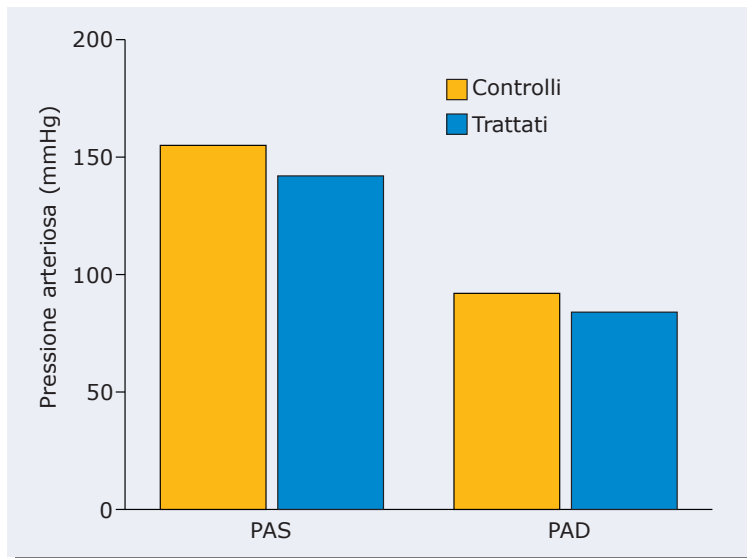
Anche altri studi clinici in seguito hanno confermato questo dato: in una revisione sistematica del 2004, Hutton e Ferguson analizzando la variazione del peso corporeo e del profilo lipidico negli studi clinici su orlistat fino ad allora pubblicati, sono giunti alla conclusione che tutti i parametri da loro indagati (colesterolo totale, colesterolo-HDL, colesterolo-LDL e trigliceridi) erano migliorati da orli-

I benefici effetti di orlistat sui principali fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete, etc.) si concretizzano in riduzioni cospicue della mortalità per eventi cardiocircolatori.

stat in maniera significativa rispetto ai trattati con placebo e sola dieta⁴².

Nei pazienti obesi e ipercolesterolemici, Derosa *et al* hanno dimostrato inoltre, che l'aggiunta di fluvastatina al trattamento con orlistat induce un miglioramento del profilo lipidico maggiore della monoterapia con fluvastatina⁴³. Inoltre rispetto ai pazienti trattati solo con orlistat, una maggiore perdita di peso è stata riscontrata nei pazienti che assumevano entrambi i farmaci. Anche negli studi post-marketing, come il già citato XXL²⁶, le variazioni del profilo lipidico nei pazienti trattati con orlistat sono state importanti, soprattutto nei dislipidemici, con una riduzione del colesterolo-LDL pari al 14% e dei trigliceridi pari al 18%. Particolarmente rilevante è apparso in questo studio l'aumento del colesterolo-HDL (+13%): va ricordato infatti che incrementi di questa entità dalla frazione HDL possono essere ottenuti solo con statine a dosaggio medio-alto. Anche in questo caso, come già citato per l'ipertensione, si può affermare che la riduzione delle LDL si associa a significativa riduzione del rischio coronarico, con una relazione di tipo lineare, in rapporto 1:1. Ciò significa che ad una riduzione delle LDL dell'1% si ha una riduzione del rischio coronarico dell'1%. Ne consegue quindi che riduzioni del 14% delle LDL osservate nello studio XXL, si associano

Figura 4. Effetti del trattamento con orlistat nella coorte di pazienti ipertesi inclusi nello studio XXL. (Dati da Wirth A)²⁶.



a riduzione relativa di rischio di IMA di pari entità. Alla fine dello studio, il 31% dei pazienti ha interrotto l'assunzione di farmaci ipolipemizzanti e un ulteriore 15% ha ridotto il dosaggio del farmaco. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una meta-analisi condotta su 28 studi clinici con orlistat (120 mg/t.i.d.) per complessivi 10.041 pazienti inclusi. In questa meta-analisi sono stati valutati sia i risultati ottenuti sul calo ponderale sia quelli sul profilo lipidico. In tabella 3 sono riportati gli effetti del trattamento con orlistat dopo stratificazione dei pazienti in tre gruppi: 1) obesi a basso rischio; 2) diabetici; 3) obesi ad alto rischio.

Benefici clinici di orlistat nella sindrome metabolica

La sindrome metabolica è una condizione clinica caratterizzata da un insieme di fattori che determinano un aumento del rischio di mortalità e di morbilità cardiovascolare^{44,45} anche in assenza di patologie cardiovascolari clinicamente evidenti e/o di diabete mellito⁴⁶. Dati recenti dimostrano che la prevalenza della SM sta aumentando insieme al BMI, specialmente fra i giovani^{47,48} ed inoltre è stata dimostrata un'associazione lineare tra numero di fattori associati alla SM e tassi di mortalità cardiovascolare⁴⁹.

Nello studio ORLICARDIA condotto in Grecia in pazienti

affetti da sindrome metabolica e diabete mellito, orlistat si è dimostrato in grado, al termine del sesto mese di follow-up, di ridurre del 35% il numero di pazienti che soddisfaceva i criteri diagnostici della sindrome metabolica, rispetto al 9% dei pazienti trattati con sola restrizione dietetica⁵⁰. Questo dato, insieme alla percentuale inferiore di pazienti che presentava 4-5 fattori associati alla malattia (41% *vs* 53% del gruppo a dieta), si traduce verosimilmente in una riduzione sostanziale del rischio cardiovascolare.

Effetti di orlistat sui marcatori infiammatori

Il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi dell'aterosclerosi è ben noto e numerosi studi sperimentali e clinici suggeriscono che l'infiammazione svolge un ruolo cruciale sia nelle prime fasi (afflusso delle LDL nel foglietto subendoteliale), sia successivamente nei processi di instabilizzazione e rottura della placca^{51,52}. L'obesità, in modo particolare il tessuto adiposo viscerale, media la secrezione di numerose citochine proinfiammatorie, in modo particolare l'interleuchina-6 (IL-6) e la proteina C-reattiva nella variante ad alta sensibilità (hs-CRP). Poiché gli studi precedentemente citati hanno dimostrato chiaramente che la somministrazione di

orlistat riduce il VAT, si può ipotizzare che venga ridotta anche la produzione di sostanze infiammatorie ivi sintetizzate e successivamente rilasciate nel circolo sistemico. Diversi studi hanno dimostrato che la riduzione dell'obesità ottenuta con orlistat si associa a parallela riduzione di alcuni marcatori infiammatori^{53,54}. Recentemente Yesilbursa e associati hanno studiato 36 pazienti gravemente obesi (BMI=36.1) ed una analoga coorte di soggetti normopeso (BMI=22.9)⁵⁵. In entrambi i gruppi sono stati dosati i livelli circolanti basali di IL-6 e hs-CRP, dimostrando valori sensibilmente più elevati di questi due marcatori nei pazienti obesi rispetto alla controparte normopeso. Dopo 6 mesi di trattamento con orlistat (120 mg/t.i.d) il peso medio dei pazienti obesi fu ridotto di kg 6.8 e, a questa riduzione della massa ponderale, si associò anche una significativa riduzione dei livelli circolanti di IL-6 e hs-CRP. Questo studio dimostra che, anche una debole riduzione del peso corporeo, determina una modificazione sensibile dell'attività proinfiammatoria esercitata dal tessuto adiposo. Infine, poiché sia l'interleuchina-6 sia la proteina C-reattiva sono coinvolte nei processi di fissurazione della placca, si può ritenere che la loro riduzione eserciti effetti cardioprotettivi.

Tabella 3. Effetti sul profilo lipidico dopo somministrazione di orlistat (120 mg/t.i.d.) per periodi superiori ad un anno. I dati si riferiscono al confronto rispetto ai trattati con placebo e sono riportati in mg/dL. (Dati da Hutton B)⁴².

Parametro (mg/dL)	Obesi (basso rischio)	Diabetici	Obesi (alto rischio)
Colesterolo totale	-12.5	-14.4	-9.4
Colesterolo-LDL	-9.8	-9.8	-7.4
Colesterolo-HDL	-1.1	-1.1	-0.8
LDL:HDL	-7.0	-5.5	-5.8

Conclusioni

A prescindere dal calo ponderale, già di per sé efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare, i risultati fino ad ora ottenuti negli studi clinici con orlistat dimostrano l'attività di questa molecola nel controllo e nella prevenzione degli altri fattori di

rischio aterotrombotico oggi noti ed inseriti nelle Carte per il calcolo del rischio coronarico (pressione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia). Il trattamento con orlistat, se associato ad una dieta bilanciata in grassi, è gravato da una bassa incidenza di effetti collaterali, generalmente transitori, prevalentemente

mente a carico del tratto gastrointestinale e comunque sovrapponibili a quelli associati ad altri trattamenti farmacologici per l'obesità^{56,57}. Alla luce di ciò, studi di associazione tra orlistat ed altri farmaci, oppure studi di confronto con altri farmaci antiobesità, sarebbero particolarmente auspicabili. **TiM**

Bibliografia

1. French SA, Jeffery RW, Folsom AR, *et al.* 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; 142:1306-1314.
2. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, *et al.* Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7:228-233.
3. Eriksson K, Lindgarde F. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34:891-898.
4. Eriksson K, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998; 41:65-71.
5. The Diabetes Prevention Program. Baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000; 23:1619-1634.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, *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; 344:1343-1350.
7. Feinleib M. Epidemiology of obesity in relation to health hazards. *Ann Intern Med* 1985; 103:1019-1024.
8. Garrison RJ, Kannel WB. A new approach for estimating healthy body weights. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:417-423.
9. Wolf AM, Colditz GA. Social and economic effects of body weight in the United States. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:466-469.
10. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, *et al.* Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333:677-685.
11. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, *et al.* Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995; 273:461-465.
12. NHLBI Obesity Task Force. Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence Report. *Obes Res* 1998; 6(Suppl. 2):51S-209S.
13. Despres J-P. The insulin resistance-dyslipidemia syndrome: the most prevalent cause of coronary artery disease? *Can Med Assoc J* 1993; 148:1339.
14. Raven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991; 121:1283.
15. Kaplan NN. The deadly quartet: upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Int Med* 1985; 149:1514-1520.
16. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49:883-888.
17. Bonora E, Targher G, Alberiche M, *et al.* Predictors of insulin sensitivity in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19:535-542.
18. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, *et al.* Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999; 38:202-206.
19. Averna M, Bosello O, Derosa G, *et al.* Sindrome metabolica e rischio aterotrombotico. *Pharma Project Group Edizioni Scientifiche, Saronno* 2005.
20. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, *et al.* Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004; 53:430-434.
21. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996; 276:1907-1915.
22. Kumanyika S, Jeffery RW, Morabia A, *et al.* Obesity prevention: the case for action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:425-436.
23. Sjostrom CD, Peltonen M, Wedel H, *et al.* Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000; 36:20-25.
24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, *et al.*; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
25. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, *et al.* 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; 27:155-161.
26. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:21-27.
27. Damci T, Yalin S, Balci H, *et al.* Orlistat augments postprandial

- increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004; 27:1077-1080.
28. **De Fronzo RA, Ferrannini E.** Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173.
 29. **Dustan HP.** Mechanism of hypertension associated with obesity. *Ann Intern Med* 1983; 98:860.
 30. **Landsberg L, Krieger DR.** Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989; 2:1255.
 31. **Skott P, Hother-Nielsen O, Bruun NE, et al.** Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia* 1989; 32:694.
 32. **Mujais SK, Tarazi RC, Dustan HP, et al.** Hypertension in obese patients: Hemodynamic and volume studies. *Hypertension* 1982; 4:84.
 33. **Block KV, Salles GF, Muxfeldt ES, et al.** Orlistat plus hypocaloric diet can induce significant reduction in weight loss and blood pressure in overweight hypertensive patients. *Hypertens* 2003; 21:2159-2165.
 34. **HOPE Study Investigators.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
 35. **Dutch TIA group.** Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke* 1993; 24:543-548.
 36. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; for the LIFE study group.** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 35:995-1003.
 37. **World Health Organization.** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva 1997.
 38. **Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, et al.** The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19:629-637.
 39. **Goldstein DJ.** Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16:397-415.
 40. **Pi-Sunyer FX.** A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther* 1996; 18:1006-1035.
 41. **Uusitupa M.** New aspects in the management of obesity: operation and the impact of lipase inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10:3-7.
 42. **Hutton B, Fergusson D.** Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1461-1468.
 43. **Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al.** Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both an anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther* 2003; 25:1107-1122.
 44. **Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
 45. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al.** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.
 46. **Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, et al.** Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol* 1998; 148:958-966.
 47. **Shirai K.** Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:295-304.
 48. **Turner NC, Clapham JC.** Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non insulin dependent diabetes, pathologic mechanism and treatment: current status and therapeutic possibilities. *Prog Drug Res* 1998; 51:36-94.
 49. **Klein BE, Klein R, Lee KE.** Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. *Diabetes Care* 2002; 25:1790-1794.
 50. **Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, et al.** The ORLlistat and CArdiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1393-1401.
 51. **Ross R.** Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
 52. **Libby P.** Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874.
 53. **Kiortsis DN, Filippatos TD, Elisaf MS.** The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 2005; 31:15-22.
 54. **Samuelsson L, Gottsater A, Lindgarde F.** Decreasing levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 during lowering of body mass index with orlistat or placebo in obese subjects with cardiovascular risk factors. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5:195-201.
 55. **Yesilbursa D, Serdar A, Heper Y, et al.** The effect of orlistat-induced weight loss on interleukin-6 and C-reactive protein levels in obese subjects. *Acta Cardiol* 2005; 60:265-269.
 56. **Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, et al.** Comparison of metabolic effects of orlistat and sibutramine treatment in type 2 diabetic obese patients. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17:222-229.
 57. **Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, et al.** Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:47-55.