

IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE.

Blocco dei Recettori CB1 e Riduzione del Rischio CardioMetabolico nell'Obesità

di Claudio Pagano, Marco Rossato, Sara Romano, Sara Azzolini e Roberto Vettor

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

first release: dicembre 2006

Introduzione

I cannabinoidi endogeni o endocannabinoidi sono una famiglia numerosa di molecole lipidiche con attività biologica. I principali cannabinoidi endogeni presenti nei tessuti e nei liquidi biologici sono l'arachidonoil-etanolamide (AEA), noto anche come anandamide, ed il 2-arachidonoil-glicerolo (2AG). Essi esercitano la loro azione attraverso specifici recettori CB1 e CB2. Il recettore CB1 è presente quasi ubiquitariamente, ma in maniera preferenziale a livello del SNC, del tessuto adiposo, muscolare scheletrico e miocardico, nel tratto gastrointestinale, nel fegato e a livello delle cellule endoteliali. Il recettore CB2 è localizzato nelle cellule del sistema immune. Recenti studi nell'animale hanno dimostrato che l'inibizione farmacologica del CB1 o la sua delezione in modelli knockout, riduce il peso corporeo e la massa adiposa (1,2). Sulla base degli studi nell'animale sono stati sviluppati farmaci antagonisti del recettore CB1 che sono oggetto di studi clinici in fase avanzata e i cui primi risultati sono stati pubblicati a partire dal 2005. Uno di questi farmaci, il rimonabant, è stato approvato nell'aprile 2006 dall'EMA. In questa breve rassegna sono illustrati i principali risultati ottenuti nei 4 trial di fase 3 finora pubblicati.

Antagonisti CB1 nella terapia dell'obesità: risultati dei trials clinici.

Molte informazioni sul ruolo del sistema degli endocannabinoidi nell'uomo sono venute dalla pubblicazione di trials clinici miranti a verificare l'effetto di un antagonista del recettore CB1, il rimonabant, sulla riduzione del peso corporeo nel soggetto obeso. Questi studi hanno confermato l'efficacia del blocco recettoriale CB1 nel ridurre il peso corporeo, ma hanno anche potuto riportare numerosi effetti ancillari, parzialmente indipendenti dalla perdita di peso, che suggerirebbero un ruolo diretto del sistema endocannabinoide nella riduzione dei fattori di rischio cardiometabolico. Nell'ultimo anno sono stati pubblicati i risultati di tre trials clinici finalizzati a valutare l'efficacia dell'antagonista CB1 rimonabant nell'obesità in popolazioni geograficamente ed etnicamente diverse e con caratteristiche diverse rispetto al loro profilo di rischio cardiovascolare e metabolico di partenza.

Lo studio **RIO-Lipids** (3) ha arruolato 1.036 pazienti con obesità lieve o moderata (BMI medio 34 kg/m²) e con dislipidemia non in trattamento. I pazienti sono stati trattati con dieta bilanciata moderatamente ipocalorica associata, in doppio cieco, a rimonabant alla dose di 5 o 20 mg/die o placebo per un anno. Dopo un anno di trattamento il gruppo

di pazienti che avevano ricevuto il farmaco avevano avuto un calo ponderale significativamente superiore al placebo. Infatti, il 58% dei pazienti trattati con rimonabant 20 mg aveva ottenuto un calo ponderale superiore al 5%, rispetto al 30% ottenuto con la dose di 5 mg ed al 19% del gruppo di controllo trattato con placebo ($p < 0.001$ per rimonabant 20 mg vs. placebo). Se si consideravano i soggetti che avevano ottenuto un calo ponderale $>10\%$ del loro peso iniziale, questo obiettivo era stato ottenuto nel 33% dei soggetti trattati con rimonabant 20 mg, nell'11% di chi assumeva rimonabant 5 mg e solo nel 7% del gruppo placebo ($p < 0.001$ rimonabant 20 mg vs placebo). L'analisi delle modificazioni del profilo lipidico al termine del trattamento ha mostrato che i soggetti che assumevano la dose più elevata del farmaco avevano un decremento del 15% dei livelli di trigliceridi e un incremento del 23% dei livelli di HDL colesterolo che si discostavano in maniera significativa dalle variazioni osservate con il placebo. I livelli di LDL colesterolo non si sono modificati in modo significativo. Al termine dello studio i livelli di proteina C reattiva erano più bassi nel gruppo trattato con rimonabant 20 mg (27% riduzione vs 11% nel placebo, $p = 0.007$). È di interesse il fatto che il trattamento con rimonabant 20 mg aumentasse i livelli di adiponectina del 58% ($p < 0.001$) e che questa variazione fosse parzialmente indipendente dal solo calo ponderale. Infine da rilevare che, alla fine del trattamento, la percentuale di pazienti che soddisfacevano i criteri della sindrome metabolica secondo i criteri ATPIII (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) era significativamente più bassa nel gruppo che aveva assunto rimonabant alla dose più elevata rispetto al placebo (25.8% vs. 41.0%, $p < 0.001$).

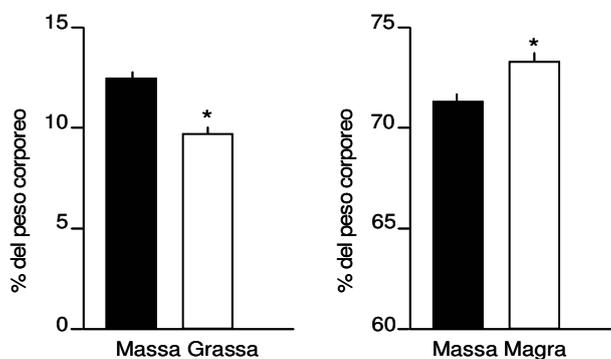
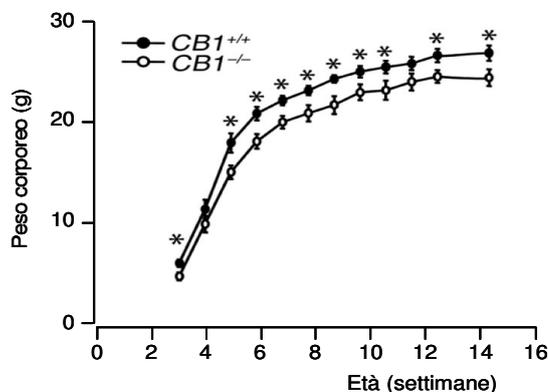


Figura 1. Il topo CB1^{-/-} ha un minor peso corporeo e minor massa grassa rispetto al controllo. Modif. da (2).

Sezione Regionale Veneto – Friuli Venezia Giulia – Trentino Alto Adige

Lo studio **RIO-Europe** (studio randomizzato di 2 anni, doppio cieco verso controllo svolto in Europa) (4) ha arruolato una popolazione di 1505 soggetti obesi con $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, o $>27 \text{ kg/m}^2$ in presenza di comorbidità quali ipertensione o dislipidemia. Questo studio ha confermato i risultati più rilevanti dello studio RIO-lipids. I pazienti arruolati sono stati trattati con dieta bilanciata moderatamente ipocalorica (-600 kcal rispetto al fabbisogno energetico stimato) associata a rimonabant 20 mg/die, 5 mg/die, o placebo. Tutti i soggetti sono stati inoltre sottoposti ad una serie di controlli clinici finalizzati a mantenere un'adeguata compliance dei pazienti alla restrizione calorica ed all'attività fisica moderata. Nonostante il drop-out di circa il 30%, i pazienti che hanno portato a termine il trattamento perdendo più del 5% del peso corporeo iniziale era un numero particolarmente consistente sia nei pazienti trattati con 20 mg (67%) che con 5 mg (44%) rispetto al placebo (30%, $p < 0.01$). Anche la percentuale di pazienti che aveva perso più del 10% del peso corporeo iniziale era significativamente più elevata nel gruppo che assumeva rimonabant 20 mg rispetto al placebo. Il maggior calo ponderale dei pazienti trattati con rimonabant si associava ad una maggiore riduzione della circonferenza della vita sia nei pazienti trattati con 20 mg (6.5 cm) che con 5 mg (3.9 cm) rispetto al placebo (2.4 cm, $p < 0.01$). Per quanto attiene al profilo lipidico, lo studio ha confermato una particolare efficacia del trattamento con rimonabant nel ridurre i trigliceridi ed aumentare il colesterolo HDL. Circa il 60% dell'incremento dell'HDL colesterolo nella popolazione trattata poteva essere ascritto al calo ponderale. Similmente la variazione percentuale dei trigliceridi ottenuta con rimonabant 20 mg era per il 45% attribuibile alla perdita di peso osservata. Un anno di trattamento con rimonabant 20 mg portava inoltre ad una significativa riduzione della glicemia, dell'insulinemia e conseguentemente ad una riduzione dell'indice HOMA-IR, mentre quest'ultimo risultava aumentato nel gruppo trattato con placebo. Un dato di interesse, che conferma quanto osservato nell'animale da esperimento e in vitro, è che l'inibizione del sistema endocannabinoide induce un aumento dell'adiponectina che potrebbe spiegare, almeno in parte, i risultati ottenuti indipendentemente dal calo ponderale sui lipidi e sulla sensibilità all'insulina. Anche in questo studio il trattamento con le dosi più elevate del farmaco ha comportato una significativa riduzione della percentuale di pazienti che presentavano la sindrome metabolica: da 42% (inizio studio) a 20% (dopo 1 anno) e 21% (dopo 2 anni) ($p < 0.001$ rispetto al placebo). Sebbene sia la pressione arteriosa diastolica che sistolica fossero ridotte dopo un anno di trattamento con rimonabant 20 mg questi cambiamenti non differivano significativamente rispetto al placebo.

Nello studio **RIO North America** (5) oltre alla valutazione dell'efficacia del rimonabant sul calo ponderale in 3045 soggetti obesi, è stata valutata la possibilità che la perdita di peso potesse essere mantenuta anche dopo sospensione del farmaco e secondariamente potesse essere escluso un fenomeno di rebound. Dopo la randomizzazione i pazienti venivano assegnati a tre diversi trattamenti per un anno: rimonabant 20 mg/die, rimonabant 5 mg/die o placebo. Dopo il primo anno di trattamento i pazienti trattati con rimonabant venivano sottoposti ad una nuova randomizzazione, alcuni continuando a ricevere il

trattamento precedente mentre altri venivano da quel momento trattati con placebo. I risultati del primo anno erano del tutto sovrapponibili a quello dei due trial precedenti, con una perdita di 6.3 kg nel gruppo rimonabant

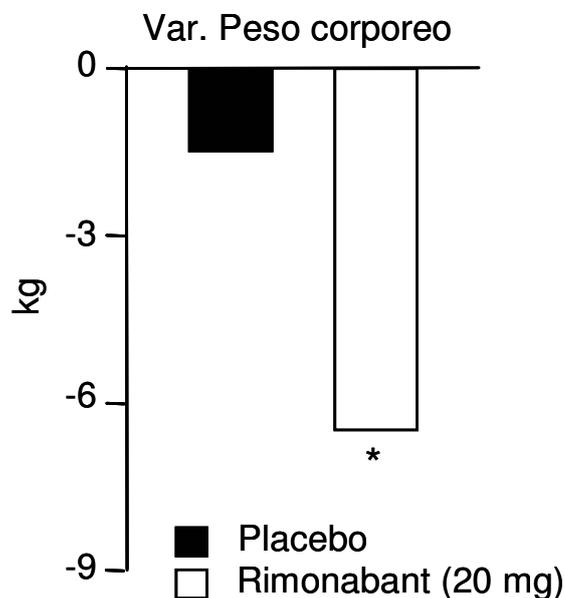


Figura 2. Riduzione ponderale media dopo un anno di trattamento nei pazienti trattati con placebo e con rimonabant 20 mg negli 4 studi di fase 3 (RIO-Lipids, RIO-North America, RIO-Europe e RIO-Diabetes).

20 mg/die, 4.4 kg in quello con 5 mg/die e di 1.6 kg nel gruppo placebo ($p < 0.01$). I pazienti che erano passati ad un trattamento con placebo avevano ripreso alla fine del secondo anno di osservazione gran parte del loro peso (perdita di peso complessiva di 3.2 kg a fronte di una perdita di 2.3 kg nei pazienti che erano stati trattati per due anni con placebo). I pazienti trattati con rimonabant 20 mg/die per due anni avevano perso in media 7.4 kg ($p < 0.01$ vs placebo). Anche in questo caso i pazienti con sindrome metabolica erano significativamente ridotti nel braccio che assumeva rimonabant 20 mg rispetto al gruppo con placebo (da 35% a 21%). L'effetto benefico sull'HDL colesterolo visto in altri trial si è riconfermato anche nel RIO North America con un incremento del 25%.

Recentemente è stato pubblicato un altro studio, il **RIO-Diabetes** (6), che ha arruolato 1047 pazienti con diabete di tipo 2 e con un BMI compreso tra 27 e 40 kg/m^2 . I soggetti reclutati sono stati trattati con rimonabant (5 o 20 mg/die) o con placebo per un anno. Tutti i pazienti erano trattati, inoltre, con un farmaco ipoglicemizzante orale e la maggioranza era in trattamento con metformina. Nei soggetti diabetici, un anno di terapia con rimonabant 20 mg ha prodotto un significativo calo ponderale, anche se inferiore rispetto ai risultati ottenuti dallo stesso trattamento nei pazienti non diabetici dei precedenti trial (-3.9 kg rispetto al placebo; $p < 0.001$). Nel gruppo trattato con rimonabant 20 mg si osservava in media un decremento dell'HbA1c di 0.6% rispetto ai valori iniziali (7.3%), mentre nel gruppo trattato con placebo vi è stato un aumento dello 0.1% ($p < 0.001$). Di particolare rilievo è stata l'osservazione che il 43% dei diabetici trattati con rimonabant raggiungeva il target ottimale di emoglobina glicata ($< 6.5\%$) mentre

Sezione Regionale Veneto – Friuli Venezia Giulia – Trentino Alto Adige

questo risultato veniva raggiunto solo nel 21% dei diabetici trattati con placebo ($p < 0.001$).

Rimonabant: effetti collaterali e precauzioni d'impiego

I risultati degli studi di fase 3 fanno ritenere che il rimonabant sia un farmaco generalmente ben tollerato. Il tasso di drop-out elevato (35-50% nei diversi studi) non è diverso dal placebo ed è simile ad altri studi che coinvolgono pazienti obesi. La nausea, insieme ad altre manifestazioni gastroenteriche, è il più comune effetto avverso riscontrato negli studi RIO e ciò può trovare spiegazione nella particolare presenza di recettori CB1 nel tratto gastrointestinale. Considerando la quasi ubiquitarità del sistema degli endocannabinoidi e l'ampia distribuzione dei recettori CB1 nei diversi organi è prevedibile un loro ruolo in diverse funzioni fisiologiche. In particolare la loro presenza nel sistema nervoso centrale regola diversi aspetti del comportamento. Per questi motivi vi possono essere elementi di preoccupazione circa gli effetti neuropsichici del blocco recettoriale CB1. In particolare l'elevata incidenza di ansia e di depressione dell'umore riportata dai pazienti è stata segnalata negli studi clinici di fase 3. Nello studio RIO-Europe è stato utilizzato un test strutturato (Hospital Anxiety and Depression Scale) per meglio valutare questi aspetti. Dopo un anno di trattamento con rimonabant sono state riportate delle percentuali di depressione solo lievemente aumentate rispetto al placebo. Ciononostante, come precauzione d'uso nell'utilizzo del farmaco, riteniamo sia opportuno eseguire una adeguata valutazione psichica del paziente anche mediante la somministrazione di test strutturati e, in corso di trattamento, anche attraverso una valutazione specialistica psichiatrica per diagnosticare ed in

seguito monitorare eventuali disturbi psichiatrici maggiori o situazioni a rischio.

Conclusioni

I risultati ottenuti dai 4 studi clinici finora disponibili chiaramente mostrano come il trattamento con rimonabant sia efficace nel ridurre il peso corporeo e la circonferenza della vita nei soggetti obesi. Come ulteriore risultato del trattamento si ottiene un netto miglioramento del profilo lipidico (riduzione dei trigliceridi, aumento dell'HDL-colesterolo, riduzione delle LDL piccole e dense) e del compenso glicemico nei pazienti diabetici con conseguente riduzione del profilo di rischio cardiovascolare. Infine l'efficacia dimostrata sulla hsPCR, un importante marcatore di flogosi cronica di basso grado che accompagna le malattie metaboliche e cardiovascolari, configura il blocco dei recettori CB1, ed in particolare il rimonabant, come strategia terapeutica potenzialmente diretta, oltre che al trattamento dell'obesità, anche alla prevenzione dello sviluppo delle complicanze metaboliche e cardiovascolari ad essa associate. Ciò è sostenuto dall'osservazione che molti dei fattori di rischio migliorati dal trattamento con rimonabant sono parzialmente indipendenti dal calo ponderale e presumibilmente da considerarsi effetti diretti del farmaco. Vi è peraltro da sottolineare che l'effetto del blocco CB1 indipendente dal calo ponderale sui fattori di rischio cardiovascolari ed in particolare sull'adiponectina è sostenuto prevalentemente da elaborazioni statistiche e dati sperimentali su linee cellulari e sui roditori. Per l'importanza che questo rapporto diretto ed indipendente dalle variazioni ponderali tra somministrazione di rimonabant e prevenzione cardiometabolica sono necessari ulteriori esperimenti ad hoc nell'uomo.

Bibliografia

1. Di Marzo V, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 410:822-825, 2001.
2. Cota D, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 112:423-431, 2003.
3. Després JP, Golay A, Sjöström L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *New Engl J Med* 353:2121-2134, 2005.
4. Van Gaal LF, et al. for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365:1389-97, 2005.
5. Pi-Sunyer FX, et al for the RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295:761-75, 2006.
6. Scheen AJ, et al. for the RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 368:1660-72, 2006

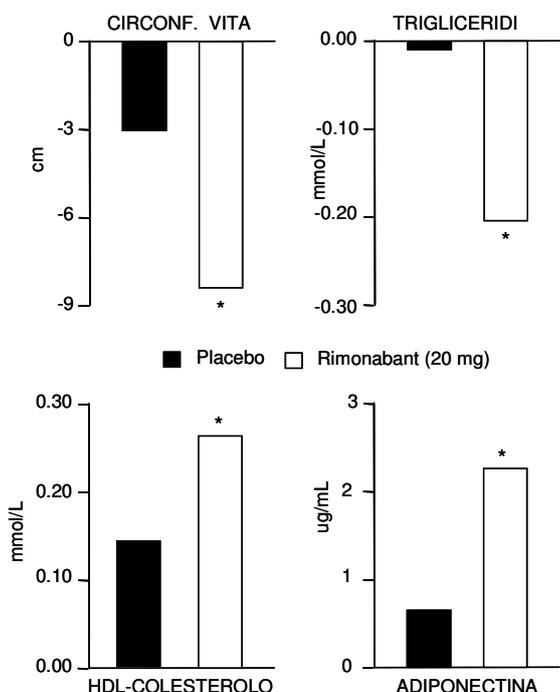


Figura 3. Variazioni di alcuni parametri antropometrici e metabolici rispetto al placebo nei tre studi RIO.