Antiobesità rimonabant riduce anche rischio cardiovascolare

Data 28 aprile 2005
Categoria metabolismo

Un nuovo trattamento per l'obesità sembra efficace nel favorire la perdita di peso e nel migliorare i fattori di rischio cardiovascolareassociati.

Il rimonabant è il capostipite di una nuova classe di farmaci, gli inibitori selettivi dei recettori CB1 (recettori per i cannabinoidi di tipo 1). Sembra che questi recettori svolgano un ruolo importante nel regolare l'assunzione del cibo.
In questo studio sono stati reclutati 1507 pazienti con BMI >= 30 oppure con BMI > 27 e dislipidemia e/o ipertensione, randomizzati a ricevere placebo, rimonabant 5 mg/die o rimonabant 20 mg/die in associazione ad una dieta lievemente ipocalorica.
Dopo un anno di trattamento la perdita di peso fu in media di 1.8 kg nel gruppo placebo, di 3.4 kg nel gruppo rimonabant 5 mg e di 6.6 kg nel gruppo rimonabant 20 mg. La differenza era statisticamente significativa per entrambi i trattamenti verso placebo. Inoltre il trattamento con rimonabant 20 mg ha prodotto un miglioramento significativo della circonferenza addominale, dell'HDL-colesterolo, dei trigliceridi, dell'insulino-resistenza e della prevalenza della sindrome metabolica. La dose di 5 mg portava invece a variazioni di scarso significato clinico.
Gli effetti collaterali del farmaco sono stati lievi e transitori.

Fonte:Lancet 2005; 365: 1389-97

Commento di Renato Rossi
In una pillola recente abbiamo riferito di come sia difficile trattare l'obesità con i cambiamenti dello stile di vita e di come i farmaci siano moderatamente efficaci ma con effetti collaterali e con risultati a lungo termine incerti, spesso scoraggianti. Una nuova classe di farmaci si affaccia ora alla ribalta: gli inibitori selettivi del recettore CB1.
I risultati dello studio di Van Gaal e coll. confermano intanto il ruolo cruciale svolto da questi recettori nel regolare l'assunzione di cibo. Il rimonabant, il primo di questa nuova classe, sembra efficace nel favorire la perdita di peso e nel migliorare il profilo di rischio cardiovacolare, con effetti collaterali minimi. Tuttavia i risultati di questo studio dovranno essere confermati in futuro da altri RCT e sarà necessario valutare attentamente possibili effetti collaterali rari o a lungo termine. Bisognerà inoltre confrontare gli inbitori del recettore CB1 con gli altri trattamenti farmacologici finora disponibili. Infine stabilire se vi sono particolari sottogruppi di obesi che rispondono meglio (o peggio) al farmaco. Comunque una strada nuova e promettente si è aperta, speriamo non porti a delusioni come è successo in passato per altri farmaci.

commento di Luca Puccetti
Il rimonabant è un bloccante selettivo del recettore CB1 dei cannabinoidi che blocca il legame dei cannabinoidi endogeni (come l'anadamide) ai recettori CB1. I recettori specifici, Cb1, hanno due localizzazioni principali: nel SNC sono presenti sia nell'ipotalamo, sia nell'area sottocorticale definita "nucleus accumbens shell", dove regolano lo stimolo della fame e la motivazione all'assunzione di cibo; in periferia li troviamo negli adipociti, dove stimolano l'accumulo di tessuto adiposo. L'attivazione di questi recettori aumenta l'appetito e l'accumulo di adipe. Il sistema dei cannabinoidi è coinvolto anche nella dipendenza da tabacco. Se iperstimolato con cibi molto appetibili o fumo, innesca un circolo vizioso di continua motivazione al consumo, che sfocia nel sovrappeso-obesità, soprattutto addominale, e/o nel tabagismo.
La strada di inibire processi coinvolti nel meccanismo della fame (anoressanti che lavorano sul metabolismo della serotonina e della noradrenalina, inibitori della lipasi, agonisti del beta3adrenorecettore, agonisti della leptina e della melanocortina-3) non è nuova. I tentativi precedenti hanno avuto scarso successo per gli effetti collaterali oppure per meccanismi di controadattamento.

Sul Rimonobant sono stati disegnati 2 principali studi: il Rio (Rimonabant in obesity) e lo Stratus (Studies with rimonabant and tobacco use). Il Progetto Rio è articolato in quattro studi: Rio-NordAmerica, Rio-Europe, Rio-Diabetes e Rio-Lipids. I primi 2 hanno arruolato, nelle rispettive aree di competenza, pazienti con Bmi 30, oppure con Bmi 27, ma comorbilità cardiovascolare (escluso il diabete). Nelle prime quattro settimane, tutti dovevano seguire una dieta ed un programma di stile di vita adattato al singolo caso. Soltanto in seguito, verificata la buona adesione dei soggetti a questa prima fase, c'era l'assegnazione, in cieco, a uno di tre bracci paralleli: placebo, rimonabant 5 mg/die, o rimonabant 20 mg/die.
Dopo un anno i soggetti che avevano ricevuto 20 mg avevano perso circa 8,6 kg (il 5% del peso iniziale) e 9,1 cm al girovita, migliorato il colesterolo HDL del 23% e ridotto i trigliceridi del 15%. Per contro il gruppo cui era stato dato il placebo aveva perso circa 4 kg. La tolleranza è stata buona con disturbi transitori (nausea e vomito, vertigini).

In un altro studio il trattamento con 20 mg/giorno di rimonabant ha ridotto della metà il numero di pazienti diagnosticati con iniziale sindrome metabolica, cioè l'associazione di diabete tipo 2, insulinoresistenza, ipertrigliceridemia, obesità, ipertensione arteriosa, aumentata incidenza di cardiopatia.
Lo studio Stratus ha preso in esame 787 fumatori (23 sigarette di media al giorno), anch'essi suddivisi nei tre gruppi (placebo, 5 mg/giorno, 20 mg/giorno). Il fumo era permesso per le prime due settimane, con la richiesta di smettere al quindicesimo giorno. Sono stati considerati responders coloro che non hanno fumato nelle ultime 4 settimane delle 10 di

durata complessiva del test. Per il gruppo con 20 mg/giorno di rimonabant il successo è stato del 36%, mentre per il gruppo con 5 mg o per il gruppo con placebo la percentuale è stata del 20%.
I risultati valutati nell'ottica del semplice sovrappeso sono decisamente modesti.
Dopo un anno di terapia (esattamente 44 settimane) le curve del calo ponderale tendono al plateau, cioè non ci si deve aspettare un ulteriore miglioramento.
Una persona di 175 cm per 80 kg (BMI di 26) che non voglia cambiare il suo stile di vita può assumere il farmaco per un anno e aspettarsi di perdere 2 kg.
Ovviamente questi dati avrebbero un riflesso positivo importante a livello di popolazione, ossia se si potesse dare a tutti gli obesi il trattamento il calo ponderale, pur se modesto a livello individuale, darebbe luogo verosimilmente ad effetti positivi in termini di riduzione del rischio cardiovascolare alivello di popolazione. Tuttavia questo è un mero esercizio teorico in quanto la modestia dei risultati è verosimile che condurrebbe, al di fuori del contesto protetto degli RCT, ad un altissimo tasso di drop-out. Rimangono aperte poi le incognite sugli effetti a lungo termine, sia in termine di sicurezza che di efficacia sostenibile. Insomma per ora sempre dieta, esercizio e programmi per la disassuefazione dal fumo, compreso il conseling anche breve, ma sistematico perpetrato ad ogni contatto del medico con il paziente!