

NUOVE PROSPETTIVE NEL CONTROLLO DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

Enzo Grossi e Daniela Canaparo

Direzione Medica Bracco SpA, Milano

Relazione presentata al III Convegno Regionale ADI

Borgo S.Luigi - Monteriggioni 22-23 maggio 2009

ABSTRACT

L'obesità costituisce secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità uno dei principali problemi di salute pubblica mondiale tanto da essere considerata una vera e propria pandemia alla quale concorrono sicuramente fattori genetici e di selezione tra individui, ma in maniera preponderante influenze ambientali tra cui la sempre maggiore inattività fisica, l'esagerata offerta alimentare e l'eccessiva assunzione calorica, nonché il disagio psicologico cui conseguono alterazioni del comportamento alimentare. L'*International Obesity Task Force* stima che oltre 300 milioni di individui al mondo siano obesi e altri 800 milioni siano in sovrappeso.

Revisioni sistematiche della letteratura recentemente pubblicate sulle principali riviste mediche mondiali mettono in evidenza che l'efficacia clinica dei farmaci oggi disponibili per l'intervento terapeutico nella riduzione del peso corporeo è relativamente modesta.

L'allarmante aumento della prevalenza dell'obesità accentua il bisogno di identificare i meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nel controllo dell'assunzione di cibo e nel bilancio energetico.

Fin dall'inizio degli studi farmacologici nel campo del sovrappeso ed obesità l'attenzione è stata rivolta a livello del sistema nervoso centrale (fentermina, fenfloramina, sibutramina, rimonabant).

In tempi più recenti i farmacologi hanno invece indirizzato l'attenzione nella sede più ovvia, il tratto gastrointestinale.

È stato così scoperto un meccanismo di controllo del comportamento alimentare che coinvolge un acido grasso naturale, chiamato oleiletanolamide (OEA) o N-oleil-etanolamina (NOE).

La NOE è sintetizzata nel piccolo intestino dove i suoi livelli diminuiscono in condizioni di digiuno e aumentano esponenzialmente (nell'ordine di 300 volte) nel corso del pasto con un ritmo circadiano ben regolare. Queste fluttuazioni postprandiali producono segnali precisi che modulano la sazietà.

Grazie ad uno sforzo italiano congiunto tra Università e Industria farmaceutica si è resa disponibile, per un utilizzo clinico nel controllo del comportamento alimentare anomalo associato ad alcune forme di sovrappeso e obesità, una particolare formulazione brevettata a base di NOPE (il precursore della NOE) ed epigallocatechingallato (EGCG).

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce "l'obesità" come una condizione caratterizzata da un'eccessiva presenza di tessuto adiposo nell'organismo in misura tale da indurre un aumento significativo di rischio per lo stato di salute.

La semplice definizione dell'obesità come uno squilibrio del bilancio energetico tra l'energia introdotta nell'organismo e l'energia consumata, tende in realtà a ignorare la complessità di questa patologia. La reciproca interazione di diversi fattori, infatti, contribuisce all'incremento ponderale, per cui l'eziologia dell'obesità deve essere ricercata individualmente sulla base di complesse interazioni genetiche e ambientali.

L'obesità è una condizione patologica frequente e in notevole aumento nel mondo occidentale. Negli Stati Uniti d'America più del 30% della popolazione adulta è obesa. Anche nei paesi Europei, negli ultimi anni, si è registrato un aumento esponenziale di questa patologia e l'Italia non fa eccezione. Il dato più preoccupante riguarda bambini e adolescenti che sembrano particolarmente colpiti da questa tendenza.

	Fascia d'età	Sovrappeso	Obesità
Stati Uniti	adulti ¹	33,4%	31,1%
	bambini e adolescenti ¹	17,0%	15,4%
Italia	adulti ²	34,2%	9,8%
	bambini e adolescenti ²	24,0%	12,0%

Tab. 1: incidenza percentuale di obesità e sovrappeso negli Stati Uniti e in Italia.
Fonti: ¹JAMA. 2002; 288: 1723-7; ²Dati Ministero della Salute (2008).

L'obesità è presente maggiormente nelle minoranze etniche e nei ceti sociali più bassi; la frequenza aumenta con l'età soprattutto nel sesso femminile fino ad arrivare a valori superiori al 60% nelle donne afro-americane di età compresa tra i 45 e 75 anni. L'obesità è comunemente ritenuta la conseguenza combinata di un eccessivo introito calorico e una ridotta attività fisica, abitudini molto diffuse nelle società industrializzate.

Eziopatogenesi

Numerosi studi hanno dimostrato che la quantità di organo adiposo è determinata da un'interazione complessa tra fattori genetici ed ambientali con alterazione del bilancio energetico (prevalenza dell'introito rispetto al dispendio).

In un individuo sano, fattori nervosi, ormonali e metabolici contribuiscono a garantire il mantenimento dell'omeostasi energetica: una modificazione di una o più di queste funzioni può favorire l'insorgenza, in soggetti predisposti, di obesità.

Fattori ambientali

Il dispendio energetico che comprende il metabolismo basale, la spesa energetica legata all'attività fisica, e quella legata alla termogenesi indotta dalla dieta, condiziona lo sviluppo dell'obesità. Inoltre sedentarietà, diffusione e abuso di mezzi di trasporto, introduzione e utilizzazione di comandi elettronici a distanza e computer hanno ridotto notevolmente il consumo energetico dell'individuo.

Fattori genetici

Parallelamente ai fattori ambientali suddetti, è innegabile che la componente genetica abbia un'influenza non meno importante sullo sviluppo dell'obesità. Diverse ricerche, hanno suggerito che sia la quantità degli adipociti che la distribuzione della massa lipidica corporea sono determinati geneticamente. Ciò è supportato dal fatto che il numero delle cellule adipose presenti nell'adulto è irreversibile e quindi non può essere modificato neanche con il più rigido trattamento dietetico. Un'ipotesi plausibile è che l'influenza o la predisposizione genetica possano essere attenuate o esacerbate dalla componente ambientale con conseguente sviluppo di un fenotipo che caratterizza la distribuzione del grasso corporeo. Nessun individuo, salvo malattie genetiche specifiche, è destinato al sovrappeso, ma esiste una predisposizione genetica all'incremento ponderale favorita dai fattori ambientali. Le interazioni genotipo-ambiente sorgono quando c'è una risposta, modulata dal genotipo specifico dell'individuo, tra un determinato fenotipo (es. massa grassa) e le variazioni ambientali (es. intervento nutrizionale). Ci sono due effetti di questa interazione: primo, si potrebbe favorire un aumento del peso corporeo in risposta a fattori di rischio ambientali, ad esempio in seguito a una dieta ad alto contenuto calorico oppure con uno stile di vita sedentario; secondo, in base alla suscettibilità individuale potrebbero insorgere più facilmente le malattie correlate all'obesità o la risposta a un determinato trattamento terapeutico. Pertanto, risulta essenziale definire i fenotipi dell'obesità al fine di identificare gli individui a elevato rischio o resistenti alla terapia.

Fattori alimentari

L'iperalimentazione, ossia l'eccessivo introito calorico rispetto alle necessità energetiche giornaliere, costituisce la causa principale ed essenziale per lo sviluppo dell'obesità. L'individuo obeso assume una maggiore quantità di cibo in un tempo solitamente inferiore rispetto agli individui non obesi. La maggiore palatabilità degli alimenti ad alta densità energetica e la maggiore disponibilità di alimenti ad alto contenuto lipidico e glucidico hanno un ruolo determinante nell'insorgenza di questa condizione. Nondimeno, la continua e incalzante pubblicità di alimenti ipercalorici, così come l'azione di fattori sociali (basso ceto sociale), culturali (bassa scolarizzazione) e psicologici (scarsa autostima) contribuiscono all'incremento ponderale. L'influenza della dieta non dipende solo dalla quantità di calorie introdotte ma anche dal tipo di alimenti con cui le calorie vengono introdotte. Una corretta alimentazione è sicuramente la condizione necessaria, ma non sempre sufficiente, per mantenere il peso ideale e prevenire l'obesità.

L'importanza dei suddetti fattori nell'eziopatogenesi dell'obesità è dimostrata dagli studi condotti sulle popolazioni emigrate. Ad esempio, i Giapponesi emigrati in California hanno una tendenza a divenire obesi 2-3 volte superiore ai connazionali in Giappone (1).

Meccanismi fisiologici nel controllo della fame e sazietà

Negli ultimi anni la ricerca clinica ha dimostrato l'esistenza di correlazioni molto complesse fra il Sistema Nervoso Centrale (SNC), dove ipotalamo e tronco encefalico presiedono i segnali di fame e sazietà, e sostanze prodotte da altri organi e tessuti.

Il SNC riceve infatti segnali ormonali, nervosi e metabolici riguardanti lo stato energetico del corpo e, sulla base di tali segnali, attua una strategia di risparmio energetico e di ricerca di nuove fonti energetiche (nutrienti). La ricerca di cibo avviene attraverso la modulazione dei due comportamenti alimentari di base: la fame e la sazietà. Essendo

coinvolta l'assunzione di alimenti è logico che la sua regolazione si giovi dello stretto rapporto tra il SNC e l'apparato gastroenterico.

Fame e sazietà

La regolazione della fame (lo stimolo interno che spinge una persona a cercare, selezionare e consumare il cibo) e dei comportamenti connessi avviene mediante due fattori, definiti in inglese con due termini diversi, anche se da noi tradotti indifferentemente come sazietà: *satiation* (che spinge la persona a concludere il pasto) e *satiety* (che controlla l'intervallo tra un pasto e l'altro).

Satiation determina quindi la quantità di cibo ingerito a pasto e si caratterizza per la sensazione di pienezza di stomaco e senso di fame che si riduce.

Satiety regola la distanza tra i pasti controllando la reinsorgenza di fame e si accompagna a senso di benessere in generale. Il venir meno della *satiety* dipende sia da fattori interni che da fattori esterni (culturali, ambientali). Dato che la quantità di cibo introdotta ai vari pasti non è direttamente proporzionale all'intervallo di tempo intercorrente tra un pasto e l'altro, aumentare la distanza tra i pasti si traduce in buona sostanza in un minor introito calorico nel lungo termine.

La ricerca farmacologica sta esplorando entrambi i meccanismi della sazietà, ma ha constatato che il più rilevante nel controllo a lungo termine del comportamento alimentare è quello della *satiety* (2, 3).

Regolatori centrali e periferici

Neuropeptidi, citochine, nutrienti e neurotrasmettitori provenienti dall'organo adiposo bianco, dall'intestino, dallo stomaco e dal SNC vengono elaborati a livello ipotalamico e quindi integrati a livello corticale per tradursi in segnali che inducono comportamenti di fame o di sazietà. Nell'ipotalamo sono presenti infatti i centri della fame e della sazietà che si integrano con altri nuclei dello stesso ipotalamo e con altre strutture nervose collegate: ipofisi (interazioni ormonali), corteccia e sistema limbico (interazioni con le emozioni, l'apprendimento e la memoria) e ricevono i segnali dal resto dell'organismo per via ematica e nervosa (centri del tronco cerebrale e nervo vago).

I mediatori che stimolano la sazietà agiscono attraverso i neuroni POMC (Pro-Opioid-Melanocortin) e CART (Cocaine-Amphetamine-Regulated-Transcript) liberando l' α -MSH che attiva il CRH (Corticotropin-Releasing-Hormone: senso di benessere) e il TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormone: utilizzo energetico), mentre lo stimolo della fame è mediato dai neuroni AgRP (Agouti-Related-Protein) e dal neuropeptide Y (NPY) che, anche attraverso i recettori Y1 e Y5, attivano l' MCH (Melanin-Concentrating-Hormone) e l'orexina.

Uno schema semplificato, e riportato a titolo di esempio della complessità in gioco, è quello rappresentato nella figura 1 (4).

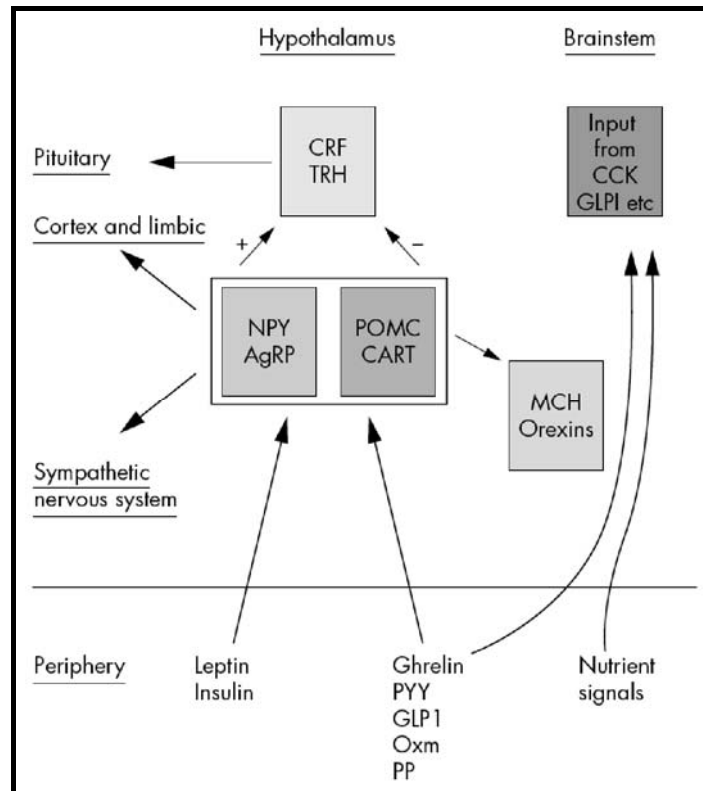


Fig. 1. Rappresentazione schematica dell'azione dei mediatori periferici sul SNC.

Come si vede nello schema, esistono molteplici mediatori periferici, provenienti prevalentemente dal sistema gastrointestinale, di cui citiamo solo i principali:

La *grelina* è un ormone prodotto dalle cellule P/D1 giacenti sul fondo dello stomaco umano che stimola l'appetito. I livelli di grelina si incrementano prima dei pasti e decrementano circa un'ora dopo. I suoi antagonisti potrebbero essere utili nel trattamento dell'obesità.

La *colecistochinina* (CCK) è prodotta nell'intestino prossimale sotto stimolo lipidico e proteico, induce *satiation*.

Il *peptide-tirosina-tirosina* (PYY), l'*oxintomodulina* (OXM) e il *peptide-glucagone-simile-1* (GLP-1) sono prodotti nell'intestino distale in proporzione alle calorie del pasto, inducono *satiation*.

Il *polipeptide insulino-tropico glucosio dipendente* (GIP) è prodotto nell'intestino prossimale, coadiuva il GLP-1 nel regolare il metabolismo glucidico senza avere effetti sazianti; l'*apolipoproteina A-IV* (APO AIV) è secreta dagli enterociti in risposta ai grassi assorbiti, serve a formare i chilomicroni e ha, a livello ipotalamico, un effetto sia di *satiation* sia di *satiety*.

Il *polipeptide pancreatico* (PP) è secreto dalle isole pancreatiche del Langerhans, rilascia la cistifellea e induce sazietà.

L'*amilina* è secreta dal pancreas con l'insulina, ha effetto *satiation* e agisce sul metabolismo glucidico.

La *leptina* è prodotta dall'organo adiposo, aumenta dopo il pasto, con effetto *satiety*, e si riduce nel digiuno prolungato, aumenta la spesa energetica, favorendo la riduzione del peso corporeo e della massa grassa.

La quantità di leptina prodotta è proporzionale alla massa grassa presente nell'organismo, maggiore negli obesi, minore nelle persone magre. Queste ultime sono però più sensibili

all'azione dell'ormone. Nelle persone obese infatti i recettori ipotalamici, pur non riuscendo a recepire il messaggio di astinenza del cibo dato dagli alti livelli di leptina, sono comunque sensibili al calo della concentrazione dell'ormone. Per questo motivo quando un obeso ingrassa lo stimolo della leptina viene "ignorato" e con esso anche la sua azione anoressigena; al contrario, quando un obeso tenta di dimagrire l'ipotalamo recepisce la diminuzione di leptina e spinge l'individuo alla ricerca del cibo.

Esistono dei mediatori, collettivamente chiamati *N-acil-etanolamidi*, la cui produzione è regolata dall'introduzione o dall'assenza di cibo nell'intestino e che si formano negli enterociti a partire da un acido grasso alimentare o di membrana (fonte dell'acile) e la fosfatidiletanolamina (fonte di etanolamina). Svolgono diversi ruoli, anche antagonisti tra loro: l'anandamide o N-arachidonoil-etanolamina agisce sui recettori cannabinoidi ed è un mediatore della fame, la *N-oleil-etanolamina* (NOE) ha effetto saziante, la N-palmitoil-etanolamina, ha effetto antinfiammatorio.

N-OLEIL-FOSFATIDILETANOLAMINA E EPIGALLOLOCATECHINGALLATO NELLA TERAPIA DEL SOPRAPPESO.

N-oleil-fosfatidiletanolamina, NOPE

La NOPE è un fosfolipide presente in molti cibi d'origine animale e vegetale (5), particolarmente abbondante nella soia, nelle uova e nel cioccolato (6-7).

A livello intestinale la NOPE, assunta con gli alimenti o sintetizzata dallo stimolo del pasto, è idrolizzata, dalle fosfolipasi D delle membrane cellulari, a N-oleil-etanolamide (NOE) ed acido fosfatidico (PA). Il PA così ottenuto è utilizzato per la produzione di nuovi fosfolipidi che contribuiscono al mantenimento del corretto grado di fluidità delle membrane, quali il fosfatidilinositolo ed il fosfatidilglicerolo. La NOE, invece, ha recentemente suscitato grande interesse perché in grado di contrastare l'effetto dell'anandamide (N-arachidonil-etanolamina), un agonista dei recettori cannabinoidi. Da tempo è noto che l'attivazione di questi recettori comporta un aumento dell'appetito e, di conseguenza, un aumento dell'assunzione di cibo. Recentemente è stato dimostrato nei ratti che la somministrazione di NOPE, promuovendo l'attivazione dei recettori nucleari PPAR α (8) e del recettore GPR119 (9), è in grado di ridurre l'assunzione di cibo e di favorire il calo ponderale negli animali obesi ed in sovrappeso.

La sintesi di NOPE, nell'epitelio della mucosa del primo tratto intestinale (duodeno e digiuno), aumenta notevolmente in seguito all'assunzione di cibo, in particolare di acido oleico, e viene prontamente idrolizzata da una specifica fosfolipasi D (NAPE-PLD) a livello delle membrane cellulari, a formare N-oleil-etanolamina, NOE (sinonimo oleiletanolamide, OEA) e acido fosfatidico (PA). L'acido fosfatidico è poi utilizzato per la produzione di nuovi fosfolipidi di membrana che contribuiscono al corretto mantenimento del grado di fluidità della membrana stessa.

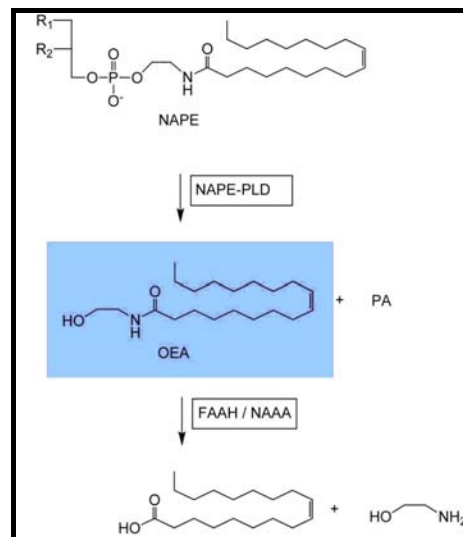


Fig. 2. Produzione di OEA e AP a partire da NAPE per azione delle fosfolipasi D enteriche.

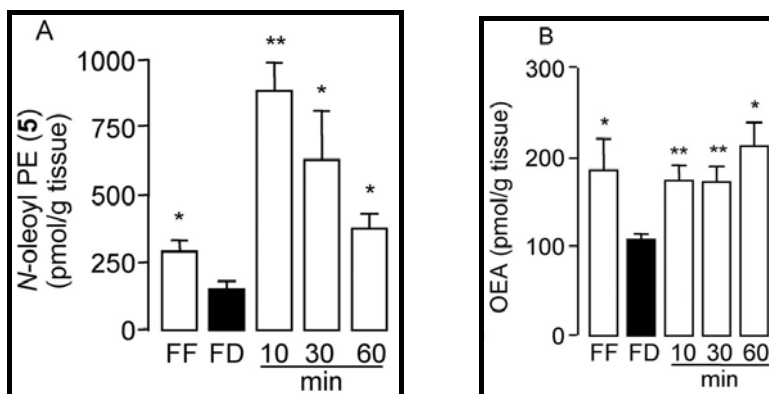


Fig. 3. FF (free-feeding, alimentazione libera), FD (food-deprivation and refeeding, digiuno e rialimentazione) nello stesso gruppo di animali. A) livelli di NOPE nel tessuto intestinale 10, 30, 60 minuti dopo il pasto; B) livelli di OEA nel tessuto intestinale 10, 30, 60 minuti dopo il pasto.

A seguito del pasto quindi, si ha un aumento della produzione intestinale della NOE. Tale aumento è specifico dell'intestino, mentre negli altri tessuti o nel plasma la concentrazione di NOE è regolata in modo differente e risponde a stimoli diversi.

Da notare che un composto analogo, l'endocannabinoide anandamide, regola i suoi livelli nella mucosa in modo speculare alla NOE e presenta un'attività contraria, oressizzante.

La NOE intestinale viene poi catabolizzata e inattivata da parte di alcuni enzimi specifici (FAAH/NAAA) a formare acido oleico ed etanolamina. L'attività di questi enzimi è sempre regolata dall'assunzione di cibo.

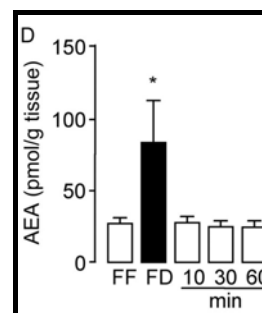


Fig. 4. Livelli di anandamide, AEA, nel tessuto intestinale dello stesso gruppo di animali 10, 30, 60 minuti dopo il pasto.

In seguito alla produzione locale di NOE o alla sua somministrazione esogena, le cellule intestinali attivano i recettori nucleari PPAR- α e, con una serie di meccanismi non ancora

chiariti, veicolano il segnale di sazietà dalla periferia al centro dell'appetito nel sistema nervoso centrale, probabilmente attraverso le fibre del nervo vago. In questo modo la NOE è in grado di ridurre l'assunzione di cibo e di favorire il calo ponderale.

Sono stati identificati 3 tipi di recettori PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor): alfa, gamma e beta/delta. Devono il loro nome al fatto che stimolano la formazione dei perossisomi, organelli cellulari che partecipano al metabolismo di acidi grassi a catena molto lunga (ricchi nelle cellule nervose), mielina, perossidi tossici, acidi biliari e alcool.

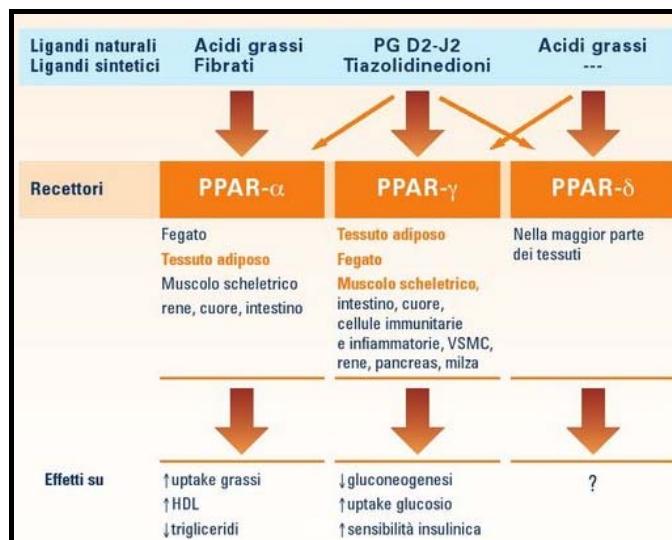


Fig. 5. Schematizzazione dell'azione dei recettori PPAR.

I PPAR appartengono alla famiglia dei recettori nucleari, quindi svolgono il ruolo di attivare/inibire l'espressione di altri geni (sintesi di proteine), modulando così l'attività della cellula.

I PPAR- γ stimolano la produzione di adiponectina che è un peptide ad azione insulino-sensibilizzante.

I PPAR- α sono presenti in fegato, rene, cuore e muscolo, ma soprattutto negli adipociti (circa il 90%), dove modulano la differenziazione da pre- ad adipocita e l'attività lipolitica con riduzione del rilascio di acidi grassi semplici.

Alcuni dati sull'uomo dimostrano l'esistenza di una relazione inversamente proporzionale fra NOE ematica e BMI, così come di ridotti livelli di NOE in soggetti diabetici e nelle donne in menopausa. Queste osservazioni giustificano il razionale per un uso della NOPE come integratore.

Nel 2001 venne pubblicato su *Nature* il primo lavoro, di Rodriguez De Fonseca et al. (26), sull'effetto anoressizzante della NOE (OEA, oleiletanolamide) dove veniva dimostrato che la somministrazione intraperitoneale di NOE nei topi provocava una significativa riduzione dell'introito calorico accompagnata da riduzione del peso corporeo e che questo effetto era dovuto a uno stimolo periferico; somministrazioni di NOE direttamente nei ventricoli cerebrali non avevano modificato il comportamento alimentare degli animali. Il tempo fra un pasto e l'altro aumentava all'aumentare della dose di NOE somministrata indicando l'azione periferica di questo lipide sul senso di sazietà.

Negli anni seguenti diversi autori hanno cercato di spiegare quali fossero i meccanismi molecolari con i quali questo mediatore lipidico potesse agire con effetti anoressizzanti.

Nel 2004 intanto, venne pubblicato su *Journal of Lipid Research*, un altro lavoro dal titolo "Food intake is inhibited by oral oleoylethanolamide", di Nielsen et al.(24), nel quale si dimostrava che l'efficacia della NOE era strettamente legata alla sua azione intestinale e

che poteva essere tranquillamente somministrata per via orale, figura 6. Lo studio dimostrava anche che la maggior parte della NOE veniva catabolizzata estensivamente nella mucosa intestinale (restava lo 0,5% della NOE somministrata, dopo 90 minuti), ma nonostante questo la concentrazione di NOE intatta all'interno della mucosa, dopo assunzione di dose doppia rispetto alla via intraperitoneale, era 11 volte superiore ai livelli fisiologici, giustificando così la sua efficacia sul senso di sazietà anche in somministrazione *per os* come un integratore.

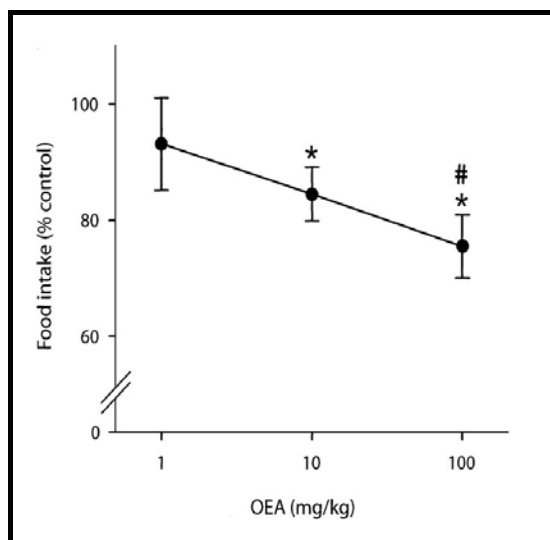


Fig. 6. Variazione dell'introito calorico in funzione di dosi crescenti di OEA.

Nel 2004 venne pubblicato su The Journal of Biological Chemistry un articolo dal titolo "Oleoyletanolamide (OAE = NOE) stimulates lipolysis by activating the nuclear receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR- α)" (16).

Gli autori di questo articolo sono riusciti a dimostrare, nel ratto, che grazie all'elevata affinità della NOE per i recettori PPAR- α che, come abbiamo già detto, svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo lipidico, fra i meccanismi che portano, *in vivo*, a una riduzione di peso, c'è anche un aumento del catabolismo lipidico con riduzione di trigliceridi nella massa grassa e nel fegato.

La figura 7 rappresenta la curva dei livelli plasmatici di acidi grassi non esterificati (NEFA) in funzione della dose di NOE somministrata e i corrispondenti livelli di trigliceridi (triacilglicerolo, TAG) nel tessuto adiposo, nel fegato e nel muscolo. Il consumo di trigliceridi a livello epatico indica che i trigliceridi "mobilizzati" dall'azione della NOE, sono utilizzati per produrre energia.

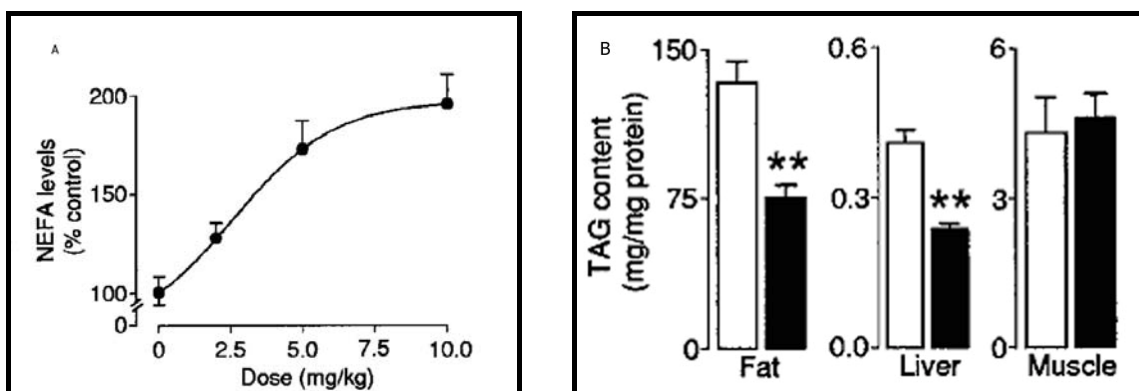


Fig. 7. A: variazione % dei NEFA rispetto ai controlli in funzione delle dosi di OEA somministrate. B: Variazione del contenuto di TAG rispettivamente nel tessuto adiposo, nel fegato e nel muscolo dopo somministrazione di OEA.

Un lavoro del 2007, pubblicato sul *British Journal of Pharmacology* (9), ha dimostrato che la NOE è anche in grado di stimolare (svolgere una funzione agonista) i recettori GPR119, *G-Protein-coupled Receptor 119*.

I recettori GPR119 appartengono a una grande famiglia di recettori presenti sulla membrana cellulare, capaci di trasmettere il segnale all'interno della cellula, attivandola. Sono espressi prevalentemente a livello del pancreas (cellule beta, secernenti insulina), del fegato e lungo il tratto gastrointestinale, in particolare nel duodeno e nel digiuno (cellule endocrine, secernenti i peptidi glucoregolatori, GLP1 e GIP) (22, 23).

L'identificazione della NOE come ligando endogeno dei recettori GPR119 ha suscitato particolare interesse per i molteplici effetti farmacologici di questa molecola.

Il ruolo della NOE su questi recettori non è ancora del tutto chiaro: la NOE agisce direttamente sul controllo glicemico stimolando i recettori GPR119 che a loro volta aumentano la produzione di GLP1 con conseguente modulazione della secrezione pancreatica di insulina, protezione delle cellule beta, minore produzione di glucagone e perfino senso di sazietà: in sostanza un notevole miglioramento della tolleranza glucidica.

È interessante osservare come il ruolo del GLP1 sia sempre più rilevante nella ricerca farmacologica attuale in campo diabetologico, perché si è visto come una sua maggiore attività, dovuta ad analoghi del GLP1 come Liraglutide ed Exenatide (Byetta) o inibitori della sua degradazione come Vildagliptin (Galvus), aiuti a controllare il diabete. Inoltre se ne incomincia a studiare la possibile efficacia come cardioprotettivo.

Questo meccanismo d'azione dà origine a una serie di eventi paralleli che agiscono indirettamente sull'introito calorico e sul peso corporeo. Non è comunque da escludere che la NOE possa avere anche un'azione diretta sulla sazietà e sul peso dovuto alla stimolazione intestinale dei recettori GPR119 (9).

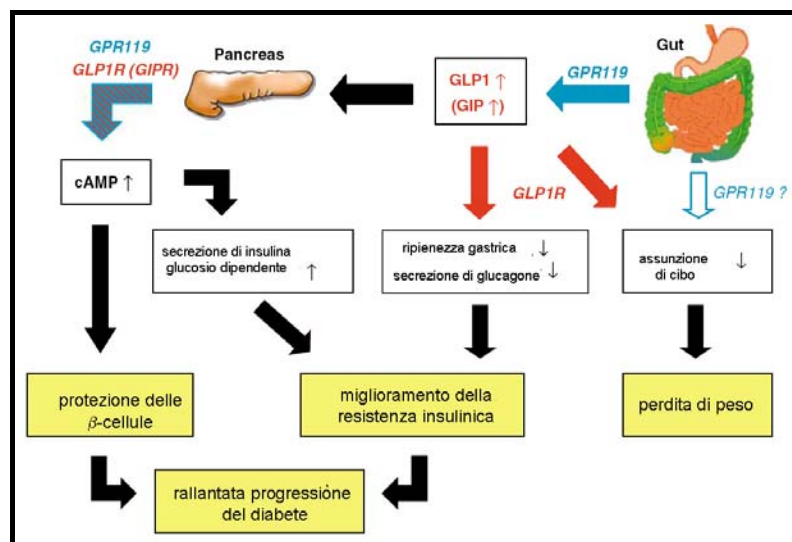


Fig. 8. Schematizzazione del possibile meccanismo d'azione della NOE sui recettori GPR119.

Un altro meccanismo regolatorio indotto dalla NOE, osservato nel 2006 da Yang *et al.* (21), riguarda la capacità della NOE, mediata attraverso l'attivazione dei recettori PPAR- α , di incrementare l'attività di una proteina di membrana, Fatty Acid Translocase (FAT/CD36), molto importante per l'assorbimento degli acidi grassi a lunga catena. Questo aumento avviene innanzitutto a livello intestinale, dove svolge un ruolo di amplificazione del segnale in quanto stimola direttamente la sintesi di NOPE prima e di NOE poi, ma anche negli adipociti, permettendo così un migliore utilizzo degli acidi grassi circolanti da parte del tessuto adiposo. Come si può osservare nella figura 9, dopo un pasto i grassi sono

assorbiti e inseriti nei chilomicroni mediante i quali raggiungono i tessuti periferici, in particolare gli adipociti, dove vengono assorbiti e utilizzati a scopo energetico. In questo modo, più che modificare il profilo lipidico a digiuno, la NOE permette di controllare meglio la lipemia post-prandiale, alterata nei soggetti diabetici.

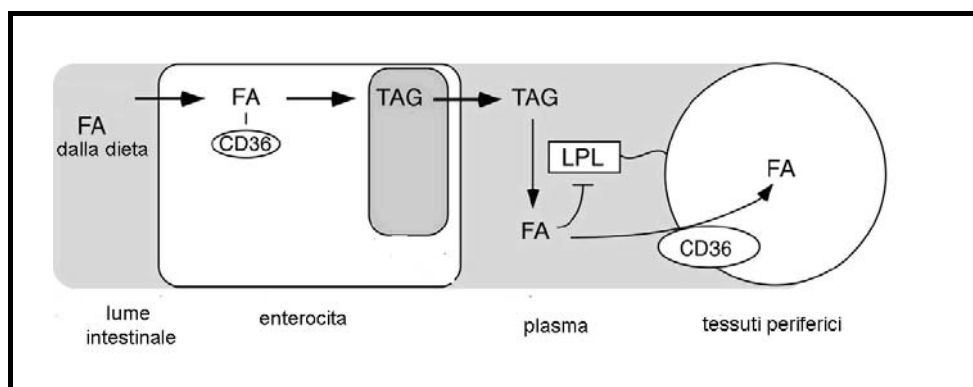


Fig. 9. Ruolo del FAT/CD36 sul metabolismo degli acidi grassi a lunga catena.

Epigallocatechingallato, EGCG

Gli estratti di catechine da the verde, dei quali è ben nota l'attività antiossidante, si sono dimostrati in grado di ridurre gli eccessi di colesterolo nel sangue, di contribuire al controllo dell'omeostasi ponderale e di incrementare l'ossidazione dei grassi e la termogenesi, sia nell'animale sia nell'uomo.

Tra le catechine di the verde testate, quella più efficace è l'epigallocatechingallato (EGCG) (10).

L'EGCG somministrato per os si è dimostrato in grado di diminuire, nei ratti, il consumo di cibo del 15% e di ridurre del 5% il peso corporeo iniziale (15).

Questa capacità di ridurre l'assunzione di cibo è di particolare interesse nel trattamento di pazienti in sovrappeso. Si noti che le stesse dosi d'EGCG iniettate nel peritoneo riducono il consumo di cibo del 50%.

Questa evidenza conferma che l'EGCG, così come molti altri bioflavonoidi, ha una ridotta biodisponibilità se somministrato per via orale.

I possibili meccanismi molecolari coinvolti nell'azione di controllo esercitata dall'EGCG nei confronti del metabolismo lipidico e dell'omeostasi ponderale sono molteplici: numerose ricerche (11-14) hanno, infatti, dimostrato che l'EGCG è in grado di ridurre la sintesi e l'accumulo di trigliceridi dei pre-adipociti in coltura, di rallentare la differenziazione dei pre-adipociti a adipociti, di inibire l'acetil-CoA carbossilasi, che è l'enzima limitante la biosintesi degli acidi grassi, di diminuire i livelli ematici di glucosio e colesterolo LDL e di aumentare i livelli di colesterolo HDL, di aumentare la termogenesi, di aumentare il senso di sazietà e diminuire, di conseguenza, l'introito di cibo. Come già ricordato, l'EGCG, così come le altre catechine, è poco disponibile "in vivo" se assunto per via orale. La biodisponibilità delle catechine può essere aumentata somministrando le stesse in forma di fitocomplessi fosfolipidici di tipo liposomale.

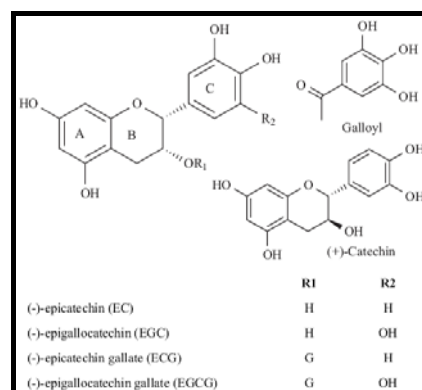


Fig. 10. Principali catechine del tè verde

Fra le funzioni dell'EGCG non va inoltre dimenticata la potente azione antiossidante: insieme all'acido fosfatidico, liberatosi dalla NOPE per azione delle fosfolipasi D intestinali, e in grado di legare i metalli bivalenti, l'EGCG riduce i danni dovuti ad un aumento patologico di radicali dannosi, normalmente elevati sia nei soggetti obesi che nei soggetti con Sindrome Metabolica. Il ripristino dell'equilibrio fra radicali liberi ed antiossidanti consente il recupero della fluidità di membrana con un miglioramento della resistenza insulinica oltre a un miglioramento dei parametri lipidici.

Aumento del metabolismo energetico e del catabolismo lipidico

Diversi studi sull'animale e sull'uomo hanno dimostrato che l'EGCG è efficace nel controllo e nel mantenimento del peso. I meccanismi con cui questa catechina del tè verde agisce sul metabolismo energetico sono ancora incerti.

Un lavoro del 2005 pubblicato sull'International Journal of Obesity, "Epigallocatechingallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation", ipotizza, a partire dai dati sperimentali ottenuti su topi, un coinvolgimento delle UCP2 e UCP3 (15).

Le diverse isoforme (UCP1, 2 e 3) sono differenzialmente distribuite nei vari tessuti. Le UCP2 e le UCP3 sono presenti nel fegato e nel muscolo e sono coinvolte nel metabolismo lipidico, mentre la UCP1 è espressa quasi esclusivamente nel tessuto adiposo bruno.

Gli autori hanno innanzitutto dimostrato che somministrazioni di EGCG pari allo 0,5-1% in aggiunta a una dieta standard, in topi suscettibili all'obesità, sono necessarie e sufficienti a controllare l'incremento di peso e l'accumulo di massa grassa, senza alterazioni della massa magra.

Il dato è riportato in figura 11 dove □ = controlli, ○ = supplementazione con 0,5% di EGCG, ● = supplementazione con 1% di EGCG.

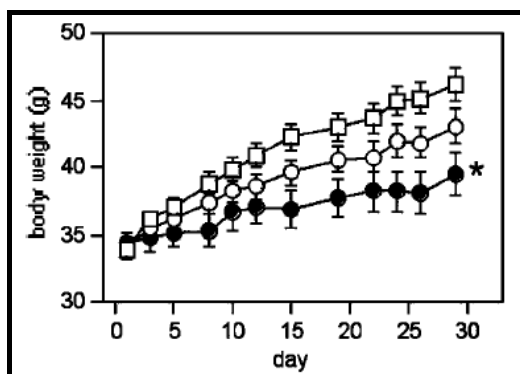


Fig. 11. Variazioni di peso nei 30 giorni di trattamento nei tre gruppi

Sulla base delle misurazioni delle UCP a livello epatico, muscolare e della massa grassa ipotizzano che l'aumento del consumo energetico, registrato negli animali alimentati con EGCG, sia dovuto all'attivazione a livello epatico delle UCP2 e UCP3 con conseguente aumento del consumo di lipidi. Sembra poco rilevante il ruolo del tessuto adiposo bruno nel controllo del peso poiché nel lavoro in oggetto non si sono registrati aumenti significativi della UCP1 (specifico del tessuto adiposo bruno).

Gli autori concludono ipotizzando diversi meccanismi d'azione dell'EGCG fra cui sicuramente l'azione favorevole sul bilancio energetico e il substrato di ossidazione, i lipidi, oltre a una probabile riduzione dell'introito calorico.

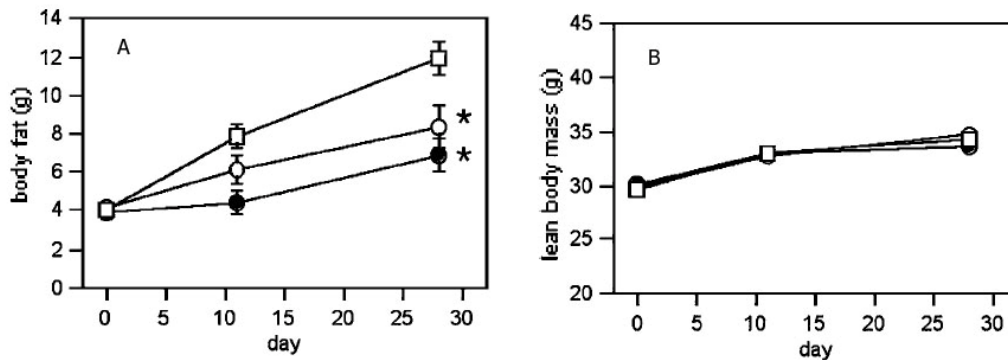


Fig. 12. A Variazione di grasso corporeo in g e B di massa magra nei tre gruppi trattati durante il periodo di studio

Effetto ipoglicemizzante e aumento del catabolismo lipidico

Diversi studi sperimentali hanno dimostrato come l'uso regolare di estratti del tè verde sia in grado di migliorare le prestazioni fisiche, di controllare la glicemia, di aumentare l'ossidazione dei lipidi e di aumentare il senso di sazietà.

Uno studio pubblicato nel 2008, su *The American Journal of Clinical Nutrition*, ha inoltre dimostrato come durante l'esercizio fisico in soggetti giovani, sani, l'integrazione con EGCG aumenti l'ossidazione lipidica e la sensibilità periferica all'insulina (14).

Nella figura 13 si vede come nei soggetti trattati con catechine del tè (○) rispetto al gruppo placebo (●) ci sia stato un significativo aumento del catabolismo lipidico.

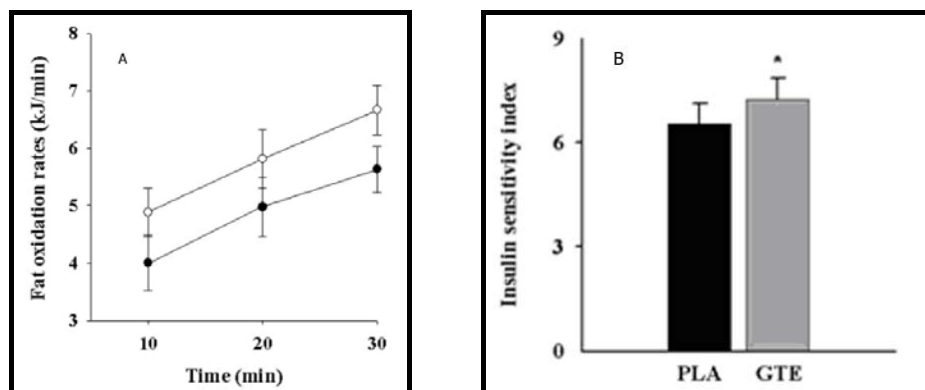


Fig. 13. A Tasso di ossidazione lipidica, B Indice di sensibilità insulinica nei due gruppi.

Il miglioramento dell'indice di sensibilità insulinica nei soggetti trattati con catechine del tè (GTE) rispetto al gruppo placebo (PLA) conferma l'aumentato consumo dei grassi per il metabolismo energetico.

Questi risultati sono dovuti ragionevolmente a diversi meccanismi fra i quali:

- una riduzione della gluconeogenesi epatica, mediante l'attivazione della AMP-activated protein Kinase (AMPK),
- un controllo della secrezione insulinica, mediante l'inibizione della Glutamate DeHydrogenase (GDH) a livello pancreatico,
- una riduzione della degradazione periferica della noradrenalina, mediante l'inibizione della Catechol-O-MethylTransferase (COMT), che promuove la conversione dei depositi energetici (glicogeno e grasso) in combustibili prontamente disponibili (glucosio e acidi grassi liberi).

Azione sull'integrità CV

Altri studi sperimentali, sia *in vitro* che in volontari sani, hanno dimostrato che la somministrazione di EGCG o di catechine del tè verde è capace di migliorare la funzionalità vasale attraverso l'aumento o il ripristino della produzione endoteliale di ossido nitrico (NO), ridotta in alcune situazioni patologiche a carico del sistema cardiovascolare.

Altri studi hanno poi evidenziato anche un potente effetto diretto dell'EGCG sul controllo dell'ossidazione delle LDL e della successiva sequenza di eventi che porta alla formazione della placca aterosclerotica. Questi meccanismi sono considerati oggi dei componenti fondamentali che accompagnano la progressione del processo aterosclerotico, quella che attualmente viene definita il *continuum cardiovascolare*.

Altre attività dell'EGCG

In letteratura sono riportate numerose altre attività per l'EGCG; non ci occuperemo però di queste perché non sempre sono documentate *in vivo* nell'uomo o perché gli effetti sono stati dimostrati con dosi o con modalità differenti di somministrazione di quelle studiate con l'integratore a base di NOPE ed EGCG.

Vale comunque la pena ricordare, l'azione ipolipemizzante dell'EGCG dovuta a diversi meccanismi d'azione:

- azione 'precipitante' le micelle di grasso necessarie per la digestione. In realtà la presenza di EGCG rende più difficile la dispersione delle micelle di grasso a livello intestinale e al contrario ne favorisce la coesione, ritardando così l'azione delle lipasi intestinali e quindi limitando l'assorbimento dei lipidi;
- inibizione della fosfolipasi A₂ pancreatica (PLA₂).

Quest'ultimo effetto è stato sfruttato per formulare l'integratore: l'EGCG protegge la NOPE dall'azione delle lipasi pancreatiche consentendole di arrivare alle cellule intestinali ed essere trasformata in NOE. Nel contempo, l'associazione NOPE-EGCG aumenta anche la biodisponibilità dell'EGCG migliorandone l'assorbimento intestinale altrimenti modesto.

	NOE	EGCG
	MECCANISMO	MECCANISMO
Aumento del senso di sazietà	attivazione recettori PPAR- α intestinali	aumento termogenesi
Aumento del catabolismo lipidico	attivazione recettori PPAR- α adiposi attivazione FAT/CD36 intestinale e adiposa	attivazione UCP2 e UCP3 epatiche
Aumento del controllo glicemico	attivazione recettori GPR119	aumento sensibilità insulinica
Aumento dell'integrità vasale		aumento liberazione endoteliale di NO (ossido nitrico) riduzione ossidazione LDL

Tabella 2. Meccanismi d'azione di NOPE ed EGCG.

EGCG E NOPE NEL CONTROLLO DEL SENSO DI SAZIETÀ: RISULTATI CLINICI (27).

Sulla base delle più recenti evidenze sull'effetto saziante di OEA (17, 20) è stato condotto uno studio clinico che ha avuto come obiettivo principale quello di valutare l'adesione a una dieta ipocalorica personalizzata e bilanciata (mediante la valutazione del numero di soggetti usciti dallo studio in quanto non in grado di seguire la dieta) di soggetti sovrappeso e obesi (BMI tra 25 e 35).

I pazienti arruolati sono stati suddivisi in due gruppi: il primo sottoposto a dieta ipocalorica personalizzata bilanciata per 60 giorni associata all'assunzione orale di un integratore alimentare a base di EGCG e NOPE; il secondo gruppo sottoposto a dieta ipocalorica bilanciata associata all'assunzione di placebo.

Gli obiettivi secondari sono stati quelli di valutare: gli effetti sulla composizione corporea, il senso di sazietà mediante il test di Haber, eventuali variazioni del tono dell'umore mediante somministrazione del questionario Beck Depression Inventory, la presenza di alterato rapporto col cibo mediante il Binge Eating Scale e gli effetti metabolici relativi all'assetto glicolipidico.

Il primo dato significativo è la dimostrazione del pieno raggiungimento dell'obiettivo primario. Il numero di pazienti che hanno abbandonato lo studio nel gruppo trattato con l'integratore è stato significativamente inferiore rispetto al numero di pazienti che ha assunto il placebo.

	pazienti iniziali	drop-out	Tasso di compliance
EGCG/NOPE	71	4	94%
placebo	67	18	73%

Tab. 3. Percentuale di adesione al trattamento: 21% di differenza nei due gruppi ($p < 0,001$).

Infatti, dei 138 pazienti valutati al tempo 0, 116 hanno completato lo studio, 49 nel gruppo che ha assunto placebo e 67 nel gruppo che ha assunto l'integratore.

Fra gli obiettivi secondari, è stata osservata una riduzione del peso significativamente maggiore nel gruppo NOPE-EGCG rispetto al placebo ($p < 0,01$) tab. 4.

	peso (kg)	p
EGCG/NOPE	-3,1	0,01
Placebo	-1,87	

Tab. 4. Variazione di peso nei due gruppi rispetto al basale.

Infatti un calcolo di tipo *intention-to-treat*, che tiene conto dei drop-out il cui peso si è considerato invariato, ha indicato chiaramente una diversa risposta nei due gruppi di trattamento, indipendentemente dalla dieta e dalla breve durata dello studio.

È stato anche osservato un significativo aumento del senso di sazietà, valutato tramite test di Haber esclusivamente nel gruppo trattato con l'integratore.

Per quanto riguarda i test psicodinamici, è risultato statisticamente significativo il miglioramento del tono dell'umore solamente nel gruppo trattato con il fitocomplesso NOPE-EGCG. Anche per quel che riguarda il rapporto con il cibo, è stata dimostrata una

diminuzione della propensione agli episodi di *binge eating* esclusivamente nel gruppo di soggetti trattati con l'integratore.

	BDI	Test di Haber	BES
EGCG/NOPE	-4,21	1,42	-6,41*
Placebo	-1,36	0,63	-1,24

Tab. 5. BDI, indicatore di depressione ($p < 0,005$); BES, indicatore di abbuffate compulsive ($p < 0,0001$); i dati sono espressi come differenza media rispetto al basale (BDI e BES); Haber test: sazietà media nei due mesi di studio ($p < 0,05$).

Questi risultati evidenziano la presenza, nei pazienti trattati con il fitocomplesso EGCG-NOPE, di un benessere psicologico migliore che ha permesso di determinare un'ottimale adesione alla dieta ipocalorica.

Un altro dato particolarmente interessante è quello ottenuto sui parametri glucidici: i soggetti trattati con l'integratore a base di EGCG-NOPE hanno migliorato sensibilmente l'assetto glucidico sia rispetto al basale sia rispetto al gruppo placebo. Il miglioramento di insulinemia, test di HOMA e punteggio QUICKI, non può essere attribuito al solo calo ponderale ma è evidentemente dovuto, almeno in parte, all'azione diretta dell'OEA sui GPR119 e sui PPAR- α .

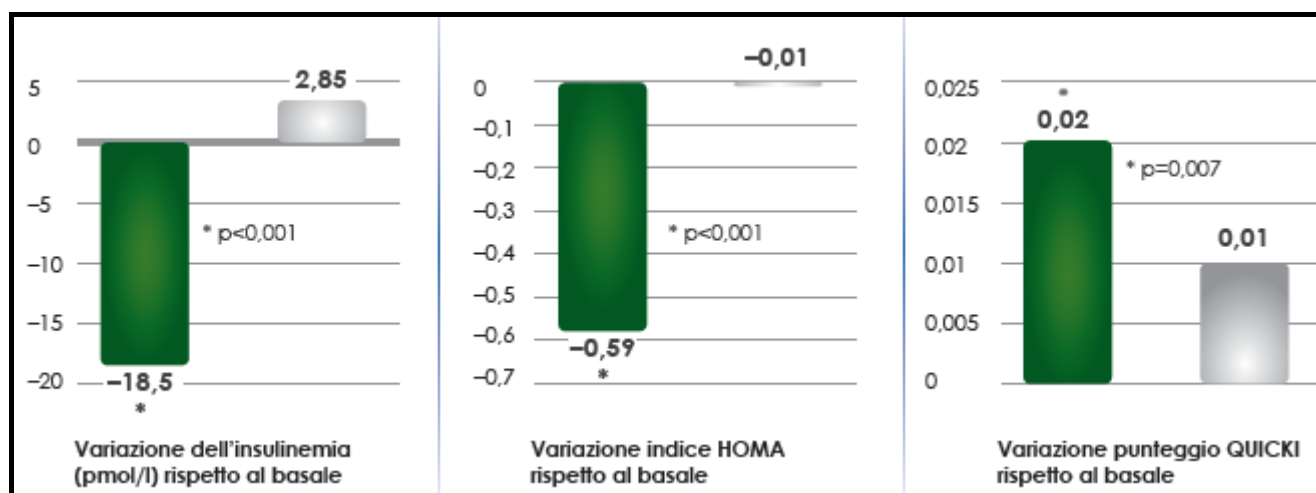


Fig. 14. Variazioni dei parametri glicemici nei due gruppi di trattamento.

Durante il periodo di trattamento non sono stati segnalati effetti collaterali.

In conclusione, l'utilizzo del fitocomplesso NOPE-EGCG si prospetta come un approccio terapeutico interessante per il suo ampio spettro di attività, non soltanto sui parametri soggettivi di percezione della sazietà, ma anche sugli indici metabolici alterati che spesso accompagnano sovrappeso e obesità.

BIBLIOGRAFIA

1. 2° Rapporto sull'obesità in Italia, 2000 Franco Angeli
2. **Wynne C, et al.** The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2576–2582, 2004
3. **De Graaf C, et al.** Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 946–61
4. **Druce M, et al.** The regulation of appetite. *Arch Dis Child* 2006;91:183–187
5. **Schmid H.H. et al.** N-acylated glycerophospholipids and their derivatives. *Prog Lipid Res.* 1990; 29(1): 1-43
6. **Chapman K.D. et al.** N-acylphosphatidylethanolamine synthesis in plants: occurrence, molecular composition, and phospholipid origin. *Arch Biochem Biophys.* 1993;301(1):21-33.
7. **Di Tomaso, et al.** Brain cannabinoids in chocolate. *Nature* 1996; 382 (6593): 677-8.
8. **Fu J, et al.** Oleoylethanolamide regulates feeling and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR- α . *Nature* 2003; 425: 90-93.
9. **Overton HA, et al.** GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity. *Br J Pharmacol.* 2007; 153 (Suppl 1): S76-S81
10. **Kao Y.H. et al.** Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology* 2000; 141: 980-7
11. **Cabreara et al.** Beneficial Effects of Gree Tea-A review. *J of the Am College of Nutr* 2006, Kao Y.H. *et al.* *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 1232-41.
12. **Dulloo AG, et al.** Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 1040-1045.
13. **Kim JA.** Mechanisms underlying beneficial health effects of tea catechins to improve insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2008; 8 (2): a82-a88.
14. **Venables MC et al.** Green tea extract ingestion, fat oxidation, and glucose tolerance in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2008 Mar; 87 (3): 778-84.
15. **Klaus S et al.** Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. *Int J Obes* 2005 Jun; 29 (6): 615-23
16. **Guzman M, et al.** Oleoylethanolamide stimulates lipolysis by activating the Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-activated Receptor α (PPAR- α). *J Biol Chem.* 2004; 279: 27849-27854.
17. **Broccoli C, et al.** N-Oleoyl-phosphatidylethanolamine reduces food intake and body weight of dietary obese rats ameliorating their antioxidant status. *Gazz Med Ital-Arch Sci Med* 2005; 164: 101-107.
18. **Li AC, et al.** PPAR- and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *J Lipid Res* 2004; 45: 2161-2173.
19. **Locher R, et al.** Green tea polyphenols inhibit human vascular smooth muscle cell proliferation stimulated by native low-density lipoprotein. *Eur J Pharmacol* 2002; 434:1-7.
20. **Lo Verme J, et al.** Regulation of food intake by oleoylethanolamide. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62 (6): 708-716.

21. **Yang Y et al.** Mechanism of oleoylethanolamide on fatty acid uptake in small intestine after food intake and body weight reduction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 Jan; 292 (1): R235-41.
22. **Lauffer LM, et al.** GPR119 is essential for oleoylethanolamide-induced glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal enteroendocrine L-cell. *Diabetes* 2009 Feb 17 [Epub ahead of print].
23. **Weber-Hamann B, et al.** Improved insulin sensitivity in 51 nondiabetic depressed inpatients remitting during antidepressive treatment with mirtazapine and venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (5): 581-584.
24. **Nielsen MJ, et al.** Food intake is inhibited by oral oleoylethanolamide. *J Lipid Res* 2004; 45: 1027-1029.
25. **Ning Y, et al.** Endogenous and synthetic agonists of GPR119 differ in signalling pathway and their effects on insulin secretion in MIN6c4 insulinoma cells. *Br J Pharmacol.* 2008; 155 (7): 1056-1065.
26. **F. Rodriguez de Fonseca et al.** An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature* 2001; (8): 209-211
27. **Rondanelli M. et al.** Administration of a dietary supplement (N-oleylphosphatidylethanolamine and epigallocatechin-3-gallate formula) enhances compliance with diet in healthy overweight subjects: a randomized controlled trial. *Br J Nutr* 2009; 101(3): 457-464.