

## Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi,  
Università degli Studi di Bari

### Articoli selezionati e commentati: il Diabete n. 4/Dicembre 2009

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi,  
Università degli Studi di Bari

#### Articolo n. 1

**Effects of liraglutide in the treatment of obesity: A randomised, double-blind, placebo-controlled study.**

*La liraglutide nel trattamento dell'obesità: uno studio randomizzato in doppio-cieco controllato con placebo.*

*Lancet 2009 Nov 7; 374(9701): 1570-1571.*

Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME.

#### Riassunto

**Background.** *La prevalenza dell'obesità è aumentata notevolmente negli ultimi anni, ma sono pochi i farmaci efficaci e sicuri che possono essere utilizzati nel trattamento di questa condizione. In questo studio sono stati valutati l'effetto della liraglutide sul peso corporeo e la tollerabilità del farmaco in soggetti obesi senza diabete mellito tipo 2 (DMT2).*

**Metodi.** *È stato condotto uno studio multicentrico in 19 sedi europee, in doppio-cieco, controllato con placebo, della durata di 20 settimane e con un confronto in aperto con l'orlistat.*

*564 soggetti di età compresa tra i 18 e i 65 anni, con un indice di massa corporea compreso tra 30 e 40 kg/m<sup>2</sup>, sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere una delle seguenti quattro dosi di liraglutide (1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg o 3,0 mg, n=90-95) o placebo (n=98), con somministrazione una volta al giorno per via sottocutanea, ovvero al trattamento con orlistat (120 mg, n=95), assunto tre volte al giorno per via orale. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una riduzione dell'introito calorico di circa 500 kcal al giorno e si è cercato di incrementare la loro attività fisica. L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione del peso corporeo.*

**Risultati.** *La perdita di peso nel gruppo di pazienti trattati con la liraglutide è stata significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo (p=0,003 per liraglutide 1,2 mg e p <0,0001 per liraglutide 1,8-3,0 mg) e al gruppo orli-*

stat ( $p=0,003$  per liraglutide 2,4 mg e  $p <0,0001$  per liraglutide 3,0 mg). La perdita di peso media è stata rispettivamente per i quattro dosaggi della liraglutide di 4,8 kg, 5,5 kg, 6,3 kg e 7,2 kg, mentre i soggetti del gruppo placebo, trattati solo con dieta e attività fisica, avevano perso 2,8 kg e coloro che avevano assunto orlistat avevano perso 4,1 kg. La maggior parte dei pazienti che ha ottenuto una riduzione superiore al 5% del peso corporeo aveva assunto liraglutide 3,0 mg (76%,  $n=70$ ), mentre minore è stata la percentuale dei pazienti del gruppo placebo (30%,  $n=29$ ) e del gruppo trattato con orlistat (44%,  $n=42$ ). I valori di pressione arteriosa sono risultati ridotti con la liraglutide a tutti i dosaggi e inoltre, con i dosaggi 1,8–3,0 mg, si è anche ottenuta una diminuzione della prevalenza del pre-diabete (84–96% di riduzione). L'insorgenza degli effetti collaterali, rappresentati dalla nausea e dal vomito, è stata più frequente nel gruppo in trattamento con la liraglutide rispetto al gruppo placebo, ma questi eventi avversi sono risultati transitori e raramente hanno condotto alla sospensione del trattamento farmacologico.

**Interpretazione.** La somministrazione di liraglutide per più di 20 settimane è stata ben tollerata, in grado di indurre perdita di peso, migliorare i fattori di rischio legati all'obesità e ridurre l'insorgenza del pre-diabete.

### Commento

La liraglutide è un analogo del *glucagon-like peptide* (GLP)-1, ormone secreto dalle cellule L dell'intestino, con una omologia strutturale del 97% rispetto al GLP-1 umano. Ciò che differenzia la liraglutide dal GLP-1 nativo è l'emivita, che risulta breve per il GLP-1 nativo (circa 1–2 min) ed è molto più lunga per la liraglutide (circa 13 ore). Ne deriva che uno dei vantaggi della liraglutide è la possibilità della monosomministrazione giornaliera per via sottocutanea. La liraglutide è stata inizialmente sviluppata per il trattamento del DMT2 e ha mostrato di essere efficace sul controllo glicemico al dosaggio di 1,8 mg al giorno. La perdita di peso dose-dipendente da parte della liraglutide, la diminuzione dei livelli di emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), insieme al miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare e alla riduzione della pressione sistolica, rendono la liraglutide una valida alternativa ai farmaci tradizionali utilizzati per il trattamento del DMT2. Probabilmente l'effetto della liraglutide sulla perdita di peso è legato a una combinazione di effetti sul cervello e sul tratto gastrointestinale. Il GLP-1 nativo riduce l'appetito e l'*intake* energetico sia in soggetti normopeso sia obesi e rallenta lo svuotamento gastrico. La perdita di peso e la riduzione dell'introito calorico, ottenuti mediante la somministrazione della liraglutide, sono stati dimostrati in studi condotti in vari mammiferi. In questi modelli sperimentali la frequenza dei pasti e la loro entità sono risultate ridotte. I recettori del GLP-1 sono espressi in diversi nuclei coinvolti nella regolazione dell'appetito a livello del cervello: quando somministrata in sede sottocutanea la liraglutide potrebbe anche raggiungere questi siti.

In questo lavoro è stato confrontato l'effetto della liraglutide sul peso corporeo rispetto al placebo e all'orlistat, farmaco approvato per il trattamento dell'obesità in grado di bloccare la lipasi intestinale. È stata dimostrata una riduzione dose-dipendente dell'introito alimentare e del peso corporeo in soggetti sovrappeso e obesi trattati con liraglutide. Sono state testate dosi crescenti del farmaco e si è osservato che a tutti i dosaggi si è ottenuto un calo ponderale compreso tra 4,8 e 7,2 kg durante le 20 settimane del trial. La perdita di peso è stata solo di 2,8 kg nel gruppo placebo e di 4,1 kg nel gruppo orlistat. Al dosaggio più basso la liraglutide è stata comunque più efficace dell'orlistat nell'indurre il calo ponderale. Tuttavia, la perdita di peso netta ottenuta con l'orlistat, pari a 1,3 kg (differenza ottenuta dalla perdita di peso con orlistat e il placebo), è risultata circa la metà di quella riportata da Rucker e collaboratori nella loro meta-analisi di altri trial randomizzati con orlistat, in cui il farmaco produceva in media una perdita di peso di circa 2,8 kg (95%CI 2,5–3,2). Il fatto che in questo studio l'orlistat è stato somministrato in aperto (*open-label*) potrebbe aver inciso sul risultato.

L'infusione del GLP-1 nell'uomo riduce l'introito calorico e il peso corporeo. L'aumento del GLP-1 stimola la secrezione insulinica, inibisce la secrezione del glucagone da parte delle cellule  $\alpha$ -pancreatiche e la gluconeogenesi e rallenta lo svuotamento gastrico. Il GLP-1 viene rapidamente inattivato dalla dipeptidil-peptidasi (DPP)-4. Gli inibitori della DPP-4 sono in grado di rallentare la degradazione del GLP-1 e non hanno mostrato alcun effetto sulla riduzione del peso corporeo, mentre entrambi gli analoghi del GLP-1, liraglutide ed exenatide, hanno dimostrato di produrre calo ponderale. Una spiegazione per la maggiore riduzione del peso corporeo con l'impiego degli agonisti del GLP-1, rispetto agli inibitori della DPP-4, è che la concentrazione dell'agonista che raggiunge il recettore è maggiore con la liraglutide e con l'exenatide rispetto alla quantità di GLP-1 endogeno quando la DPP-4 viene inibita. In un confronto diretto in soggetti diabetici 1,8 mg di liraglutide al giorno ed exenatide 10  $\mu$ g due volte al

giorno hanno dimostrato di produrre una perdita di peso simile (-3,2 kg con liraglutide e -2,9 kg con exenatide), mentre in questo lavoro il calo ponderale ottenuto con la stessa dose di liraglutide appare maggiore (-5,5 kg). Probabilmente, l'assenza della malattia diabetica nei soggetti studiati in questo trial li rende più responsivi agli agonisti del GLP-1 rispetto a quelli che hanno già il diabete. È noto infatti che gli obesi diabetici sono più resistenti nei confronti della perdita di peso rispetto agli obesi che non hanno il diabete.

Resta da stabilire se l'impiego di un farmaco iniettabile sottocute a lungo termine possa rappresentare una opzione terapeutica per la gestione clinica dell'obesità. Attualmente questi farmaci sono approvati solo per il trattamento del DMT2 in pazienti che non praticano terapia insulinica. Una limitazione all'uso di questi peptidi per il trattamento dell'obesità è la necessità della somministrazione per via sottocutanea che potrebbe ridurre la *compliance* del paziente.

Tuttavia, le nozioni sul meccanismo d'azione del GLP-1 e le evidenze che derivano da questo trial rappresentano un motivo di ottimismo sulla possibilità di sfruttare gli agonisti del recettore del GLP-1 nel trattamento dell'obesità.

## Articolo n. 2

### Non-CpG methylation of the PGC-1 $\alpha$ promoter through DNMT3B controls mitochondrial density.

*La metilazione non-CpG del promotore di PGC-1 $\alpha$  controlla la densità mitocondriale attraverso DNMT3B.*

*Cell Metab* 2009 Sep; 10(3): 189–198.

Barrès R, Osler ME, Yan J, Rune A, Fritz T, Caidahl K, Krook A, Zierath JR.

#### Riassunto

*La variazione epigenetica attraverso la metilazione del DNA è coinvolta nelle alterazioni metaboliche. Analizzando la metilazione dei promotori dell'intero genoma nei muscoli ottenuti da soggetti con normale tolleranza glucidica (NGT) o con DMT2 è stato riscontrato che nei soggetti diabetici si ha una ipermetilazione del co-attivatore 1- $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) di peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR). I livelli di metilazione erano correlati negativamente con quelli di mRNA di PGC-1 $\alpha$  e con il DNA mitocondriale (mtDNA). Il sequenziamento dopo bisolfito ha mostrato che la proporzione maggiore della metilazione della citosina nel promotore di PGC-1 $\alpha$  riguardava zone del DNA non-CpG (zone ricche in sequenze di citosina-guanina ripetute). La metilazione del DNA aumentava in seguito a esposizione al tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  o agli acidi grassi liberi, ma non dopo stimolo con insulina o in presenza di iperglicemia. In cellule muscolari scheletriche umane il silenziamento selettivo della DNA metiltransferasi (DNMT)3B, ma non quello della DNMT1 o della DNMT3A, preveniva la metilazione di PGC- $\alpha$  indotta dal palmitato e la riduzione dei livelli di mtDNA e di mRNA di PGC- $\alpha$ . Quindi, la ipermetilazione di PGC- $\alpha$  comporta una diminuzione dei livelli di espressione di questo fattore trascrizionale e, di conseguenza, del contenuto di mitocondri nei pazienti con DMT2. La ipermetilazione di PGC- $\alpha$  appare mediata dall'attivazione di DNMT3B ad opera degli acidi grassi.*

#### Commento

La disfunzione mitocondriale è stata implicata nell'alterazione dell'ossidazione degli acidi grassi e nell'accumulo dell'eccesso di lipidi nel muscolo scheletrico. In questo lavoro viene fornita l'evidenza che il promotore di PGC-1 $\alpha$  va incontro a modificazioni epigenetiche nel muscolo scheletrico di pazienti con DMT2. Il PGC-1 $\alpha$  è un importan-