

Fitoterapia ed Obesità

Il peso ideale

Il concetto di *peso ideale* di cui parliamo non ha alcun significato estetico ma è indicativo del rischio di alcune patologie: il peso ideale corrisponde infatti ad un'aspettativa di vita più lunga.

In prima approssimazione il peso ideale dipende solo dall'altezza di una persona ed è possibile definire un indice quantitativo che dà un'idea di quanto si sia vicini o lontani dal peso ideale. Si tratta dell'Indice di Massa Corporea (o BMI, *Body Mass Index*) definito come rapporto tra il peso in kg di una persona ed il quadrato della sua altezza, espressa in metri.

$$\text{BMI} = \text{peso (kg)} / \text{altezza (m)} \text{ al quadrato}$$

I valori soglia definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, recentemente unificati per uomini e donne adulti, sono:

BMI inferiore a 18,5 = sottopeso

BMI tra 18,5 e 24,9 = peso ideale

BMI tra 25,0 e 29,9 = sovrappeso

BMI maggiore di 30 = obesità

Alcuni esempi

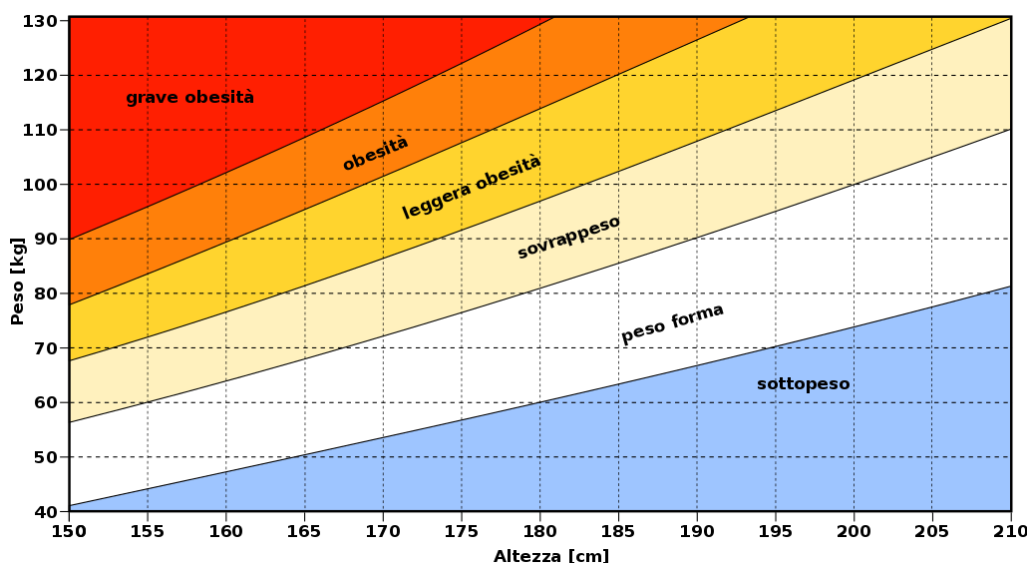
peso: 85 kg – altezza: 1,80 m → $\text{BMI} = 85 : 1,80^2 = 26,0$ quindi: sovrappeso

peso: 65 kg – altezza: 1,70 m → $\text{BMI} = 65 : 1,70^2 = 22,5$ quindi: normale

peso: 55 kg – altezza: 1,75 m → $\text{BMI} = 55 : 1,75^2 = 18,0$ quindi: sottopeso

peso: 55 kg – altezza: 1,60 m → $\text{BMI} = 55 : 1,60^2 = 21,5$ quindi: normale

Il grafico qui sotto riportato permette di valutare la situazione anche senza fare il calcolo e dà un'idea abbastanza chiara della situazione.



È da osservare che secondo l'OMS l'intervallo di normalità è piuttosto ampio: ad esempio, per un'altezza di 1,65 il peso ideale, cioè il peso che non determina un aumento dei rischi per la salute, va da 49,5 a 67,8 kg.

Nel caso di bambini e adolescenti la tabella è leggermente diversa in funzione dell'età.

Il pericolo del sovrappeso

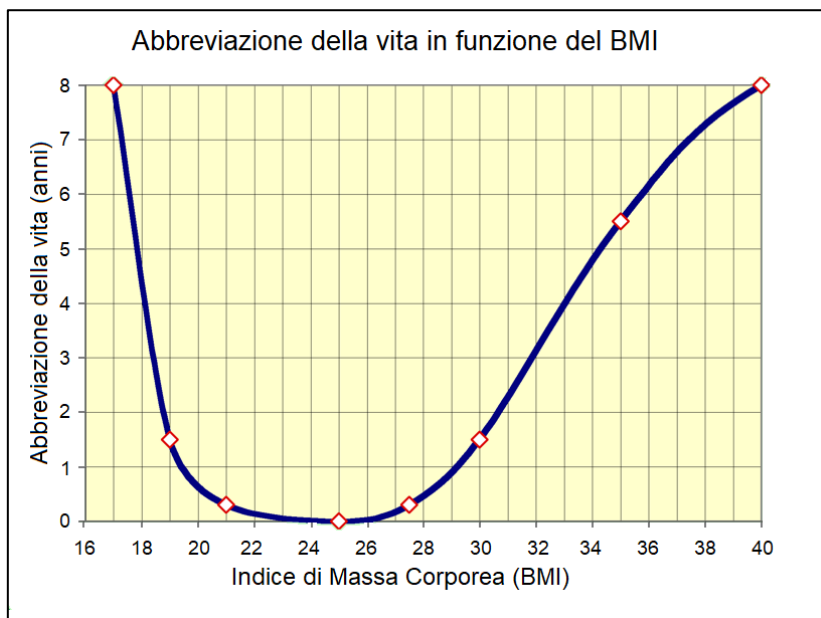
Il sovrappeso ha un impatto negativo sulla salute: promuove la sindrome metabolica, le malattie cardiovascolari ed il cancro [Gregg & Shaw, *N Engl J Med*, 2017]. Studi epidemiologici confermano gli stretti legami tra sovrappeso e tumori [Renahan et al, *Lancet*, 2008]. In particolare è stato dimostrato che il sovrappeso aumenta tutti i fattori di rischio cardiovascolare:

- aumenta la pressione arteriosa;

- peggiora il quadro lipidico del sangue;
- fa aumentare la glicemia;
- aumenta lo stato infiammatorio dell'organismo;
- accelera la progressione aterosclerotica.

[Kones et al., *Drug Des Devel Ther*, 2011]

Una metanalisi condotta su complessivamente 900.000 persone ha permesso valutare di quanto il discostarsi dal peso forma abbrevi la durata della vita, come illustrato dal grafico qui sotto:

[Whitlock et al, *Lancet*, 2009]

Si può vedere che c'è una leggera differenza rispetto alle valutazioni dell'OMS, probabilmente per il campione più vasto e l'analisi statistica accurata. Dalla tabella si ricava che nella fascia tra 21 e 27 di BMI l'incidenza sulla durata della vita è trascurabile, mentre arrivando a 30 si deve mettere in conto una perdita di un anno e mezzo di vita. Per valori di franca obesità, pari a 36, la perdita è di 5 anni e mezzo mentre arrivando a 40 si perdono 8 anni di vita.

Da non trascurare l'altro braccio del paraboloide, relativo ai soggetti in sottopeso, in quanto sotto al valore di 21 anche piccole diminuzioni del BMI comportano un forte effetto sulla durata della vita: con 19 si perde un anno e mezzo, con 18 quattro anni e con 17 gli anni di vita persi sono otto.

La restrizione calorica

Va tuttavia osservato che una leggera carenza alimentare può dare i suoi vantaggi. È stato infatti introdotto da alcuni autori il concetto di restrizione calorica, cioè un regime dietetico che riduce leggermente le calorie introdotte senza produrre malnutrizione o sbilanciamento nei nutrienti essenziali. Se, come abbiamo visto, un eccesso di alimentazione comporta gravi rischi per la salute, un piccolo deficit, ad esempio digiunare una volta alla settimana, sembra possa prolungare la vita sana. [Brandhorst et al. *Cell Metab*. 2016]

Dati epidemiologici

La malattia cardiovascolare è la principale causa di morte nei Paesi sviluppati e mostra un'esplosione collegata alla cosiddetta *epidemia di obesità*. Negli Stati Uniti circa il 70 % della popolazione adulta è sovrappeso o francamente obesa [Kones et al., *Drug Design* 2011]. In Italia il 34% degli adulti è in sovrappeso ed il 9% è obeso [dati ISTAT 2003].

Il problema è grave anche a livello pediatrico. Il bambino obeso ha infatti un'alta probabilità di divenire un adulto obeso ed in Italia un bambino su tre è in sovrappeso [D'Argenio, 2008]. Ci attende quindi un futuro di cardiopatici, ipertesi e diabetici, con pesanti ripercussioni individuali e sui costi sanitari a carico della comunità.



Sovrappeso e obesità sono quindi un grave problema di sanità pubblica. Ma sono anche fonte di forti interessi commerciali, il che rappresenta un problema etico per il medico come per il farmacista.

Di chi è la colpa?

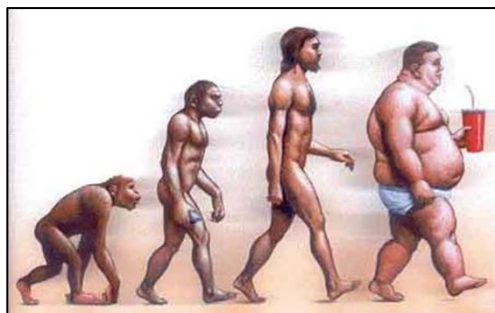
A cosa è dovuta questa epidemia di obesità e di sovrappeso? Perché è così difficile mantenere un peso normale? Perché le diete funzionano poco e, anche quando funzionano, appena finita la dieta si ritorna facilmente al peso di prima? Cerchiamo di capire.

Il cibo assunto fornisce energia che l'organismo utilizza per mantenere la temperatura corporea, far circolare il sangue e molte altre cose (metabolismo basale) oltre che per il lavoro fisico. Salvo il caso di presenza di particolari patologie, l'equazione di base, fisiologica, è molto semplice:

$$\text{calorie assorbite} - \text{calorie consumate} = \text{riserva di energia (grasso)}$$

Cioè tutta l'energia assunta e non consumata viene trasformata in grasso. La trasformazione dell'energia non utilizzata in tessuto grasso è un normale evento fisiologico, in quanto la creazione di riserve di grasso è un vantaggio selettivo che permette di superare periodi di carenza alimentare.

L'organismo umano si è evoluto in un ambiente nel quale il cibo non era sempre disponibile e quindi ha messo a punto meccanismi fisiologici e psicologici per accumulare sotto forma di grasso l'energia nei momenti di abbondanza in modo da poterla utilizzare per sopravvivere ai momenti di carenza.



Oggi però, nel mondo sviluppato, i periodi di carenza sono scomparsi ma i meccanismi di conservazione delle riserve sono rimasti gli stessi di prima, e se non ci sono periodi di carenza, il grasso si accumula e comincia a creare problemi. Tanto per dare l'idea degli ordini di grandezza coinvolti, possiamo tener presente che per consumare le calorie assorbite mangiando un piatto di 100 g di spaghetti al burro è necessaria un'ora di jogging.

A questo elemento di base se ne aggiungono anche altri. Ad esempio negli Stati Uniti è stato osservato che negli ultimi vent'anni la durata media del sonno dei bambini si è ridotta di un'ora e che a ciò è collegato un parallelo aumento dell'Indice di Massa Corporea. I principali responsabili vengono individuati nella televisione e nella CocaCola [Drescher, *J. Clin. Sleep Med.* 2011]. Anche negli adulti, la riduzione del sonno aumenta l'accumulo di grasso e favorisce il sovrappeso [Dulloo et al, *Obes. Rev.* 2017].



Che fare ?

Esistono solo due approcci fisiologici:

1. Ridurre le calorie introdotte (mangiare di meno).
2. Aumentare il lavoro fisico.

Mangiare di meno non è facile!

- per la forte componente psicosomatica (mangiare dà piacere);
- per le forti pressioni commerciali;
- ma soprattutto perché è «contro natura», cioè va contro quegli elementi evolutivisti che ci spingono ad accumulare riserve, di cui si è detto prima.

Aumentare il lavoro fisico non è facile

- perché manca il tempo;
- perché lavorare stanca.

Tutte le altre possibilità, in un modo o nell'altro, vanno contro i meccanismi fisiologici ereditati dall'evoluzione.

Il che non significa che non si possa tentare di fare qualcosa, e le proposte sono molte.

Come perdere peso ?

Per ridurre le calorie introdotte si può:

- inibire l'appetito con azione sul Sistema Nervoso Centrale con preparati *anoressizzanti*;
- inibire l'appetito con azione sul Sistema Digerente con preparati *sazianti*;
- ridurre l'assorbimento intestinale con preparati *sequestranti*.

Per aumentare il consumo calorico si può:

- aumentare l'attività fisica;
- stimolare il metabolismo (usare più calorie per fare lo stesso lavoro) con *agenti metabolici*.

Anche per modificare il metabolismo dei lipidi si potrebbero usare degli agenti metabolici.

Gli anoressizzanti

Gli anoressizzanti sono sostanze che inibiscono il senso dell'appetito per azione diretta sul S.N.C.

Cocaína

Le popolazioni andine masticavano le foglie di coca (*Erythroxylum coca*) per non sentire la fame e la fatica nei lunghi trasferimenti in alta montagna. Oggi sappiamo che l'effetto era dovuto alla cocaína presente nelle foglie, un alcaloide dai numerosi effetti sul Sistema Nervoso Centrale e su altri organi. Ovviamente, in questa sede non entriamo sugli effetti negativi di questo improponibile approccio al problema del sovrappeso, in primo luogo la dipendenza.

Ammine simpaticomimetiche (anfetamine)

Le anfetamine sono sostanze analoghe a mediatori cerebrali di tipo eccitatorio come la noradrenalina. In passato erano largamente usate come stimolanti e nel doping; alcune sono sostanze naturali.

Le anfetamine esercitano varie azioni sul Sistema Nervoso Centrale, tra cui:

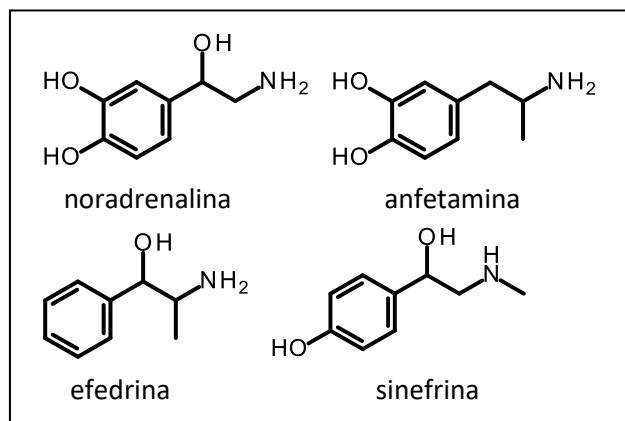
- aumento dell'attenzione, euforia;
- eccitazione, insonnia;
- **perdita dell'appetito**.

Ma hanno anche effetti extra S.N.C.:

- aumento della pressione arteriosa;
- broncodilatazione;
- vasocostrizione periferica;
- tachicardia;
- stipsi.

Le anfetamine erano un tempo di libero consumo e presto entrarono nell'uso sportivo (doping), soprattutto negli sport di resistenza. È rimasto paradigmatico il caso di Tom Simpson. Il ciclista inglese durante il *Tour de France* del 1967 arrivò in prossimità del traguardo lungo una dura salita (Mont Ventoux) ma, a causa dell'assunzione eccessiva di anfetamine, non si accorse di aver esaurito tutte le sue energie e cadde dalla bicicletta; perse conoscenza ma continuò a muovere le gambe come per pedalare ancora. Morì dopo meno di un'ora nonostante tutti gli sforzi fatti per salvarlo.

La tragica morte di Simpson mise in evidenza i rischi del doping e diede il via al controllo sulle sostanze illecite nello sport.



Appare quindi chiaro che l'assunzione di anfetamine non è proponibile per il controllo del peso. Esistono tuttavia anfetaminosimili di origine vegetale come l'efedrina e la sinefrina che vengono proposte come dimagranti.

Efedra

Tra le piante che coontengono sostanze simili all'anfetamina, ricorderemo la più diffusa, l'efedra. Si tratta di una pianta di origine cinese, *Ephedra sinica* (Ma Huang in cinese) di cui si utilizzano le parti verdi grazie al loro contenuto di un'alcaloide anfetamino-simile, l'efedrina.

Gli estratti di efedra e l'efedrina pura sono di uso legale negli Stati Uniti per il trattamento dell'asma, sotto controllo medico, grazie alle proprietà broncodilatatrici dell'alcaloide.

L'efedrina però condivide con le anfetamine anche la tossicità: agitazione, insonnia, palpitazione, tremori. Negli Stati Uniti si sono registrati 17 decessi collegati all'uso di efedra o efedrina; inoltre, negli USA il 64% di tutti gli eventi avversi da farmaci vegetali è collegato all'assunzione di efedra o efedrina. Il rischio statistico è 720 volte superiore a quello per ginkgo e 370 volte superiore a quello dell'iperico [Morelli et al, *Am. Fam. Physician* 2000].



Posologia

La Food & Drug Administration prevede come antiasma una posologia di 24 mg efedrina/die, pari a 2,4 g al giorno di droga. Tuttavia negli studi clinici sulla sua efficacia come dimagrante vengono usati dosaggi molto più alti: 50 mg efedrina 3 volte/die = 150 mg al giorno

Studi clinici:

Pochi sono gli studi di qualità. Esiste una metanalisi che considera complessivamente gli studi su efedrina pura (5 studi), efedrina + caffeina (12), efedra (1), efedra + droghe caffeiche (4) che si conclude con le seguenti osservazioni:

- il farmaco è poco efficace (1 kg di calo al mese) ed il suo effetto è transitorio;
- compaiono frequentemente effetti avversi come palpitazioni, disordini psichiatrici e disturbi gastrointestinali [Shekelle et al, *JAMA* 2003].

Secondo altri autori invece l'utilizzazione dell'efedrine è possibile, in quanto:

- è efficace a basse dosi (40 mg/die alcaloidi + 100 mg/die caffeina);
- è sicura se sotto controllo medico [Hackman et al *Int. J. Obesity*, 2006].

La situazione in Italia

Dopo una serie di gravi incidenti legati all'uso come dimagranti di preparati galenici a base di anoressizzanti, sintetici e naturali, il Ministero della Sanità è intervenuto con il Decreto Ministeriale del 24 gennaio 2000, che dice tra l'altro:

E' fatto divieto ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali contenenti anfetamina, [...] e comunque tutte le altre sostanze che abbiano lo scopo di ottenere un effetto anoressizzante ad azione centrale; i medici sono tenuti ad astenersi dal prescriberle.

Tuttavia la sorveglianza non è facile, anche perché l'efedrina è contenuta anche in altre piante, come ad esempio in *Sida cordifolia* (Malvaceae), pianta indiana venduta liberamente come componente di miscele dimagranti.

Aracia amara immatura

Nei frutti immaturi dell'arancio amaro, *Citrus aurantium*, vi è una piccola quantità di sinefrina, un alcaloide dall'attività adrenergica analoga a quella della noradrenalina; il frutto essiccato ne contiene circa lo 0,1%.



Studi clinici

Gli studi controllati sulla droga singola sono pochi e di scarsa qualità, per cui è impossibile dare una valutazione [Haze, *Obes Rev*, 2006].

Tossicità: la sinefrina viene proposta come “l’efedrina che non fa male”, perché non oltrepasserebbe la barriera ematoencefalica (???). Probabilmente c’è cardiotoxicità [Nycamp, *Ann Pharmacother*, 2004].

Il Ministero della Salute ha inserito *Citrus aurantium* nell’elenco degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari, ponendo però precise limitazioni (Circolare n.3 del 18 luglio 2002):

L’apporto giornaliero di sinefrina con le quantità d’uso indicate non deve superare i 30 mg, corrispondenti a circa 800 mg di Citrus aurantium con un titolo del 4% di tale sostanza.

Avvertenze: non superare la dose giornaliera consigliata. In presenza di cardiovasculopatie e/o ipertensione, prima di assumere il prodotto, consultare il medico. Si sconsiglia l’uso in gravidanza, durante l’allattamento e al di sotto dei 12 anni.



I metabolici

Caffeina

La caffeina ha effetti termogenici, cioè stimola la produzione di calore aumentando l’ossidazione dei grassi. In linguaggio comune, fa “bruciare” più rapidamente i grassi. Ciò anche per attivazione del Sistema Nervoso Centrale. Da qui il suo uso nelle diete dimagranti [Hursel, *Am J Clin Nutr*, 2013].

La caffeina è contenuta in misura variabile nelle cosiddette droghe caffeica:

Contenuto in caffeina di alcune droghe:

Caffè	1÷2 %	60÷120 mg/tazza
Tè	1÷4 %	20÷80 mg/tazza
Matè	1÷2 %	25÷50 mg/tazza
Guaranà	3÷5 %	30÷50 mg/grammo

Tutte le preparazioni contenenti caffeina presentano i possibili effetti collaterali legati a questa sostanza. Inoltre vi è una grande variabilità di assorbimento e di biodisponibilità, anche in funzione della presenza di tannini, che complessano la caffeina e la rendono meno assorbibile.

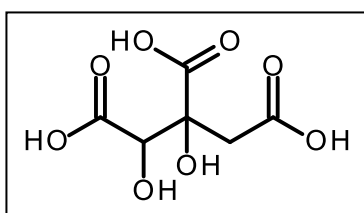
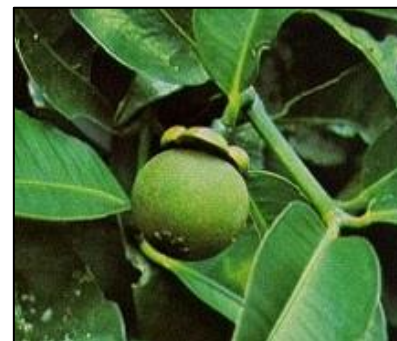
Le posologie necessarie per avere effetti misurabili sono derivate da studi su animali: ad esempio nel caso del tè verde andrebbero assunti 25 g di droga al giorno, cioè circa 500 mg, ovvero 10 tazze al giorno [Moro et al, *Fitoterapia*, 2000].

Studi clinici sono disponibili per l’associazione di caffeina con efedrina: ad esempio: 20 mg efedrina + 200 mg caffeina tre volte al giorno danno un risultato modesto [Astrup, *Obes Res* 1995].

Garcinia

La *Garcinia cambogia* è un albero sempreverde originario dell’Indonesia. È detto anche tamarindo del Malabar. È oggi ampiamente coltivato nell’Asia sudorientale, in India e nell’Africa centro-orientale per il suo frutto che viene utilizzato a scopo alimentare.

La droga è costituita dall’epicarpo (buccia) del frutto, nel quale è contenuto l’acido idrossicitrico, ritenuto il responsabile dell’azione dimagrante. Il composto grazie alla sua somiglianza con l’acido citrico interferisce con il ciclo di Krebs inibendo la sintesi di acidi grassi e quindi la formazione di trigliceridi.



In alcuni studi clinici di modesta qualità appare efficace nel ridurre il peso corporeo, sia da sola [Ramos et al., *Invest Med Intern*, 1996], sia in associazione a caffeina [Rothacker et al, *Int J Obes*, 1997]; anche l’acido idrossicitrico da solo sembra attivo [Thom, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996]. Non sono evidenziati effetti collaterali.

Tuttavia le potenzialità emerse vent'anni fa non pare abbiano trovato conferme significative.

Fucus

Sono diffusi dei preparati dimagranti a base di alghe, soprattutto *Fucus vesiculosus*, quercia marina, una comunissima alga delle acque basse di mari temperato-freddi. L'alga, di colore bruno, è caratterizzata da vescicole contenenti gas che ne permettono il galleggiamento. La parte usata è il tallo.

Il supposto principio attivo sarebbe lo iodio, con il seguente meccanismo:

- l'aumento della disponibilità di iodio aumenterebbe la produzione di ormoni tiroidei da parte della tiroide;
- ciò aumenterebbe il metabolismo basale;
- l'aumentato metabolismo basale determinerebbe un aumento del consumo di calorie a parità di lavoro.



In realtà questa base farmacologica è errata: infatti anche aumentando lo iodio somministrato, la tiroide normale continua a produrre sempre solo la quantità fisiologica di ormoni tiroidei. L'assunzione di un eccesso di iodio può invece alterare l'equilibrio in caso di ipertiroidismo *latente*, e determinare la comparsa di un ipertiroidismo *manifesto*. Va inoltre tenuto presente che il contenuto di iodio di *Fucus* è molto variabile e comunque modesto.

Non è disponibile nessuno studio clinico sull'efficacia di trattamenti con *Fucus* nel ridurre il peso corporeo.

I sazianti

Il livello di riempimento dello stomaco è uno degli elementi che contribuisce al senso di sazietà; di qui il tentativo di indurre sazietà, e reprimere così il desiderio di mangiare, attraverso l'assunzione di preparati che riempiano lo stomaco ma siano indigeribili e quindi non comportino un apporto di calorie. A questo scopo vengono utilizzati in particolare polisaccaridi.

Va però tenuto presente che il riempimento gastrico è solo uno dei fattori che contribuiscono al senso di sazietà; tra gli altri più importanti ricondiamo il tasso di glucosio nel sangue e, soprattutto, la componente psicosomatica.

Chitosano

Il chitosano è un polisaccaride che si ricava dalla chitina dell'esoscheletro di granchi ed altri artropodi marini. Si tratta di un polimero formato da una catena lineare di glucosammina, uno zucchero con un gruppo amminico.

Il chitosano, che è indigeribile, si rigonfierebbe nello stomaco provocando sazietà; inoltre ingloberebbe i grassi ingeriti, riducendone l'assorbimento.

Una metanalisi sui pochi studi clinici disponibili evidenzia un'efficacia molto ridotta, priva di significato clinico [Jull et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008].

Guar

Il guar è una miscela di fibre solubili ricca in galattomannano, un polisaccaride mucillaginoso, che si ottiene dai semi di *Cyanopsis tetragonoloba* (Leguminosae).

Il meccanismo d'azione proposto si basa su un effetto di massa, accompagnato da un aumento della produzione di colecistochinina e dal rallentamento svuotamento gastrico.

Trattandosi di un prodotto di forte interesse commerciale sono stati eseguiti molti studi clinici, ma una metanalisi su 20 studi conclude che il guar non è efficace nel ridurre il peso. Inoltre l'incidenza di effetti collaterali determina un rapporto rischi/beneficio negativo e di conseguenza sconsiglia l'uso del Guar nel trattamento del sovrappeso [Pittler & Ernst, *Am. J. Med.* 2001].



In conclusione

Già quindici anni fa, varie metanalisi hanno esaminato nella loro globalità tutti i rimedi fitoterapici presenti sul mercato e proposti per il controllo del peso corporeo, con il seguente risultato:

- Le prove sull'efficacia della maggior parte degli integratori alimentari come aiuto nel ridurre il peso non sono convincenti.
- Gli unici prodotti fitoterapici di un qualche efficacia risultano essere *Efedra sinica* ed i preparati contenenti efedrina.
- Tuttavia l'assunzione di efedrina è associata ad un aumentato rischio di effetti avversi.
- Pertanto non si può consigliare nessuno degli integratori esaminati.

[Pittler & Ernst, *Int J Obes*, 2005]

In questi ultimi anni la situazione non è cambiata. Una rassegna del 2019 conclude osservando che gli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei preparati vegetali per il controllo del peso sono pochi e che mancano prove convincenti dell'efficacia dei preparati vegetali nel dare riduzioni di peso permanenti. Inoltre in alcuni casi l'uso di tali preparati ha provocato gravi danni alla salute.

[Farrington et al, *J Integr Med*, 2019]

La metanalisi più recente, del 2020, conclude così:

In conclusion, many of the herbal medicines meta-analysed produced statistically significant weight loss compared to placebo, but these effects were below the level of weight loss that is considered clinically important.

Many of the included studies were small, of poor design and methodological quality, with inadequate reporting of the herbal medicine interventions.

Currently there is insufficient evidence to recommend any of these herbal medicines for weight loss.

In definitiva possiamo concludere che la fitoterapia – ma neanche la farmacologia di sintesi – non fornisce strumenti per combattere il fenomeno del sovrappeso e dell'obesità, che siano utilizzabili con accettabile tranquillità.

L'unica soluzione per ottenere un controllo del peso senza rischi appare essere quella di mangiare un po' di meno, mantenendo una dieta variata.