

## TERAPIA CON ANALOGHI GLP-1 E INIBITORI DPP-IV

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

GLP e GLP-1 sono importanti ormoni intestinali che intervengono nella stabilità glicemica post-prandiale. Sono caratterizzati da breve emivita e vengono rapidamente degradati dall'enzima dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV). La scoperta e l'utilizzo di farmaci derivati dal GLP-1, entrati in commercio in Italia ormai da più di un quinquennio, hanno rappresentato una nuova e innovativa possibilità terapeutica nel diabete mellito di tipo 2. Esistono in due diverse forme, d'ora in poi complessivamente indicate come incretine:

- analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide, lixisenatide e presto exenatide LAR), resistenti alla degradazione da parte del DPP-IV;
- inibitori del DPP-IV (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e presto alogliptin).

L'interesse nella cura del diabete con queste molecole non si limita agli effetti sulla glicemia. Numerosi studi hanno dimostrato l'**impatto favorevole** di questi farmaci sul profilo **lipidico**, sul profilo **pressorio** e sulla **riduzione della circonferenza addominale**, consentendo per la prima volta un vero approccio globale alle alterazioni metaboliche tipiche della patologia diabetica (1).

### GLP-1 e fattori di rischio cardiovascolari

Nei *trial* clinici del gruppo LEAD (*Liraglutide effect and action in diabetes*) l'utilizzo di liraglutide produce una modesta ma significativa **riduzione** dei valori di **pressione sistolica** (2-6 mm Hg), senza modifiche significative sui valori di diastolica. La diminuzione pressoria non è correlata al calo ponderale (2). In alcuni esperimenti su modelli animali GLP-1 sembra possedere effetto diuretico e proprietà natriuretiche, attraverso un aumento di peptide natriuretico atriale.

Durante il trattamento con exenatide i valori di **trigliceridi, acidi grassi liberi e colesterolo VLDL si riducono** con un corrispondente **incremento** dei valori di **HDL**.

Per quanto riguarda il **calo ponderale**, l'infusione di GLP-1 **riduce la spesa energetica indotta dall'alimentazione**, attraverso una minore ossidazione dei carboidrati senza effetto su lipidi e grassi: la perdita di peso determinata dalle incretine è più simile a quella da riduzione calorica piuttosto che da aumento del consumo energetico e sarebbe determinata anche da effetti a livello del sistema nervoso centrale e dal rallentato svuotamento gastrico (vedi oltre).

### GLP-1 e cuore

L'infusione continua di GLP-1 per 72 ore in pazienti con frazione di eiezione < 40%, a seguito di infarto miocardico e dopo angioplastica, porta a un incremento della frazione di eiezione rispetto ai pazienti trattati con *placebo* (3).

L'infusione di exenatide per 6 ore in pazienti infartuati, avviata 15 minuti prima di un'angioplastica, determina una riduzione dell'area di infarto, senza alcuna modifica della frazione di eiezione a 30 giorni dall'evento clinico (4).

Anche nello **scompenso cardiaco classe NYHA III e IV**, l'infusione continua di GLP-1 per 5 settimane, in aggiunta alla terapia tradizionale, porta a un **miglioramento della frazione di eiezione**.

### GLP-1 e sistema nervoso centrale

La somministrazione di analoghi del GLP-1 aumenta il senso di sazietà e riduce l'introito calorico. Il picco post-prandiale del GLP-1 è associato a un aumento del flusso ematico a livello ipotalamico (regolazione dell'assunzione di cibo) e della corteccia pre-frontale (coinvolta nella regolazione del senso di sazietà). **L'aumento della sazietà e il calo ponderale mediati dalle incretine rappresentano un'interessante opzione terapeutica nel paziente diabetico obeso di tipo 2.**

In modelli animali sono stati riscontrati effetti favorevoli sia sulle fibre nervose che nelle malattie degenerative come Parkinson e Alzheimer.



### GLP-1 e reni

L'infusione endovenosa di GLP-1 in pazienti obesi aumenta l'escrezione di sodio e riduce l'iperfiltrazione glomerulare, suggerendo un potenziale **effetto nefro-protettivo**. In vitro è stata osservata un'azione anti-infiammatoria attraverso una diminuzione dell'attivazione citochinica, possibilità terapeutica interessante per il trattamento della nefropatia diabetica (5).

### GLP-1 e tratto gastroenterico

Dopo infusione di GLP-1 in volontari umani, il volume gastrico, studiato tramite SPECT, aumenta e si **riduce lo svuotamento gastrico**; l'effetto, dose dipendente, concorre agli effetti ipoglicemizzanti delle incretine. Tra gli effetti collaterali più comuni di queste terapie, verosimilmente correlati all'effetto sul volume gastrico stesso, sono la **nausea** e il **vomito**: tali sintomi tendono a diminuire con il tempo e solo il 5% dei pazienti abbandona la terapia per la loro persistenza.

### GLP-1 e pancreas

C'è un dibattito sempre crescente sui possibili effetti del GLP-1 sul pancreas esocrino, in particolare sul rischio di pancreatiti e sullo sviluppo di tumore pancreatico.

L'EMA (*European Medicine Agency*) nel luglio 2013 ha pubblicato un documento ufficiale, in cui ribadiva che sulla base degli studi pubblicati non vi era motivo di preoccupazione o di sospensione del farmaco in relazione al rischio di tumore pancreatico e di pancreatite, raccomandando uno stretto monitoraggio clinico, in attesa di studi clinici di dimensioni maggiori. Uno studio pubblicato da Giorda (6) ha confermato questo dato: in una popolazione di circa 300.000 pazienti in terapia con anti-diabetico orale, l'utilizzo di farmaci incretinici non si associava ad aumentata insorgenza di pancreatite acuta.

Sono sicuramente necessari studi su popolazioni più ampie per definire al meglio il rischio di **pancreatiti** dopo l'utilizzo di incretine: al momento **i dati a disposizione** evidenziano un **rischio basso**, ma si raccomanda particolare **prudenza** nei pazienti con altri fattori di rischio (pregressa pancreatite, abuso alcolico, severa ipertrigliceridemia).

Per quanto riguarda lo sviluppo di **tumore pancreatico**, si raccomanda **cautela** nei pazienti con **familiarità per tumori pancreatici**.

Nei modelli animali la somministrazione di exenatide e di liraglutide ha determinato espansione della massa  $\beta$ -cellulare, mentre nell'uomo è stato evidenziato solo un miglioramento della funzionalità  $\beta$ -cellulare senza evidenza di rigenerazione.

### GLP-1 e iperplasia cellule C tiroidee

Nei roditori il trattamento a lungo termine con liraglutide si è associato a un aumento dell'iperplasia delle cellule C tiroidee e di tumori.

Attualmente non sono stati riportati casi di tumori midollari della tiroide, ma è ancora **discusso l'utilizzo di incretine in pazienti con pregresso tumore midollare della tiroide**. La FDA raccomanda il dosaggio della calcitonina.

### Conclusioni

Gli **effetti positivi** di una terapia basata sull'utilizzo di GLP-1 sono **molteplici**: sul **compenso glicemico**, sul **profilo lipidico**, sul **profilo pressorio**, sul **calo ponderale**. Non sono ancora del tutto chiari gli effetti sul pancreas esocrino.

L'attuale *management* del paziente con diabete mellito tipo 2 prevede la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari e il trattamento di tutte le complicazioni vascolari in aggiunta al controllo glicemico. Gli **effetti sistemici** delle **incretine** si sposano bene al **controllo** delle diverse **problematiche metaboliche**; saranno però necessari ulteriori studi e approfondimenti sulla preservazione  $\beta$ -cellulare e sul miglioramento delle complicanze microvascolari.

### Bibliografia

1. Sivraman SC, Barber TM, et al. Glucagon-like peptide-1 based therapies. Br J Diab Vascul Disease [2013, 13: 229-37.](#)
2. Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin based therapies. Lancet [2009, 373: 438-9.](#)
3. Robinson LE, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. BMJ Open [2013, 3: e001986.](#)
4. Gao H, et al. PET of glucagon like peptide receptor upregulation after myocardial ischemia or reperfusion injury. J Nucl Med [2012, 53: 1960-8.](#)
5. Kodera R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. Diabetologia [2011, 54: 965-78.](#)
6. Giorda CB, et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control study. Lancet Diabetes Endocrinol [2014, 2: 111-5.](#)
7. Egan AG, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs — FDA and EMA assessment. N Engl J Med [2014, 370: 794-7.](#)