

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Febbraio 2001

numero 2

APPUNTI DI TERAPIA

Nuove strade per il trattamento dell'obesità

G. Bartolozzi

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La fisiopatologia dell'obesità è molto complessa ed esistono numerose vie interessate nella sua genesi. La prevalenza dell'obesità è in costante aumento sia nei bambini sia negli adulti e non solo nei Paesi industrializzati, ma anche in quelli in via di sviluppo.

E' ormai chiaro che l'eziologia dell'obesità è multifattoriale ed è il risultato di una complessa interazione fra:

- fattori genetici
- fattori ambientali (soprattutto nel senso dell'alimentazione) e
- fattori psicosociali

Dopo la scoperta del gene **ob** e del suo prodotto, la **leptina**, è sorto un impotente gruppo di ricerche, sia nel campo della genetica sia della biologia molecolare, rivolte essenzialmente alla determinazione della fisiologia dei meccanismi di regolazione del peso corporeo. Questi studi hanno portato all'identificazione di una serie di nuove vie farmacologiche per il trattamento sia del sovrappeso sia dell'obesità.

E' accettato da tutti che l'obesità del bambino non va trattata con farmaci ma con interventi multidisciplinari sull'alimentazione e sulla componente psico-sociale, per cui quanto verrà di seguito riportato non interessa tanto la pediatria quanto la medicina dell'adulto. Tuttavia sarà probabilmente utile conoscere cosa si sta muovendo nel trattamento dell'obesità dell'adulto, per individuare precocemente concetti e atteggiamenti che possano in qualche modo essere utili anche nel trattamento dell'obesità del bambino. Lo spunto ci viene offerto da una pubblicazione belga, comparsa sul *Drugs* (**Mertens IL e Van Gaal LG, Drugs 2000, 60:1-9**).

I farmaci utilizzati nella cura dell'obesità dell'adulto vengono suddivisi in due grandi gruppi:

- i farmaci che modificano l'assunzione d'energia
- e i farmaci che agiscono sulle spese d'energia

Farmaci che modificano l'assunzione d'energia

L'assunzione di cibo è regolata da molti neurotrasmettitori che sono in stretto rapporto l'uno con l'altro. Alcuni di questi sono formati in periferia e altri sono stati ritrovati centralmente.

a) Peptidi secreti in periferia

Fra questi il più importante e quello più studiato è la **leptina**, scoperta nel 1994. La leptina, prodotta dal gene **ob**, è secreta dagli adipociti e segnala al cervello la presenza di scorte di grasso nell'organismo: essa gioca quindi un ruolo centrale nel bilancio energetico. La leptina agisce inoltre come un mediatore di differenti vie endocrine e metaboliche, come l'inizio della pubertà e la secrezione d'insulina.

A differenza di quanto avviene nei topi obesi **ob/ob** nei quali manca completamente la secrezione di leptina, per una mutazione genica, gli uomini, adulti e bambini, obesi hanno elevati livelli di leptina, in rapporto al loro contenuto di grasso. E' stato suggerito che l'incapacità della leptina di normalizzare l'assunzione di alimenti e quindi le scorte di grassi, negli uomini obesi, è il risultato di una resistenza alla leptina, a livello recettoriale. Quest'evenienza è stata confrontata con quanto avviene nel diabete mellito tipo 2 (non insulino-dipendente) nel quale esiste una resistenza all'insulina, che viene secreta addirittura in quantità superiore al normale.

Una mancanza nella secrezione di leptina, per alterazione dei geni **ob/ob** è stata trovata anche nell'uomo: due cugini omozigoti per una mutazione del gene della leptina, presentavano una grave obesità. Il trattamento con leptina ricombinante, somministrata per via sottocutanea, ha portato in ambedue a una riduzione del peso, per una riduzione della massa grassa (**Montague CT et al., Nature 1997, 387:903-7**).

L'effetto post-recettoriale della leptina è mediato da alcuni neuro-trasmettitori, che comprendono il neuropeptide Y (NPY), il peptide 1 glucagone-simile (GLP-1), l'ormone stimolante α -melanociti (α -MSH), l'ormone liberante la corticotrofina (CRH) e il transcript regolato dalle amfetamine (CART), ognuno dei quali può rappresentare un possibile bersaglio del trattamento dell'obesità.

L'uso della leptina nel trattamento dell'obesità è ancora controverso, anche se i primi studi preliminari ne abbiano decretato un successo limitato. Importanti limitazioni al suo uso sono date dalla necessità della via sottocutanea e dall'obbligo di usare dosi molto elevate, che possono portare a una reazione infiammatoria a livello della sede d'introduzione. Sono in studio analoghi della leptina e agonisti dei recettori della leptina.

Lacolecistochinina (CCK) è un ormone gastrointestinale endogeno e un neurotrasmettitore che sembra giocare un ruolo importante come fattore periferico di sazietà. Essa è secreta dal duodeno in presenza di cibo; essa ha effetti diretti sia centrali che sull'apparato gastrointestinale, come inibizione dello svuotamento gastrico, contrazione dello sfintere pilorico, stimolazione della contrazione della colecisti e della secrezione pancreatica esogena. Nell'uomo la somministrazione per via venosa della CCK riduce in modo significativo il senso della fame sia nei volontari magri, che negli obesi.

Sono stati identificati due recettori della CCK, il CCK-A e il CCK-B.

I recettori tipo A si trovano principalmente in periferia (cistifellea, pancreas, sfintere pilorico e fibre afferenti vagali), ma si trovano anche in alcune aree del sistema nervoso centrale. I recettori tipo B si trovano invece principalmente nel cervello. Gli effetti sulla sazietà della CCK sono mediati dai recettori tipo A: la CCK stimola i recettori CCK-A sul nervo vago, passando segnali che giungono all'ipotalamo. Di recente è stata dimostrata anche un'interazione fra CCK e leptina: su questa base si ritiene che esista un'interazione a breve fra il segnale della sazietà, legata ai pasti, da parte della CCK e il regolatore di lunga durata del peso corporeo, la leptina.

Gli agonisti della CCK sono potenziali agenti anti-obesità, perché sono diretti verso i recettori CCK-A: essi infatti, quando provvisti di una lunga metà vita biologica, sono efficaci nel trattamento dell'obesità. La butabindide, che blocca un enzima che metabolizza la CCK, può avere un valore terapeutico.

Il peptide 1, glucagone-simile (GPL-1), ha un'analogia di sequenza aminoacidica del 50% con il glucagone; esso è prodotto all'interno delle cellule L della mucosa intestinale dopo l'assunzione di un pasto misto ed è successivamente secreto. Il GPL-1 è un ormone che fa sì che un carico orale di glucosio elici una risposta insulinica maggiore di un'infusione endovenosa di glucosio. Per questa ragione il GPL-1 è stato studiato come agente anti-diabetico.

Un'infusione di GPL-1 mostra un rallentamento dello svuotamento gastrico nell'uomo obeso e riduce l'introito di energia nell'uomo magro e nell'obeso e nei pazienti maschi con diabete tipo 2. Le donne obese invece hanno una secrezione minore di GPL-1 in risposta a un carico orale di glucosio in confronto a donne magre.

Non è chiaro se l'effetto sull'introito di cibo è dovuto principalmente al ridotto svuotamento gastrico o se è invece principalmente un effetto centrale.

Il GPL-1 e i suoi recettori sono presenti nell'ipotalamo; il GPL-1 può attraversare la barriera emato-cerebrale. Tuttavia l'annullamento del gene del recettore del GPL-1 non si associa allo sviluppo di obesità o a intolleranza al glucosio.

Il GPL-1 può essere usato per il trattamento dell'obesità in soggetti con diabete tipo 2, agendo sia sull'iperglicemia che sull'assunzione di cibo. Sfortunatamente gli effetti sono di breve durata perché il GPL-1 viene metabolizzato in tempo brevi dall'enzima dipeptidil-dipeptidase IV (DPP-IV). Su queste conoscenze sono stati sviluppati analoghi del GPL-1, resistenti alla DPP-IV, e inibitori della DPP IV, da usare in pazienti con diabete mellito tipo 2. Questi agenti hanno un effetto inibitorio anche sull'assunzione di cibo e attraverso questa via hanno un effetto potenziale in soggetti obesi.

b) Peptidi trovati principalmente nei centri

Il neuropeptide Y (NPY) è costituito da 36 aminoacidi; esso sembra giocare un ruolo in diverse funzioni biologiche, come la pressione del sangue, l'ansietà e la memoria. E' anche uno dei più potenti stimolatori dell'introito di cibi, con effetto preminente sul consumo di carboidrati. La somministrazione

di leptina inibisce la sintesi e il rilascio di NPY, spiegando in parte l'effetto anoressizzante della leptina sull'ipotalamo. Il NPY è sintetizzato principalmente nell'ipotalamo: 6 differenti sottotipi di recettori sono stati clonati, di cui quelli da 1 a 5 sono i più importanti nella regolazione dell'introito di cibi. Sono stati preparati differenti antagonisti dei recettori del NPY (Y1 e Y5).

La proteina ormone stimolante gli alfa-melanociti promuove la sazietà e ha quindi un effetto analogo a quello della leptina e contrario a quello del NPY; essa porta a una diminuzione degli introiti di cibo.

L'ormone concentrante la melanina (MCH) svolge diversi processi fisiologici. Il digiuno aumenta l'espressione dell'MCH mRNA sia negli animali normali che in quelli ob/ob, mentre la somministrazione intracerebrale di MCH stimola l'assunzione di cibo.

I peptidi che regolano la trascrizione della cocaina e anfetamine (CART) aumentano durante la somministrazione di cocaina e anfetamine. La somministrazione intracerebrale di CART inibisce l'alimentazione nei ratti. Essi inoltre bloccano la risposta sull'alimentazione, indotta dall'NPY.

Esistono infine due nuovi peptidi ipotalamici, l'orexina e l'ipocretina. Essi, quando somministrati nel cervello, stimolano il comportamento alimentare. 48 ore di digiuno aumentano l'espressione dell'mRNA ipotalamico dell'orexina. Sono stati anche isolati i recettori intracerebrali dell'orexina.

Farmaci che modificano le spese di energia

Dopo la scoperta di adrenorecettori b1 e b2, è stata riconosciuta l'esistenza di un adrenorecettore atipico, chiamato b3.

a) Gli adrenorecettori b3

Essi sono localizzati principalmente nel tessuto adiposo e giocano un ruolo importante nella stimolazione adrenergica della lipolisi e della termogenesi nel tessuto adiposo bianco e bruno. L'importanza di questi recettori si ricava dal rilievo che una loro mutazione si associa in un guadagno in peso, nella sindrome della insulino-resistenza e nella comparsa del diabete tipo 2.

Sono stati preparati numerosi farmaci agonisti degli adrenorecettori b3, ma le prove nell'uomo sono state di difficile interpretazione. Lo studio di queste sostanze è ancora in corso.

b) Proteine "uncoupling"

Queste proteine (UCP) sono trasportatori della membrana mitocondriale interna che non riguardano la respirazione dei mitocondri attraverso la sintesi dell'ATP e quindi forniscono energia come calore. L'UCP1 è conosciuto da molti anni e si trova solo nel grasso bruno.

Di recente sono state scoperte due nuove proteine:

- l'UCP2 che si ritrova in tutti i tessuti dell'uomo e
- l'UCP3 che si trova soprattutto nel muscolo scheletrico. L'espressione del gene di questa proteina è regolata dall'ormone tiroideo, dalla leptina e dagli agonisti beta3-adrenergici

Anche se nessun difetto dei geni UCP2 e UCP3 è stato associato all'obesità umana, gli UCP sono obiettivi promettenti dei farmaci anti-obesità, in quanto aumentano le spese di energia, ma mancano ancora studi clinici.

CONCLUSIONI

Ci sono grosse novità sull'obesità, sia nel campo della ricerca di base che in campo clinico.

Oggi l'obesità viene considerata come una malattia cronica, che nell'adulto richiede l'uso di un trattamento farmacologico, che può svolgere un suo preciso ruolo. Le conoscenze sui sistemi che regolano l'introito di cibi e la spesa di energia hanno portato all'identificazione di obiettivi potenziali per il trattamento farmacologico. Tuttavia rimane ancora da definire il passaggio obbligato dalle ricerche sperimentali all'applicazione clinica, che richiede prodotti sicuri.

Rimane poi da vedere per il versante pediatrico, quanti di questi nuovi farmaci saranno applicabile per la pediatria. Fino a oggi la regola era di non usare nel bambino le sostanze, che si fossero dimostrate utili nell'adulto; speriamo che nel futuro si renda disponibile qualche farmaco sicuro che ci aiuti nel ridurre la naturale tendenza verso l'obesità, presente oggi in tutta la popolazione giovanile.