

INCRETINE, PANCREATITE E CANCRO DEL PANCREAS: LINK O MOLTO RUMORE PER NULLA?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Il trattamento del diabete mellito tipo 2 basato sulle incretine migliora l'iperglicemia senza causare incremento di peso e il loro impiego nel mondo sta aumentando enormemente. Sono sorte preoccupazioni riguardo la sicurezza a lungo termine delle incretine, come riportato da Cohen (1), specialmente per il rischio di pancreatite e carcinoma pancreatico, sia adenocarcinoma che tumori neuroendocrini.

Sebbene le preoccupazioni riguardo gli eventi avversi delle incretine fossero inizialmente focalizzate sulla pancreatite acuta, recenti studi osservazionali indicano un **rischio aumentato di infiammazione pancreatica subclinica e cancro pancreatico** (2-3). Uno studio ha riportato che il cancro pancreatico è più comune in pazienti con diabete che utilizzano exenatide o sitagliptin rispetto a coloro che usano altri anti-iperglicemizzanti (2). Preoccupazioni simili vennero sollevate dalla commissione della *German Medical Association* in pazienti trattati con exenatide (3). Queste preoccupazioni vennero rinforzate dai dati della *Food and Drug Administration adverse event reporting system*, che suggerì un rischio aumentato di cancro pancreatico in pazienti trattati con incretine (4). Sebbene questi studi rappresentino una ragione di preoccupazione, **si tratta di studi osservazionali che mancano della prova di causalità.**

Quando si interpretano tali dati devono essere prese in considerazione numerose questioni epidemiologiche.

1. Studi umani e animali condotti dalle compagnie farmaceutiche hanno uniformemente riportato che il rischio di pancreatite e cancro pancreatico non è aumentato dalle incretine (5-6).
2. Il *database* che riporta informazioni reali sui volontari soffre di importanti limitazioni che includono errori di registrazione.
3. I dati più recenti non considerano fattori di rischio come il fumo, la storia familiare, l'obesità, l'uso di altri anti-diabetici (in particolare metformina), e la presenza di una sottostante pancreatite cronica.
4. La stessa associazione tra diabete e cancro pancreatico è complessa (7): è riconosciuto come il diabete di lunga durata rappresenti un modesto fattore di rischio per il cancro pancreatico, come pure l'insorgenza di diabete (da meno di due anni) può essere una manifestazione di cancro del pancreas.
5. La pancreatite cronica riscontrata in pazienti che assumono incretine è stata indicata come un potenziale meccanismo di sviluppo di cancro del pancreas.
6. Uno studio su cavie ha trovato che l'exendin-4, un analogo del GLP-1, induceva la distruzione della struttura pancreatica, portava a pancreatite e aumentava lo sviluppo della neoplasia pancreatica intra-epiteliale (8). Altri studi hanno riportato risultati discordanti ed è ancora oscuro il vero effetto istologico di questi farmaci.
7. In pazienti trattati con incretine è stato riportato l'incremento asintomatico degli enzimi pancreatici (in particolare amilasi e lipasi)(9).
8. Anche l'iperplasia delle cellule duttali e acinari del pancreas e la possibile metaplasia correlata all'effetto trofico di questi farmaci possono essere fattori contribuenti.
9. Un recente studio ha dimostrato che nel pancreas di donatori che avevano assunto incretine era aumentata la massa pancreatica ed erano più comuni cambiamenti di tipo displastico (10).

Nessuna prova finora indica che la terapia con incretine sia mutagena. L'evoluzione di lesioni pancreatiche pre-maligne, quali la neoplasia pancreaticca intra-epiteliale, a cancro pancreatico metastatico, si sviluppa in oltre un decennio, pertanto la maggior parte dei pazienti con tali lesioni non svilupperà il cancro del pancreas nel corso della vita. Ammesso che le incretine aumentino il rischio di cancro pancreatico, questo potrebbe avvenire attraverso l'accelerazione della trasformazione delle lesioni pre-maligne a cancro invasivo.

I **tumori pancreatici neuroendocrini** sono rari, ma la loro incidenza sembra essere aumentata (11). Ci sono preoccupazioni che le incretine possano aumentare il rischio di sviluppo di questi tumori, forse a causa di un blocco prolungato della produzione di glucagone. In studi sperimentali su topi si è visto che solo gli animali con inattivazione omozigote del recettore per il glucagone sviluppavano iperplasia delle cellule insulari con displasia ed eventualmente tumori neuroendocrini pancreatici, mentre questo non succedeva nei topi intatti o in quelli con inattivazione eterozigote (12). Questo dato suggerisce come l'inibizione completa del segnale del glucagone possa rappresentare una strategia rischiosa nel trattamento del diabete. **I dati riguardanti le terapie incretiniche e il rischio di sviluppare questi tumori nell'uomo sono limitati ed è difficile estrapolare sull'uomo studi condotti in cavie selezionate.** Uno studio che ha esaminato pancreas espuntati da donatori con diabete tipo 2 che stavano assumendo incretine ha trovato iperplasia delle alfa-cellule, microadenomi che esprimevano glucagone e tumori pancreatici neuroendocrini (10). Tali cambiamenti non sono stati riscontrati in pazienti con o senza diabete che non avevano assunto incretine. Sebbene preoccupanti, queste osservazioni **non confermano un'associazione nell'uomo tra tumori pancreatici neuroendocrini e incretine.** Sebbene siano rari i tumori clinicamente manifesti, studi autoptici evidenziano che i tumori neuroendocrini pancreatici silenti sono comuni e vengono individuati nello 0.8-10% delle persone più anziane (13). Poiché il diabete sembra essere più comune in pazienti con questi tumori rispetto ai controlli (14), non è così irragionevole aspettarsi che ne possa venire diagnosticato uno in alcuni pazienti diabetici che assumono incretine. Saranno necessari studi molti ampi per valutare il potenziale effetto delle incretine sul rischio di sviluppare questi tumori.

In conclusione, sono comparse **segnalazioni di effetti collaterali sul pancreas** di trattamenti con incretine, **ma mancano studi controllati.** Vista la lunga storia naturale dei tumori pancreatici, ci vorranno molti anni per risolvere queste controversie. **Sono necessari una continua farmacovigilanza e nuovi studi prospettici,** condotti in collaborazione dalle case farmaceutiche e da esperti indipendenti, che valutino nel tempo gli effetti trofici e infiammatori di questi farmaci. Nel frattempo è consigliabile che **ogni medico, prima di iniziare questo trattamento, abbia un colloquio sereno e rassicurante con i suoi pazienti,** sia sui benefici metabolici di questo trattamento che sulla possibilità di effetti avversi, sulla cui natura e prevalenza potrebbe essere prematuro esprimersi. **Sembra prematuro consigliare la sospensione delle incretine nei pazienti già in trattamento.**

Bibliografia

1. Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing drugs been underplayed? *BMJ* [2013, 346: f3680](#).
2. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* [2011, 141: 150-6](#).
3. Spranger J, Gundert-Remy U, Stammerschulte T. GLP-1-based therapies: the dilemma of uncertainty. *Gastroenterology* [2011, 141: 20-3](#).
4. Perspectives on GLP-1 agents for diabetes. *Quarter Watch* [18 April 2013](#).
5. Busch SJ, Hoffmann P, Sahota P, et al. Studies in rodents with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin to evaluate possible drug-induced pancreatic histological changes that are predictive of pancreatitis and cancer development in man. *Diabetes Obes Metab* [2013, 15: 72-6](#).
6. Engel SS, Round E, Golm GT, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther* [2013, 4: 119-45](#).
7. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* [2009, 10: 88-95](#).
8. Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes* [2012, 61: 1250-62](#).
9. Lando HM, Alattar M, Dua AP. Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagon like peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. *Endocr Pract* [2012, 18: 472-7](#).
10. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* [2013, 62 2595-604](#).
11. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* [2008, 19: 1727-33](#).
12. Yu R, Dhall D, Nissen NN, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in glucagon receptor-deficient mice. *PLoS One* [2011, 6: e23397](#).
13. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* [1991, 36: 933-42](#).
14. Halfdanarson TR, Bamlet WR, McWilliams RR, et al. Risk factors for sporadic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): updated results from a single-center case control study [abstract]. *J Clin Oncol* 2012, 30 (suppl): e14594.
15. Halfdanarson TR, Pannala R. Incretins and risk of neoplasia. *BMJ* [2013, 346: f3750](#).