Rimonabant riduce (di poco) il peso e migliora i parametri metabolici nel diabetico obeso

Data 26 giugno 2007
Categoria metabolismo

Rimonabant 20 mg/die, in combinazione con dieta ed esercizio, riduce poco il peso corporeo e migliora i fattori di rischio cardiovascolare nei diabetici tipo 2 in sovrappeso, ma solo pochi continuano la terapia che si associa ad aumento di ansia e depressione.

Rimonabant, un inibitore selettivo del recettore tipo I dei cannabinoidi, in alcuni studi ha dimostrato di poter ridure, sia pure di poco, il peso corporeo e di migliorare i fattori di rischio cardiovascolari e metabolici in obesi non diabetici. Scopo dello studio RIO-Diabetesera quello di testare l'efficacia e la sicurezza del rimonabant inndiabetici tipo 2 obesi inadeguatamente trattati con metformina op solfaniluree. Sono stati arruolati 1047 dibetici di tipo 2 in sovrappeso od obesi (body-mass index 27–40 kg/m2) con HbA1c dal 6.5 al 10.0% (media 7.3% al basale) già in monoterapia con metformina o soilfanilurea cui è stata data una dieta moderatamente ipocalorica e che sono stati consigliati di incrementare l'attività fisica e che sono stati randomizzati ad un trattamento con placebo (n=348), rimonabant 5 mg/die (n=360) o 20 mg/die (n=339) per 1 anno. L'end point primario era la variazione rispetto al basale del peso corporeo ad 1 anno. L'analisi è stat condotta secondo il modello intention-to-treat. Hanno completato un anno di trattamento 692 pazienti. La perdita di peso ad un anno è stata significativamente superiore nei due gruppi rimonabant rispetto a quello placebo (placebo: −1·4 kg ; 5 mg/die: −2.3 kg , p=0.01 vs placebo; 20 mg/die: −5.3 kg , p<0.0001 vs placebo). L'incidenza di eventi avversi che deterninato l'interruzione del trattamento è stata lievemente superiore nel gruppo Rimonabant 20 mg/die, principalmente per l'insorgenza di depressione, nausea e stordimento. Gli Autori concludono che rimonabant 20 mg/die, in combinazione con dieta ed esercizio, può indurre una riduzione clinicamente significativa del peso corporeo e migliorare HbA1c ed altri fattori di rischio cardiovascolare nei diabetici tipo 2, in sovrappeso od obesi, inadeguatamente controllati dalla terapia con metformina o solfaniluree.

Fonte:
Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: A randomised controlled study. Lancet 2006 Nov 11; 368:1660-1672. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69571-8.

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).
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.
Nel RIO-North-America, uno studio randomizzato ed in doppio cieco, sono stati reclutati 3045 pazienti obesi (BMI>30) oppure in sovrappeso (BMI > 27 con associata ipertensione o dislipidemia. Rimonabant 20 mg/die per 2 anni rispetto a placebo si associa ad un calo di peso ed una riduzione della circonferenza vita modesti, ma stabili ed a cambiamenti

favorevoli di tipo metabolico, ma a prezzo di un altissimo numero di drop-outs.
Secondo una revisione Cochrane il rimonabant è modestamente efficace nell'aiutare i pazienti obesi a perdere peso (all'incirca si ottiene, mediamente, una perdita del 5% del peso iniziale), ma non è possibile stabilire quanto a lungo la perdita di peso ottenuta possa essere mantenuta ed il numero di effetti avversi rispetto al placebo è maggiore del 37% (RR 1,37; IC95% 1,04-1,80).
Il presente studio non fornisce informazioni dettagliate circa il regime dietico e il livello di esercizio fisico e questo non permette di trarre conclusioni definitive sul miglioramento dei parametri metabolici osservato nello studio indipendentemente dalla riduzione ponderale. Lo studio ha un numero enorme di drop-out e la metà di questi sono per motivi diversi dal quelli correlati alla tolerabilità e dunque in molti casi potrebbe trattarsi di drop-out per inefficacia. Particolarmente preoccupanti la depressione e l'ansia osservati nel gruppo rimonabant 20 mg dal momento che gli obesi hanno già un' elevata prevalenza di depressione ed ansia che sembrano essere aggravate dal rimonabant. Ovviamente il miglioramento dei parametri metabolici e la riduzione del peso avrebbero riflessi positivi 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 a livello 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. Questi dati ci confortano nel convincimento che è necessario un cambiamento dell'approccio culturale, della struttura urbanistica, della strutturazione dei supermercati, della regolamentazione della pubblicità, dell'organizzazione lavorativa e familiare. Solo tornando ad avere tempo per andare al mercato (camminando) per scegliere ogni giorno i cibi freschi da cucinare, secondo la tradizione di quella famiglia con quella particolare intolleranza o quel problema metabolico si potranno avere risposte sostenibili e di impatto generale. Le trasmigrazioni con cambio di ambiente, di abitudini alimentari, di ritmi di vita, di cibi predispongono ad un disastro metabolico e dispeptico. Occorrono modifiche urbanistiche che "costringano" a camminare tra un ufficio e l'altro, tra un negozio e l'altro, lavori che permettano di prendersi questi tempi piuttosto che miracolose pillole dall'improbabile effetto magico erga omnes. I farmaci del futuro sempre meno saranno per una moltitudine e sempre più saranno di nicchia, l'epoca della pillola da dare a tutti volge al termine. Il mondo occidentale deve smettere di cercare scorciatoie illusorie ed affrontare i cambiamenti strutturali necessari per evitare il collasso.

Referenze

1) Cleland SJ, Sattar N. Does rimonabant pull its weight for type 2 diabetes? Lancet, published online October 27, 2006. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69572-X
2) JAMA. 2006;295:761-775
3) Lancet 2005; 365: 1389-97