

## Trattamento a tre mesi con orlistat 60 mg nella sindrome metabolica



M.C. Masoni, E. Matteucci, C. Consani, C. Giampietro, O. Giampietro  
m.masoni@ao-pisa.toscana.it

Sezione di Dietologia Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Parole chiave:** Sindrome metabolica, Tessuto adiposo, Orlistat, Nutraceutico

**Key words:** Metabolic syndrome, Adipose tissue, Orlistat, Nutraceutical agents

Il Giornale di AMD, 2013; 16:355-358

### Riassunto

La Sindrome Metabolica (SM) è caratterizzata dalla contemporanea presenza, nello stesso soggetto, di diabete mellito tipo 2 (DMT2) o ridotta tolleranza glucidica (IGT)/ alterata glicemia a digiuno (IFG), ipertensione arteriosa, bassa Colesterolemia HDL (HDL-Ch), ipertrigliceridemia, obesità di tipo centrale. Abbiamo valutato l'effetto di Orlistat 60 mg su peso corporeo (BMI), circonferenza vita (CV), glicemia a digiuno, emoglobina glicata (HbA1c), colesterolemia totale (T-Ch), LDL-Ch, HDL-Ch, non-HDL-Ch, TG, pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), in soggetti con SM senza modificare le loro abitudini alimentari ed il loro stile di vita. In 15 soggetti con SM (5 maschi e 10 femmine, età media  $51.2 \pm 12.8$  anni, BMI  $36.8 \pm 2.3$  kg/m<sup>2</sup>) abbiamo deciso di iniziare un trattamento con Orlistat 60 mg al dosaggio di una capsula due volte al giorno, ai pasti principali. Riportiamo i dati preliminari dopo 90 giorni. Lo studio ha evidenziato una riduzione altamente significativa del valore medio di BMI, CV e pliche di tessuto adiposo, senza cambiamenti significativi del compartimento muscolare, in particolare circonferenza- e area muscolare del braccio. La Glicemia a digiuno media si riduceva in modo significativo, così come l'HbA1c. Decrementavano significativamente la colesterolemia T-, LDL-, non-HDL e trigliceridemia. Da rilevare il significativo innalzamento dell'HDL-colesterolemia. La PAD era significativamente ridotta, la PAS rimaneva pressoché immutata. Di interessante rilievo la correlazione significativa ed inversa tra trigliceridemia media e BMI. Orlistat 60 mg è un approccio plausibile, accettato nell'economia del paziente con SM.

### Summary

Metabolic Syndrome is characterized by the contemporary presence in the same subject of type 2 diabetes mellitus (T2DM) or reduced glucose tolerance (IGT)/altered fasting glucose (IFG), arterial hypertension, low HDL cholesterol (HDL-Ch), hypertriglyceridemia, central obesity.

The aim of the present study was to evaluate the effect of Orlistat 60 mg on body-weight (BMI), waist circumference (W), mean fasting glucose, glycosylate hemoglobin (HbA1c), total (T-Ch), LDL (LDL-Ch), non-HDL (non-HDL-Ch), HDL

cholesterol (HDL-Ch), Triglycerides (TG), Systolic (SBP) and Diastolic Blood Pressure (DBP) in MS subjects, with no change of eating habits and lifestyle. In 15 MS subjects (5 males, 10 females, mean age  $51.2 \pm 12.8$  years, BMI  $36.8 \pm 2.3$  kg/m<sup>2</sup>) we started a treatment with Orlistat 60 mg (two cps/day one at lunch, one at dinner).

We report preliminary data after 90 days. The study showed a highly significant reduction of the mean value of BMI, W and skinfolds, with no changes of the muscular compartment, particularly concerning the arm circumference and the muscular area. The mean fasting glucose decreased significantly as well as the HbA1c. Significantly decreased also T-, LDL-, non-HDL-cholesterol levels and triglycerides. Relevant is the significant increase of HDL-cholesterol. PAD was significantly decreased, contrary to PAS. To point out the significant inverse correlation between serum triglycerides and BMI. Orlistat 60 mg is a plausible approach, accepted by the MS patient.

### Introduzione

La Sindrome Metabolica (SM) è una condizione caratterizzata dalla contemporanea presenza, nello stesso soggetto, di una serie di alterazioni metaboliche, quali Diabete Mellito tipo 2 (DMT2) o ridotta tolleranza glucidica (IGT)/alterata glicemia a digiuno (IFG), ipertensione arteriosa, bassa Colesterolemia HDL (HDL-Ch), ipertrigliceridemia (TG), obesità di tipo centrale, che rappresentano importanti fattori di rischio correlati alle malattie cardiovascolari<sup>(1,2)</sup>.

Al momento attuale i criteri diagnostici utilizzati sono quelli dell'ATP III, rivisti nel 2005 dall'International Diabetes Federation (IDF) e dall'American Heart Association (AHA). La diagnosi si basa sulla presenza di almeno 3 dei 5 fattori di rischio (Tabella 1)<sup>(2)</sup>.

Da un punto di vista eziopatogenetico, il comune denominatore delle alterazioni metaboliche che definiscono la SM è l'insulino-resistenza, condizione di per sé associata all'obesità centrale, indipendentemente dalla massa adiposa totale<sup>(3)</sup> (Figura 1)<sup>(4)</sup>. Nell'Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS), in popo-

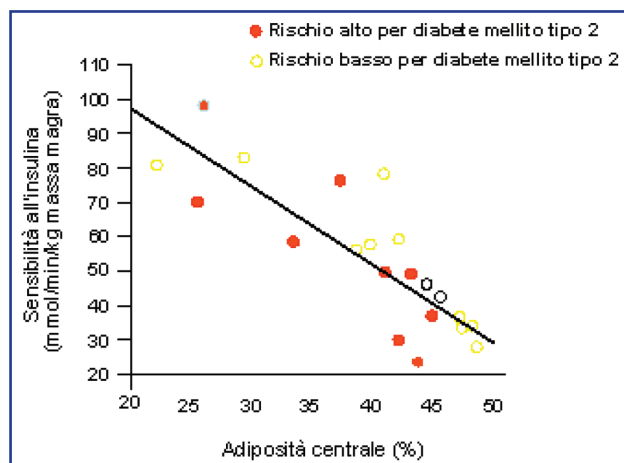
**Tabella 1.** Criteri per la diagnosi di SM (ATP III, 2005)<sup>2</sup>.

Obesità addominale (CV)	Uomo	>102 cm
	Donna	> 88 cm
Trigliceridemia		≥ 150 mg/dl
HDL-Colesterolemia	Uomo	< 40 mg/dl
	Donna	< 50 mg/dl
Pressione Arteriosa		≥ 130/≥ 85 mmHg
Glicemia a digiuno		≥ 100 mg/dl

lazioni americane di diversa etnia (afro-americani, bianchi ispano- e non ispano-americani) è stata costantemente osservata una correlazione inversa tra obesità addominale e sensibilità all'insulina<sup>(5-7)</sup>.

L'aumento di tessuto adiposo a livello addominale, sia viscerale che nel sottocutaneo addominale, costituisce un importante predittore di insulino-resistenza, soprattutto quando è ancora presente una normale tolleranza al glucosio, a prescindere dall'etnia di appartenenza<sup>(6, 7)</sup>. D'altra parte l'aumento del grasso viscerale si accompagna a tutte le alterazioni metaboliche presenti nella SM: dalla ridotta tolleranza al glucosio al DMT2, all'aumento delle Very Low Density Lipoproteins (VLDL) e della trigliceridemia, alla riduzione dell'HDL-Ch, all'aumento dei valori pressori. Tutte queste alterazioni metaboliche giustificano ampiamente l'aumentata incidenza di complicanze cardiovascolari peculiari dei soggetti con obesità centrale.

Il tessuto adiposo ha assunto negli ultimi anni sempre più rilevanza non solo come organo deputato al deposito energetico sotto forma di trigliceridi, ma anche e soprattutto come organo endocrino capace di sintetizzare e produrre molecole come citochine, interleuchine, adipochine e fattori di crescita che interferiscono con i processi infiammatori ed immunitari, con l'insulino sensibilità, il metabolismo lipidico, l'angiogenesi, la Pressione Arteriosa<sup>(8,9)</sup>.



**Figura 1.** Rapporto tra sensibilità all'insulina ed obesità (da European Group for the study of Insulin Resistance, EGIR, modificata)<sup>4</sup>.

Numerose evidenze sottolineano l'importanza della terapia medico-nutrizionale nella prevenzione primaria della sindrome metabolica e del diabete mellito, delle malattie cardiovascolari, neoplasie, e nella prevenzione secondaria delle complicanze, oltre che nella prevenzione delle morbidità e mortalità associate.

La perdita del 5-10% del peso corporeo iniziale ottenuta con una dieta equilibrata con bilancio calorico negativo, è sufficiente, attraverso la riduzione dell'insulino-resistenza, per il miglioramento del controllo glico-lipidico e pressorio. Purtroppo la terapia comportamentale nel paziente obeso dà spesso risultati parziale ed a breve termine sia per scarsa compliance sia per abitudini alimentari scorrette fortemente radicate. Pertanto, si cercano spesso strategie, anche farmacologiche, che possano accelerare e coadiuvare nel calo ponderale, senza impatto negativo sulla salute<sup>(8-11)</sup>.

*Alli* è il nome commerciale di un farmaco da banco contenente 60 mg di Orlistat, conosciuto anche come *tetraidrolipostatina*, potente inibitore naturale delle lipasi pancreatiche, isolato dal batterio *Streptomyces toxytricini*. La perdita di peso corporeo indotta dal farmaco è variabile. In uno studio clinico della durata di un anno, una percentuale compresa fra il 35.5% e il 54.8% dei pazienti ha ottenuto una perdita di peso maggiore o uguale al 5% della massa corporea. Non è noto se la perdita abbia riguardato la massa grassa.

**Scopo del lavoro.** Abbiamo valutato l'effetto di *Orlistat* 60 mg su peso corporeo (BMI), circonferenza vita (Cv), glicemia a digiuno, emoglobina glicata (HbA1c), colesterolemia totale (T-Ch), LDL-Ch, HDL-Ch, non-HDL-Ch, TG, pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), in soggetti con SM *senza modificare le loro abitudini alimentari ed il loro stile di vita*.

## Metodi

In 15 soggetti consecutivi con SM (5 maschi, 10 femmine, età media 51.2±12.8 anni, BMI 36.8±2.3 kg/m<sup>2</sup>) afferenti all'Ambulatorio di Dietologia e Dietoterapia della Sezione Dipartimentale di Dietologia Universitaria del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, abbiamo deciso di iniziare un trattamento con *Orlistat* 60 mg al dosaggio di una capsula due volte al giorno, ai pasti principali. Riportiamo i dati preliminari a 3 mesi.

T-Ch, LDL-Ch, HDL-Ch, TG, Glicemia, HbA1c sono stati valutati all'inizio dello studio e dopo 90 giorni su prelievi eseguiti al mattino dopo un digiuno notturno di almeno 12 ore; gli esami ematochimici sono stati eseguiti nel Laboratorio Centrale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP, sede di Santa Chiara).

All'inizio dello studio e dopo 90 giorni sono state eseguite visite ambulatoriali con misurazione di peso, altezza, BMI, circonferenza vita (CV), PA. Secondo le indicazioni delle attuali Linee Guida della ESH e della ESC, la PA è stata misurata con apparecchio elettronico, con il paziente seduto da almeno 5', con il brac-

cio in leggera flessione all'altezza del 4° spazio intercostale e privo di indumenti fino all'ascella. Sono state effettuate due misurazioni a distanza di 3' l'una dall'altra, utilizzando come riferimento la media delle due valutazioni. Inoltre, se era nota al paziente una discrepanza pressoria tra i due arti, la pressione è stata rilevata al braccio con valori maggiori.

Le medie e le deviazioni standard (DS) sono state utilizzate per descrivere la distribuzione delle variabili continue. La significatività statistica delle differenze tra i parametri misurati è stata valutata utilizzando il test t di Student. Sono stati considerati significativi i dati con  $p < 0,05$ .

## Risultati

Nella tabella 2 sono riportati i risultati a 90 giorni. Esisteva una correlazione diretta (Figura 2) tra BMI e TG ( $r=0.65$ ;  $p < 0.001$ ).

## Conclusioni

Lo studio, della durata di 90 giorni, condotto su soggetti con sindrome metabolica ha evidenziato una riduzione altamente significativa nel valore medio di BMI, CV e pliche di tessuto adiposo, senza cambiamenti significativi del compartimento muscolare, in particolare circonferenza e area muscolare del braccio<sup>(12)</sup>. La Glicemia a digiuno media si riduceva in modo significativo, così come l'HbA1c. Si riducevano significativamente la colesterolemia T-, LDL-, non-HDL e la trigliceridemia, con un significativo innalzamento dell'HDL-colesterolemia. La PAD era significativamente ridotta, contrariamente alla PAS che rimaneva pressoché immutata. Interessante e di rilievo la correlazione significativa ed inversa tra trigliceridemia media e BMI.

Per quanto concerne l'accettazione del protocollo non abbiamo registrato particolari difficoltà nei pa-

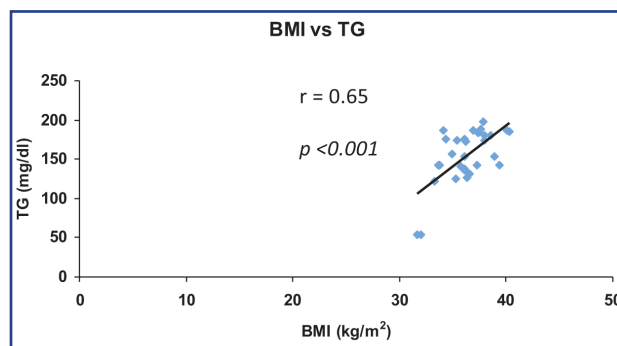


Figura 2. Correlazione tra BMI e TG.

zienti, per cui la compliance al trattamento è stata adeguata. Non si sono registrati sintomi come nausea, diarrea, etc. *Orlistat* 60 mg è un approccio plausibile, accettato e spendibile nell'economia del paziente con sindrome metabolica.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30: S48-S65, 2007.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735-52, 2005.
3. Ruderman N, Chisolm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese normal weight individual revisited. *Diabetes* 47: 699-713, 1998.
4. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 100: 1166-73, 1997.
5. Karter A, Mayer Davis EJ, Selby JV, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in african-american, hispanic and non-hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 45: 1547-55, 1996.
6. Pascot A, Desprès JP, Lemieux I, et al. Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 43: 1126-35, 2000.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 365: 1415-28, 2005.
8. Abbasi F, Brown BW Jr., Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 40: 937-43, 2002.
9. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 337: a1344, 2008.
10. Huang CL, Sumpio BE. Olive oil, the Mediterranean Diet and cardiovascular health. *J Am Coll Surg* 207: 407-416, 2007.
11. Esposito K, Maiorino MI et al. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 89: 97-102, 2010.
12. Lukaski HC. Methods of assessment of human body composition; traditional and new. *Am J Clin Nutr* 46: 537-556, 1987.

Tabella 2. Risultati a 90 giorni del trattamento con *Orlistat* 60 mg nei 15 soggetti del protocollo.

	Basale	Follow-up (90 die)	p
	media ± ds	media ± ds	
BMI	36.8±2.3	35.7±2.1	<0.001
CV	110.7±11.3	106.9±10.2	<0.001
Pliche	144.9±59	140.2±24	<0.001
Glicemia	115.3±6.1	103.2±3.8	<0.001
HbA1c	6.01±0.2	5.9±0.2	0.002
PAS	138±10.8	137.3±10.3	ns
PAD	86.8±8.5	80±7.6	=0.001
T-Ch	208.3±8.3	189.3±8.6	<0.001
HDL-Ch	41.5±7.2	42.9±5.9	0.016
LDL-Ch	159±17.2	146.9±11.6	<0.001
non-HDL-Ch	166.8±11.3	146.4±10.6	<0.001
TG	171.1±34.3	137.4±28	<0.001