

Mantenimento del peso dopo la dieta: ruolo dell'approccio farmacologico

Un recente studio suggerisce che il trattamento con orlistat, in seguito a calo ponderale associato a una dieta a basso contenuto calorico e a modifiche comportamentali, è in grado di ridurre il riacquisto di peso a lungo termine e di limitare lo sviluppo di nuovi casi di diabete mellito

La presenza di sovrappeso o obesità rappresenta una situazione che richiede particolare attenzione da parte del medico: sono infatti numerose le evidenze che hanno dimostrato la sua associazione con un drastico aumento del rischio di incorrere in diverse patologie, prime fra tutte la malattia cardiovascolare e il diabete mellito.

La riduzione del peso corporeo in eccesso si sta d'altra parte rivelando una valida strategia per migliorare il profilo di rischio cardiovascolare (National Health, Lung, and Blood Institute. *Obes Res* 1998; 6(suppl): 51S-210S).

La perdita di peso rappresenta tuttavia spesso una dura sfida per il medico che la consiglia e per il paziente che la deve affrontare, non solo per le difficoltà che talora si presentano nell'ottenere un calo ponderale soddisfacente a breve termine, ma anche (e soprattutto) nel mantenerlo a lungo termine.

I dati disponibili dimostrano che la percentuale di soggetti che non riacquistano il peso iniziale o mantengono una perdita di peso di 9-11 kg rispetto al peso iniziale dopo almeno 3 anni dall'inizio del trattamento è abbastanza contenuta e varia dal 5% al 30%: oltre i due terzi dei pazienti che riescono ad ottenere un soddisfacente calo ponderale iniziale tendono quindi a riacquistare il peso originario (Saris. *Obes Res* 2001; 9 (suppl 4): 295S-301S).

Le strategie volte ad aumentare la proporzione di pazienti che riescono a raggiungere e mantenere la riduzione del peso corporeo sono

percipiò oggetto di un forte interesse e sono al centro di sempre nuove ricerche.

Le osservazioni finora disponibili sembrano suggerire che si ottiene un maggior tasso di successo (38%) realizzando, dopo un'iniziale perdita di peso ottenuta con una dieta povera di calorie (<800 calorie al giorno), un follow-up attivo, per seguire i progressi e supportare il paziente, piuttosto che con un approccio dietetico e comportamentale senza nessun supporto dopo l'iniziale perdita di peso (Saris. 2001).

Ultimamente tra le strategie prese in considerazione per migliorare ulteriormente tali risultati vi è il ricorso al trattamento farmacologico, che sembra offrire risultati interessanti.

In questo contesto si colloca un recente studio di Richelsen et al. (*Diabetes Care* 2007; 30: 27-32) che ha esaminato gli effetti di orlistat sul riguadagno di peso a lungo termine dopo calo ponderale indotto da una dieta molto povera di calorie in soggetti obesi con fattori di rischio metabolici.

In particolare l'intento principale dello studio è stato quello di valutare se il trattamento con orlistat, in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita, è in grado di favorire il mantenimento della perdita di peso dopo trattamento dietetico rispetto al solo approccio comportamentale.

Si sono inoltre valutati i cambiamenti nel profilo di rischio metabolico e lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2.

Lo studio

Sono stati reclutati soggetti di età compresa fra 18 e 65 anni con obesità addominale, definita come indice di massa corporea (BMI) compreso fra 30 e 45 kg/m² e circonferenza addominale ≥102 cm (uomini) e ≥92 cm (donne). I partecipanti dovevano inoltre avere almeno uno dei seguenti fattori di rischio: alterata glicemia a digiuno (≥100 mg/dL), diabete di tipo 2 trattato con la dieta (glicemia ≥126 mg/dL) o dislipidemia (C-HDL ≤35 mg/dL per gli uomini o ≤42 mg/dL per le donne e/o trigliceridemia ≥178, ma <885 mg/dL).

383 partecipanti sono stati sottoposti a una dieta a basso contenuto calorico (600-800 kcal/die) per 8 settimane. Durante questo periodo i pazienti sono stati seguiti settimanalmente da dietisti accreditati.

Sono stati inseriti nella seconda fase dello studio coloro che avevano ottenuto durante la dieta un calo ponderale ≥5% del peso iniziale (309 pazienti, l'80.7% dei partecipanti). Le loro caratteristiche sono illustrate in *tabella 1*.

Questi soggetti sono stati randomizzati a ricevere per 3 anni il trattamento con orlistat 120 mg tid o placebo, in aggiunta a una dieta standard a basso contenuto calorico. I pazienti sono stati seguiti ogni mese per i primi 18 mesi e quindi ogni 3 mesi da dietisti che fornivano consigli dietetici e comportamentali nel corso di ciascuna visita.

Al termine delle 8 settimane di dieta a basso contenuto di calorie il ca-

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti randomizzati al trattamento con orlistat o placebo

	Orlistat	Placebo
N. pazienti	153	156
Sesso (M/F)(%)	49.7/50.3	48.7/51.3
Età (anni)	47.2 (20-64)	46.7 (19-63)
Peso (kg)	110 (75-162)	112 (78-152)
BMI (kg/m ²)	37.4 (30.1-45.2)	37.6 (30.0-45.0)
Circonferenza vita (cm)	119 (92-168)	119 (92-144)
Glicemia a digiuno alterata	38 (24.8%)	45 (28.8%)
Diabete	38 (24.8%)	31 (19.9%)
Basse HDL	69 (45.1%)	65 (41.6%)
Trigliceridi elevati	91 (59.5%)	92 (50.9%)

Richelsen et al. 2007

lo ponderale è stato in media di 14.3 ± 2.0 kg nel gruppo orlistat e di 14.5 ± 2.1 kg nel gruppo placebo. Il rigugadagno di peso dalla fine delle 8 settimane di dieta al mese 36 è stato significativamente inferiore tra i pazienti trattati con orlistat rispetto a placebo (figura 1): 4.6 ± 8.6 kg vs 7.0 ± 7.1 kg ($p < 0.02$). Il tasso di successo, definito come la perdita di almeno il 5% del peso iniziale, è stato, dopo 1 anno, dell'85% nel gruppo orlistat e del 72% nel gruppo placebo ($p < 0.001$) e dopo 3 anni rispettivamente del 67% e del 56% ($p < 0.05$). Nel gruppo orlistat è risultata significativamente ridotta la

circonferenza addominale (7.7 cm vs 5.4 cm; $p < 0.05$).

Tutti i fattori di rischio sono risultati significativamente migliorati dopo il calo ponderale medio di 14 kg indotto da 8 settimane di regime dietetico a basso contenuto calorico. I parametri di glicemia, insulina, C-peptide e emoglobina glicata dopo 3 anni sono risultati tendenzialmente migliori nel gruppo trattato con orlistat rispetto a placebo. Tali risultati rispecchiano solo in parte quanto osservato in diversi altri studi con orlistat in cui si è registrato un significativo effetto aggiuntivo del farmaco anche sul pro-

filo lipidico (Hutton et al. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1461-68; Rossner et al. *Obes Res* 2000; 8: 49-61; Reaven et al. *Am J Cardiol* 2001; 87: 827-31). Le ipotesi a questo proposito sono relative al fatto che i pazienti reclutati erano già molto ben trattati per questi disordini oppure che i benefici registrati dopo la dieta fossero già così pronunciati da rendere difficilmente rilevabili altri ulteriori benefici in seguito a trattamento farmacologico.

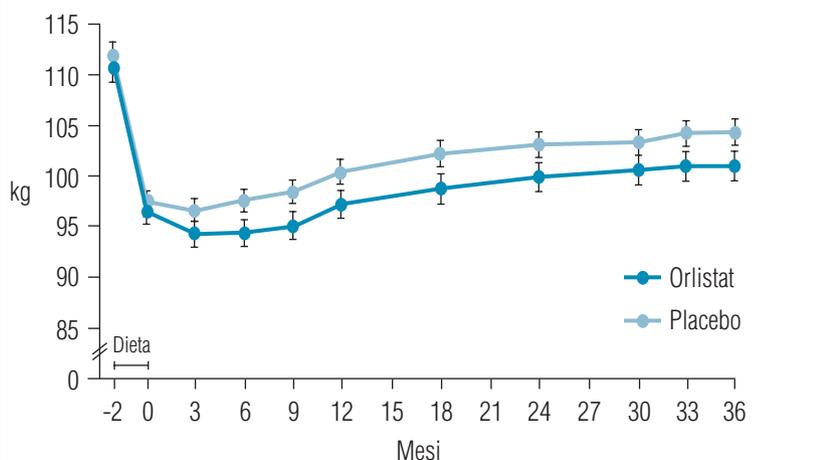
Lo sviluppo di nuovi casi di diabete è stato invece significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con orlistat (5.2% vs 10.9% ; $p=0.041$), confermando quanto emerso precedentemente dallo studio XENDOS (XENical in the prevention of DM in Obese subjects Study) (Torgerson et al. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61).

Il trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 4 anni, aveva avuto lo scopo di determinare l'efficacia a lungo termine del trattamento con orlistat, in associazione ad interventi di correzione dello stile di vita, nel ridurre la progressione verso il diabete di tipo 2 e il peso corporeo in pazienti obesi con tolleranza glucidica normale o ridotta. Al termine del periodo di osservazione il gruppo trattato con orlistat aveva fatto registrare globalmente, rispetto a placebo, una riduzione significativa del 37% dell'incidenza di diabete mellito di nuova insorgenza. Tra i pazienti con intolleranza glucidica al basale il beneficio era stato ancora maggiore, con una riduzione del rischio di diabete del 45%.

Al fine di favorire il mantenimento a lungo termine del calo ponderale, i risultati di questo studio sembrano quindi suggerire l'importanza di un'iniziale forte perdita di peso seguita da una terapia comportamentale intensiva e prolungata. Tra le strategie in grado di migliorare il tasso di successo del calo ponderale a lungo termine il ricorso al trattamento farmacologico, nella fattispecie con orlistat, sembra rappresentare una valida opzione.

Figura 1

Variazione del peso corporeo nel corso dello studio: orlistat vs placebo



Richelsen et al. 2007