

## Saxagliptin: un tocco di classe per modulare la pressione arteriosa



A. Gatti<sup>1</sup>, D. Carleo<sup>2</sup>

adrianogatti@libero.it

<sup>1</sup> ASL Napoli 1 Centro, PO San Gennaro, UOC di Malattie del Metabolismo; <sup>2</sup> Centro di Diabetologia, Napoli 2 Nord

**Parole chiave:** Saxagliptin, DPP4-I, Iper-tensione arteriosa, Ossido nitrico

**Key words:** Saxagliptin, DPP4-I, Arterial hypertension, Nitric Oxide

### Riassunto

Nei diabetici di tipo 2 è difficile da controllare la pressione sanguigna. È importante capire se i nuovi trattamenti per il diabete, per esempio quelli basati su sistema delle incretine, possono avere anche effetti secondari di fuori del controllo glicemico. Recentemente i DPP4-I si sono resi disponibili come una nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti orali per il trattamento del diabete di tipo 2.

L'ipoglicemia e il sovrappeso sono noti come importanti fattori predittori d'ipertensione arteriosa nei diabetici. I DPP4-I mostrano un basso tasso di eventi ipoglicemici e un effetto neutro sul peso. Tali vantaggi si trasformano in un effetto benefico sul sistema cardiovascolare. Inoltre anche altri meccanismi sono probabilmente coinvolti nell'effetto vascolare delle incretine, compreso quello sulla vasodilatazione endoteliale NO-dipendente.

Nel nostro studio retrospettivo osservazionale abbiamo voluto valutare l'effetto di un DPP4-I, il Saxagliptin, sulla pressione arteriosa in un gruppo di diabetici tipo 2.

**Materiali e metodi.** Il nostro studio ha coinvolto 60 pazienti diabetici tipo 2 studiati in modo retrospettivo. Dati clinici antropometrici ed esami del sangue di questi pazienti sono stati registrati per 12 mesi prima di iniziare la terapia con Saxagliptin (T-12), al momento di iniziare la terapia (T0) e dopo 12 mesi di terapia (T+12). Durante l'osservazione terapia antipertensiva in atto non è cambiata.

**Risultati.** I risultati hanno evidenziato un incremento della pressione sistolica e media da T-12 a T0. Sorprendentemente, durante l'ultimo periodo di osservazione (T0/T+12 mesi) le pressioni sistoliche e medie sono state ridotte anche se in misura diversa. La spiegazione di questo effetto del Saxagliptin sulla pressione sanguigna potrebbe essere attribuibile all'aumentata produzione di NO endoteliale, in modo simile a quanto dimostrato a livello glomerulare e dell'endotelio aortico sperimentalmente da Mason nel ratto.

**Conclusioni.** L'efficacia di Saxagliptin sul controllo glicemico è ben riconosciuto, quello che per gli autori è nuovo è l'effetto additivo sulla pressione sanguigna. Questo studio è retrospettivo e ha coinvolto un piccolo campione di pazienti. Altri studi sono necessari per chiarire l'effetto degli inibitori DPP4 sulla pressione sanguigna.

### Summary

In type 2 diabetics, it is difficult to control blood pressure. It is important to understand if the new treatments for diabetes, for instance those based on incretin system, may have also ancillary effects beyond glucose control. Recently DPP4-I became available as a new class of oral hypoglycemic agents for treatment of Type 2 Diabetes.

Hypoglycaemia and overweight are known as important predictor factors of increase of blood pressure in diabetics. DPP4-I show a low rate of hypoglycaemic events and a neutral effect on weight. These advantages may turn as a beneficial effect on cardiovascular system. Furthermore also other mechanisms are suggested to be involved in the vascular effect of incretins, including effect on endothelial NO- dependent vasodilation.

In our observational retrospective study, we aimed to evaluate the effect of a DPP4-I, Saxagliptin, on blood pressure in a group of type 2 diabetics.

**Materials and methods.** Our study involved 60 type 2 diabetic patients studied in a retrospective way. Anthropometric clinical data and blood tests of this patients were recorded for 12 months prior to initiation of therapy with Saxagliptin (T-12), at the time of the started therapy (T0) and after 12 months of therapy (T+12). During the observation, antihypertensive used therapy did not change.

**Results.** The results show a little increase in systolic/diastolic and media blood pressure from T-12 to T0. Unexpectedly, during the last observation period (T0/T+12 months) systolic/diastolic and mean pressure are reduced although to varying degrees. The explanation of this effect of Saxagliptin on blood pressure may be attributable to the increased endothelial production of NO, in a similar way as shown in glomerular endothelium and aortic experimentally by Mason in the rat.

**Conclusions.** The efficacy of Saxagliptin on glycaemic control is well acknowledged, for the authors what is new is the additive effect on blood pressure. This study is retrospective and involved a small sample of patients. Further studies are needed to clarify the effect of DPP4 inhibitors on blood pressure.

Nei diabetici di tipo 2 un costante controllo della pressione arteriosa è difficile. È importante comprendere se i nuovi trattamenti ipoglicemizzanti, specialmente se agiscono sul sistema incretinico, possano avere effetti ancillari oltre l'azione normoglicemizzante. Recentemente i DPP4-I sono diventati disponibili sotto forma di una nuova classe di agenti per il trattamento dei diabetici di tipo 2.

Saxagliptin è un inibitore dei DPP-4, può essere utilizzato in associazione con Metformina, Sulfanilurea, Glitazoni e Insulina<sup>(1-3)</sup>, inoltre può essere utilizzato anche nei pazienti anziani<sup>(4)</sup> e con danno renale<sup>(5)</sup>. Tutti sappiamo quanto gli episodi ipoglicemici e l'incremento del peso corporeo siano importanti fattori predittori di rialzi pressori nei pazienti diabetici. Uno dei vantaggi della terapia con i DPP4-I è la bassa incidenza di eventi ipoglicemici e un effetto neutro sul

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

peso corporeo<sup>(6-8)</sup>. Questi vantaggi possono certamente essere utili anche sul sistema cardiovascolare. Inoltre anche altri meccanismi hanno suggerito un possibile coinvolgimento nell'effetto cardiovascolare delle incretine, compresi l'azione sulla vasodilatazione endoteliale NO-dipendente.

In questa nostra osservazione retrospettiva abbiamo voluto valutare gli effetti di uno dei DPP4-I, il Saxagliptin, sulla pressione arteriosa in un gruppo di diabetici di tipo 2.

## Materiali e metodi

Abbiamo selezionato in modo retrospettivo tutti i diabetici di tipo 2 in terapia con Saxagliptin che sono transitati per il nostro Centro Diabetologico di Riferimento dell'ASL Napoli 1 Centro nel corso del 2011 e abbiamo selezionato 60 pazienti con associata solo terapia con metformina. Tutti i dati necessari sono stati estrapolati da quelli memorizzati routinariamente nella cartella clinica elettronica Eurotouch versione 10 di cui siamo dotati.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla raccolta anamnestica, misurazione dei rilievi obiettivi (altezza, peso e BMI) e al prelievo ematico per determinare la glicemia e l'HbA1c. Tali parametri sono stati rilevati 12 mesi prima di iniziare la terapia con Saxagliptin (T-12 mesi), al momento di iniziare la terapia (T0) e 12 mesi dopo l'inizio della terapia (T+12 mesi). Durante l'intera osservazione la terapia antiipertensiva in atto non subiva modifiche.

I campioni di sangue sono stati raccolti dopo il prescritto digiuno notturno e sono stati esaminati con analizzatori semi automatici in uso presso il nostro ospedale usando kit commerciali. Le misure antropometriche (altezza e peso) sono state raccolte senza scarpe e con abiti minimi e leggeri come previsto dai protocolli internazionali, sono state misurate due volte riportando la media delle due rilevazioni, con un'approssimazione di 0.1 Kg per il peso e di 0,5 cm per le

Tabella 1. Età e durata (Media ±DS) della malattia nella popolazione in toto e divisa per sesso (range in anni).

	Tutti (n. 60)		M (61.1%)		F (38.9%)	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Età (41-73)	63.23	8.56	61.46	8.84	66.09	7.40
Durata malattia (2-28)	12.32	8.03	12.16	6.62	12.57	10.06

altre misure. Abbiamo quindi calcolato il BMI (Kg/m<sup>2</sup>). La pressione arteriosa è stata rilevata con apparecchio a mercurio, con bracciale d'ideale larghezza, eseguendo tre misurazioni del paziente seduto e posto in condizioni ambientali e psicologiche ottimali, registrando quindi il valore medio. I dati sono stati esposti come media ± deviazione standard.

## Risultati

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche relative all'età anagrafica e alla durata della malattia diabetica della popolazione in toto e divisa per sesso. La tabella 2 e la figura 1 riportano le dosi di metformina assunte nella tre fasi dell'osservazione. Nella tabella 3 sono esposti i valori dei rilievi antropometrici e laboratoristici nel corso delle tre fasi della rilevazione e delle relative differenze. I dati glicemici e dell'HbA1c della nostra popolazione nelle tre diverse fasi di rilevazione confermano ampiamente l'efficacia del Saxagliptin nella terapia del diabete (Tabella 4 – Figura 2). È noto che i DPP4-I non interferiscono con il peso corporeo e con il BMI, la tabella 5 e la figura 3 confermano l'azione neutra del Saxagliptin su tali parametri.

Abbiamo trovato un aumento della pressione sistolica di 2,97 mmHg da T-12 a T0, nello stesso periodo la pressione diastolica del sangue e la pressione arteriosa

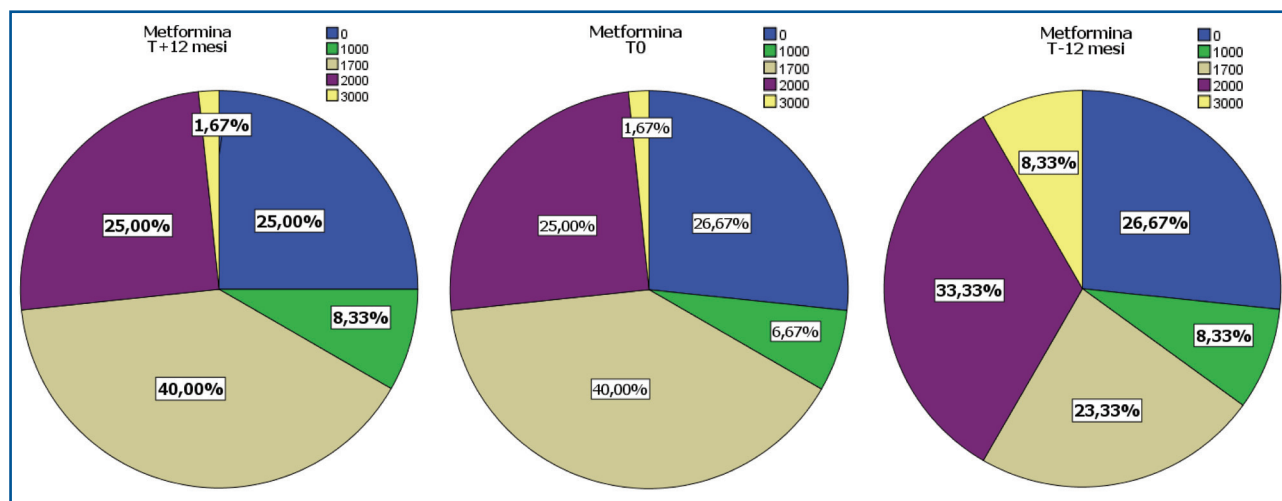


Figura 1. Diversa distribuzione con metformina nelle tre fasi dell'osservazione.

**Tabella 2.** Diversa distribuzione della terapia con metformina nelle tre fasi dell'osservazione.

Metformina mg	T -12 mesi		T0		T+12 mesi	
	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%
0	16	26,7	16	26,7	15	25,0
1000	5	8,3	4	6,7	5	8,3
1700	14	23,3	24	40,0	24	40,0
2000	20	33,3	15	25,0	15	25,0
3000	5	8,3	1	1,7	1	1,7

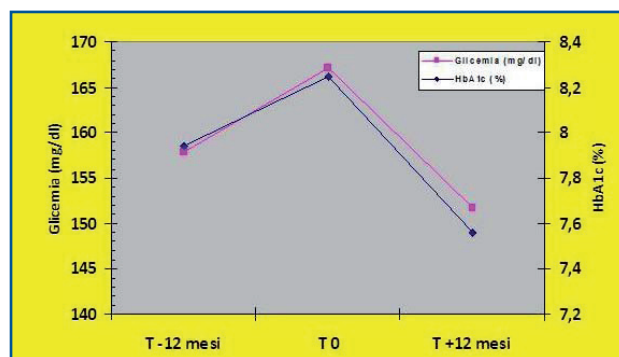
**Tabella 3.** Andamento dei rilievi antropometrici e laboratoristici nelle 3 fasi dell'osservazione, e relative differenze.

	T -12 mesi		T0		T+12 mesi	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Peso (Kg.)	75,23	12,03	74,74	11,56	75,00	12,29
Differenza peso (kg.)			-0,50	2,47	0,58	3,13
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	28,27	3,99	28,14	3,89	28,18	3,90
Differenza BMI (kg/cm <sup>2</sup> )			-0,14	0,98	0,02	1,16
Glicemia (mg/dl)	157,90	41,42	167,20	47,75	151,68	37,90
Differenza glicemia (mg/dl)			7,70	56,79	-16,72	49,48
HbA1c (%)	7,94	1,43	8,25	1,59	7,56	1,27
Differenza HbA1c (%)			0,31	1,22	-0,70	1,44
Pressione Arteriosa Media (mmHg)	102,17	9,26	104,21	11,55	100,42	7,01
Differenza Pressione Media (mmHg)			1,67	14,19	-3,79	11,97
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)	127,67	12,40	130,92	16,35	124,17	10,70
Differenza Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)			3,17	18,80	-6,67	18,33
Pressione Arteriosa Diastolica (mmHg)	78,08	6,11	78,50	7,61	76,83	6,10
Differenza Press. Arteriosa Diastolica (mmHg)			0,75	8,92	-1,67	8,57

**Tabella 4.** Andamento della glicemia media (mg/dl) e dell'HbA1c (%) nelle 3 fasi dell'osservazione.

	T -12 mesi		T0		T+12 mesi	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Glicemia (mg/dl)	157,90	41,42	167,20	47,75	151,68	37,90
HbA1c (%)	7,94	1,43	8,25	1,59	7,56	1,27

media sono incrementate rispettivamente di 0,58 mmHg e 1,45 mmHg. Inaspettatamente durante l'ultimo periodo di osservazione (T +12 mesi) la pressione sistolica ha mostrato una riduzione di 7,54 mmHg, la pressione diastolica è stata ridotta di 2,01 mmHg e di conseguenza si rilevava una riduzione della pressione arteriosa media di 1,43 mmHg (Figura 4 e Tabella 6). Era anche molto interessante notare come la pressione differenziale, misurata come differenza tra pressione sistolica e diastolica, e che è nota per essere un predittore indipendente di malattia cardiovascolare nei soggetti ipertesi e diabetici, sia risultata aumentata di 2.84 mmHg da T-12 mesi a T0, ridotta di 5.09 mmHg da T0 a T+12 mesi. La spiegazione di questo effetto del Saxagliptin sulla pressione sanguigna potrebbe



**Figura 2.** Andamento della glicemia media (mg/dl) e dell'HbA1c (%) nelle tre fasi dell'osservazione.

**Tabella 5.** Variazioni del peso corporeo (kg) e del BMI (kg/cm<sup>2</sup>) delle diverse fasi dell'osservazione clinica.

	T -12 mesi		T0		T+12 mesi	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
Peso (kg.)	75,23	12,03	74,74	11,56	75,00	12,29
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	28,27	3,99	28,14	3,89	28,18	3,90

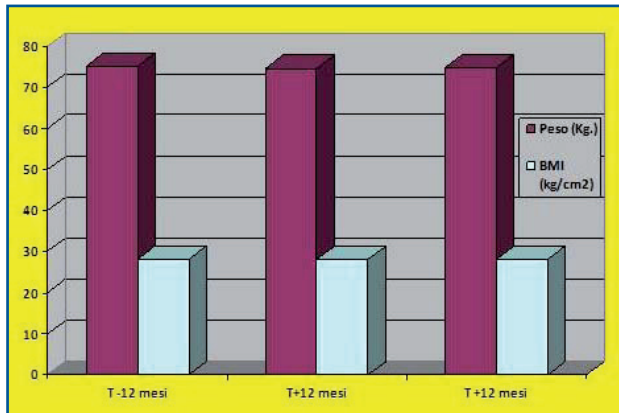


Figura 3. Variazioni del peso corporeo (kg) e del BMI (kg/m<sup>2</sup>) delle diverse fasi dell'osservazione clinica.

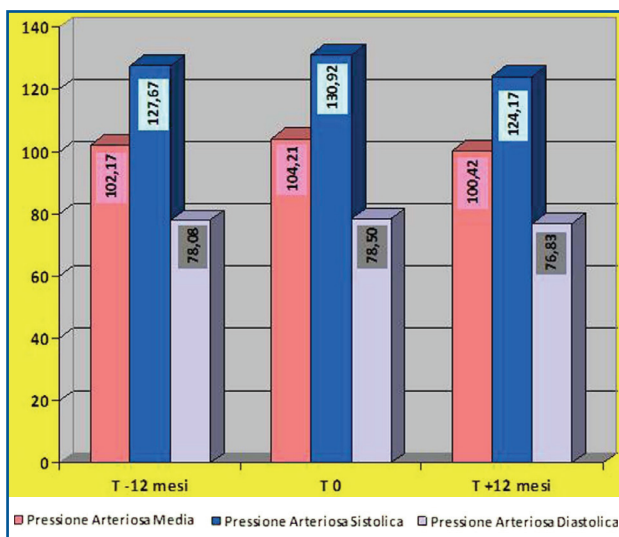


Figura 4. Variazioni delle medie delle pressioni arteriose sistolica/diastolica/media (mmHg) delle diverse fasi dell'osservazione clinica.

Tabella 6. Variazioni delle pressioni arteriose sistolica, PAS; diastolica, PAD; media, PAM (mmHg) delle diverse fasi dell'osservazione clinica.

	T -12 mesi		T 0		T+12 mesi	
	M	±DS	M	±DS	M	±DS
PAM (mmHg)	102,17	9,26	104,21	11,55	100,42	7,01
PAS (mmHg)	127,67	12,40	130,92	16,35	124,17	10,70
PAD (mmHg)	78,08	6,11	78,50	7,61	76,83	6,10

essere simile a quanto sperimentalmente dimostrato da Mason nel ratto<sup>(9-10)</sup>, secondario all'effetto stimolante la produzione di NO a livello glomerulare e aortica e dovuta all'effetto inibitorio sui livelli di perossinitrito (ONOO<sup>-</sup>).

## Conclusioni

L'efficacia del Saxagliptin sul controllo glicemico è ben conosciuta, quello che per gli Autori è nuovo è l'effetto additivo sulla pressione sanguigna, soprattutto con la differenziale noto fattore di rischio per eventi cardiovascolari. Questo studio è retrospettivo e ha coinvolto un piccolo campione di pazienti. Altri studi sono necessari per chiarire l'effetto di DPP4 inibitori sulla pressione sanguigna.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Yang LP. Saxagliptin: a review of its use as combination therapy in the management of type 2 diabetes mellitus in the EU. *Drugs*. 72:229-48. doi: 10.2165/11208160-000000000-00000, 2012.
2. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin*. 28:513-23. doi: 10.1185/03007995.2012.665046. Epub Mar 1, 2012.
3. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomized controlled trial. *Int J Clin Pract*. 67:307-16, 2013.
4. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, Fleming D, Frederich R. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging*. 8:419-30. doi: 10.2147/CIA.S41246. Epub Apr 16, 2013.
5. Scheen AJ. Saxagliptin plus metformin combination in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Mar; 8:383-94. doi: 10.1517/17425255.2012.658771. Epub Feb 8, 2012.
6. Ali S, Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Jan;12(1):103-9. doi: 10.1517/14740338.2013.741584. Epub Nov 9, 2012.
7. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2013 Apr; 35:159-72. doi: 10.1007/s11096-012-9729-9. Epub Dec 22, 2012.
8. Yang W, Pan CY, Tou C, Zhao J, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 94:217-24, 2011.
9. Mason RP, Jacob RE, Kubant R, et al. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats. *J Atheroscler Thromb*. 18:774-83, 2011.
10. Mason RP, Jacob RE, Kubant R, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition With Saxagliptin Enhanced Nitric Oxide Release and Reduced Blood Pressure and sICAM-1 Levels in Hypertensive Rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 60:467-73, 2012.