

LIRAGLUTIDE: EFFETTI SUL GRASSO VISCERALE ED ECTOPICO IN ADULTI CON SOVRAPPESO E OBESITÀ

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

È noto come il solo *body mass index* (BMI) non sia sufficiente a individuare i soggetti obesi a rischio di malattia metabolica o cardio-vascolare (CV) (1), ma come tale rischio aumenti in base all'eccessivo deposito di tessuto adiposo viscerale (VAT) ed ectopico (es. epatico) (2). Numerosi studi hanno indagato gli effetti della liraglutide sulla distribuzione del grasso corporeo in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 o pre-diabete (3,4).

Lo studio (5)

Disegno: studio **randomizzato, controllato**, in doppio cieco.

Popolazione: adulti non diabetici affetti da obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) o sovrappeso (BMI ≥ 27 kg/m²) e sindrome metabolica ad alto rischio CV. Per sindrome metabolica si intendeva la presenza di almeno tre dei seguenti criteri: circonferenza vita > 102 cm (uomini) o > 88 cm (donne); trigliceridi a digiuno ≥ 150 mg/dL, pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm Hg, HDL < 40 mg/dL (uomini) o < 50 mg/dL (donne); glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL (in assenza di diabete mellito).

Obiettivi: effetti sul grasso corporeo.

Intervento: ogni soggetto è stato avviato a dieta (deficit di 500 kcal/die), attività fisica adeguata (150 min/settimana di attività moderata/intensa) e randomizzato, con rapporto 1:1, a liraglutide 3 mg/die sc o *placebo*. La valutazione del VAT è stata effettuata con risonanza magnetica al basale e al *follow-up*.

Risultati: hanno completato le **40 settimane** di studio **128 partecipanti** (92% donne, età media 50 anni, BMI medio 37.7 kg/m²), di cui 73 in terapia con liraglutide e 55 in *placebo*.

- **Endpoint primario:** **liraglutide ha ridotto la percentuale di VAT (-12.5%)** rispetto al *placebo* (-1.6%), con una differenza stimata del trattamento -10.9% (IC 95% da -7.0 a -14.8, $p < 0.0001$). Nessuna differenza è stata evidenziata in sotto-gruppi di età, sesso, etnia, BMI e stato di pre-diabete al basale.
- **Endpoint secondari:** rispetto al *placebo*, liraglutide ha **ridotto il grasso corporeo totale (-8.6%)**, il **tessuto adiposo sotto-cutaneo addominale (-9.1%)** e della parte inferiore del corpo (-8.7%), il **grasso epatico (-33.0%)**, il **tessuto magro totale (-1.6%)** e il **rapporto fra tessuto grasso e tessuto magro (-7.2%)**.
- Riduzione del peso corporeo $\geq 5\%$: 63% dei soggetti in terapia vs 21.8% dei soggetti in *placebo* ($p < 0.0001$).
- Riduzione del peso corporeo $\geq 10\%$: 19.2% dei soggetti in terapia vs 3.6% dei soggetti in *placebo* ($p < 0.0001$).
- Sebbene la riduzione dei depositi di grasso corporeo correlasse con la perdita totale di peso, la correlazione col peso perso è stata meno evidente per la riduzione di VAT e del grasso epatico, suggerendo effetti di liraglutide sulla distribuzione del grasso corporeo, parzialmente peso-indipendenti.
- Liraglutide ha ridotto in maniera significativa la glicemia del mattino e la PCR (parametro che correla fortemente con la riduzione di VAT) rispetto al *placebo*.
- La riduzione del grasso epatico correlava con la riduzione del rapporto trigliceridi/HDL.
- Nessun effetto sui livelli di insulina a digiuno o sul peptide natriuretico.
- Non sono stati evidenziati effetti collaterali importanti, eccetto quelli tipici noti (principalmente gastro-intestinali per i pazienti trattati) e infezioni delle vie respiratorie superiori (in entrambi i gruppi di soggetti).

Commento

La riduzione della PCR, notoriamente correlata alla presenza di VAT (6), viene chiamata in causa per i possibili effetti positivi di riduzione del rischio CV, come già osservato da altri autori in pazienti con diabete mellito (7). L'accumulo di VAT, incrementando i fattori pro-infiammatori aterogenici e le adipochine, incide sul rischio CV (2). Ancora in studio sono i meccanismi per cui l'adiposità viscerale produce effetti negativi sul rischio CV: sono stati chiamati in causa l'alterato metabolismo epatico che contribuisce all'alterata tolleranza ai carboidrati e all'ipertrigliceridemia (8); altri hanno messo in evidenza un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (9).

Limiti dello studio includono: assenza di procedure standardizzate di stima radiologica del grasso epatico; presenza di *drop-out* legati alla pandemia COVID-19; preponderanza femminile della popolazione studiata; mancata stima dei depositi di grasso in altri organi (es. cuore, pancreas).



Carla Micaela Cuttica (carla.cuttica@galliera.it)
SSD Endocrinologia, EO Ospedali Galliera, Genova
Commissione AME Obesità e Metabolismo

In conclusione, **liraglutide 3 mg in aggiunta a dieta e attività fisica** si è dimostrata efficace nel **ridurre in maniera significativa il grasso viscerale ed epatico in soggetti non diabetici in sovrappeso od obesi ad alto rischio CV**, suggerendo anche in questa popolazione la comparsa di effetti CV protettivi. Ulteriori studi più prolungati e con maggiore numerosità potranno valutare meglio gli effetti sulla distribuzione del grasso corporeo e sugli eventi CV.

Bibliografia

1. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Body fat distribution and incident cardiovascular disease in obese adults. *J Am Coll Cardiol* [2015, 65: 2150–1](#).
2. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* [2013, 21: E439–47](#).
3. Bizino MB, Jazet IM, de Heer P, et al. Placebo-controlled randomised trial with liraglutide on magnetic resonance endpoints in individuals with type 2 diabetes: a pre-specified secondary study on ectopic fat accumulation. *Diabetologia* [2020, 63: 65–74](#).
4. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, et al. Effects of liraglutide on weight loss, fat distribution, and β -cell function in obese subjects with prediabetes or early type 2 diabetes. *Diabetes Care* [2017, 40: 1556–64](#).
5. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2021, 9: 595–605](#).
6. Shin J, Syme C, Wang D, et al. Novel genetic locus of visceral fat and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3735–42](#).
7. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, et al. Cardiovascular risk reduction with liraglutide: an exploratory mediation analysis of the LEADER trial. *Diabetes Care* [2020, 43: 1546–52](#).
8. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, et al. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* [2004, 113: 1582–8](#).
9. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* [2012, 126: 1301–13](#).