

Incretine



L. Laviola, A. Leonardini

luigi.laviola@uniba.it

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Parole chiave: GLP-1, Incretine, Analoghi del GLP-1, Inibitori della DPP-4

Key words: GLP-1, Incretins, GLP-1 analogs, DPP-4-inhibitors

Il Giornale di AMD, 2013;16:166-172

Riassunto

Le "incretine" sono ormoni secreti da cellule endocrine presenti nel tratto gastrointestinale in risposta a nutrienti, in particolare a carboidrati, capaci di stimolare la secrezione insulinica a concentrazioni fisiologiche. Note da tempo, queste molecole hanno acquisito risonanza notevolissima per la loro capacità di ridurre l'iperglicemia attraverso una serie di effetti ipoglicemizzanti e di promuovere la crescita, differenziazione e sopravvivenza delle β cellule pancreatiche, almeno in sistemi sperimentali. È stato anche dimostrato che il GLP-1 è in grado di rallentare lo svuotamento gastrico, inibire l'inappropriata secrezione di glucagone dopo un pasto e ridurre l'introito alimentare inducendo un senso di sazietà. Per questi motivi, sono state sviluppate negli ultimi anni numerose molecole che sfruttano le proprietà del sistema del GLP-1, che sono oggi utilizzate per la terapia del diabete tipo 2. In questa rassegna saranno sintetizzati i principali studi clinici di registrazione delle molecole della classe delle incretine impiegate oggi in Italia per la terapia del diabete tipo 2. Inoltre, recenti studi di base e clinici hanno dimostrato che il GLP-1 mostra una serie di effetti cardioprotettivi, che sono legati da un lato agli effetti di miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare (glicemia, peso corporeo, pressione arteriosa, infiammazione), dall'altro a effetti biologici diretti sulla funzione delle cellule endoteliali e verosimilmente anche sulla performance e vitalità delle cellule miocardiche. L'approfondimento sperimentale e clinico di queste risposte biologiche può aprire nuove vie nella prevenzione e gestione del rischio cardiovascolare nella persona con diabete tipo 2.

Summary

The so-called incretin hormones (mainly GLP-1 and GIP) are secreted by endocrine cells located in the gut in response to nutrient ingestion, and physiologically promote food-induced insulin secretion. These hormones have been well known for years; however, there has been recently a growing interest in these compounds for their ability to reduce plasma glucose levels and to promote beta-cell growth, differentiation and survival, at least in experimental settings. GLP-1 has also been shown to modulate gastric emptying, decrease glucagon secretion and induce satiety, thus contributing to reduce food intake. Hence, multiple drugs have been developed in recent years which take advantage of the GLP-1 system to improve glucose control in type 2 diabetes. The main registration studies for the incretin drugs currently in use in Italy will be reviewed

here. In addition, in both basic and clinical studies GLP-1 has been shown to protect the cardiovascular system, by improving cardiovascular risk factors (hyperglycemia, excessive body weight, hypertension, inflammation) and by directly modulating function and viability of endothelial cells and cardiomyocytes. Additional basic and clinical studies will define the mechanisms of these protective effects and open new avenues for the prevention and treatment of type 2 diabetes with its cardiovascular complications.

Introduzione

Con il termine "incretine" si fa riferimento a ormoni secreti da cellule endocrine presenti nel tratto gastrointestinale in risposta a nutrienti, in particolare a carboidrati, capaci di stimolare la secrezione insulinica a concentrazioni fisiologiche. I più caratterizzati sotto questi aspetti sono il GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e il GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide). Questi ormoni, noti da tempo, hanno acquisito risonanza notevolissima per la loro capacità di ridurre l'iperglicemia attraverso una serie di effetti ipoglicemizzanti e di promuovere la crescita, differenziazione e sopravvivenza delle β -cellule pancreatiche, almeno in sistemi sperimentali. È stato anche dimostrato che il GLP-1 è in grado di rallentare lo svuotamento gastrico, inibire l'inappropriata secrezione di glucagone dopo un pasto e ridurre l'introito alimentare inducendo un senso di sazietà. In modelli animali, il GLP-1 è in grado di stimolare la proliferazione e la differenziazione della β -cellula, prevenendo l'insorgenza del diabete. Per questi motivi, sono state sviluppate negli ultimi anni numerose molecole che sfruttano le proprietà del sistema del GLP-1, che sono oggi utilizzate per la terapia del diabete tipo 2 (Tabella 1). Poiché il GLP-1 endogeno ha una emivita molto breve, essendo sottoposto a inattivazione proteolitica da parte dell'enzima Di-Peptidil-Peptidasi-4 (DPP-4), la ricerca biotecnologica ha disegnato due strategie: incrementare i livelli circolanti del GLP-1 attraverso l'inibizione dell'enzima DPP-4 (inibitori della DPP-4 o gliptine) oppure produrre molecole simili al GLP-1 ma resistenti all'azione inattivante dell'enzima DPP-4 (analoghi del GLP-1).

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

Tabella 1. Principali azioni delle incretine.

Le Incretine: Terapia Innovativa per il Diabete Tipo 2
Efficacia ipoglicemizzante (<i>specie su glicemia post-prandiale</i>)
Calo ponderale (<i>GLP-1A</i>)/controllo del peso (<i>DPP4-i</i>)
Bassissimo rischio di ipoglicemia
Terapia semplice
Non necessità di titolazione
Effetti positivi su fattori di rischio

Analoghi del GLP-1

Exenatide. L'exendin-4 è un peptide di 39 aminoacidi isolato dalle ghiandole salivari di un rettile, il mostro di Gila (*Heloderma suspectum*). Possiede una sequenza identica per il 53% al GLP-1 umano⁽¹⁾, ed è un agonista del recettore del GLP-1, legandosi al quale esercita le stesse attività del GLP-1. È resistente alla degradazione da parte dell'enzima DPP-4 e quindi ha una emivita più lunga, di circa 2-3 ore. L'exenatide è l'exendin-4 sintetico ed è la prima terapia basata sul GLP-1 approvata negli Stati Uniti dalla FDA per il trattamento del diabete tipo 2 in pazienti non sufficientemente controllati con ipoglicemizzanti orali. L'exenatide determina un aumento della secrezione insulinica in maniera dose-dipendente e glucosio-dipendente⁽²⁾. Come il GLP-1, l'exenatide ritarda lo svuotamento gastrico, sopprime l'inadeguata secrezione di glucagone e induce anche calo ponderale.

Tre studi clinici della durata di 30 settimane hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'exenatide nella terapia di pazienti diabetici tipo 2⁽³⁻⁵⁾. Questi 3 studi insieme a quello di Zinman et al⁽⁶⁾, della durata di 16 settimane, hanno esaminato gli effetti dell'exenatide, a un dosaggio iniziale di 5 µg poi portato a 10 µg, in pazienti in scarso controllo glicometabolico con sulfaniluree e metformina, (da soli o in combinazione) o con i glitazoni (da soli o in associazione con la metformina). Nei pazienti trattati con la dose piena si è osservato un calo dell'HbA_{1c} di circa l'1,0% rispetto al gruppo placebo, associato a una riduzione ponderale di circa 1.5 kg (nel gruppo trattato con sulfaniluree e glitazoni), e di circa 3 kg (exenatide aggiunta alla metformina). Gli effetti benefici della terapia sulla riduzione del peso corporeo si associavano anche a miglioramento dei valori di pressione arteriosa e del profilo lipidico: questo risultato è di fondamentale importanza dal momento che una larga proporzione dei pazienti con diabete mellito tipo 2 è affetta anche da sindrome metabolica. L'exenatide è stata anche confrontata con l'insulina glargine^(7,8) o con l'insulina aspart premiscelata (miscela costituita da analogo ad azione rapida e analogo ad azione ritardata)^(9,10). Nel primo studio di confronto con glargine, la riduzione dei livelli di HbA_{1c} è stata simile nei due gruppi (circa l'1,1% rispetto ai valori di base).

Tuttavia, si è osservato che i pazienti trattati con exenatide presentavano un miglior controllo della glicemia post-prandiale, mentre i pazienti trattati con glargine presentavano valori migliori della glicemia a digiuno. Un vantaggio della terapia con exenatide in confronto alla terapia con insulina glargine è stata la minore incidenza di episodi ipoglicemici, soprattutto quelli notturni. La terapia con exenatide si associava ad una maggiore incidenza di nausea (57% dei pazienti rispetto all'8,6% dei pazienti trattati con insulina glargine). Nei pazienti trattati con insulina il peso corporeo è aumentato di circa 1,8 kg, mentre nei pazienti trattati con exenatide è diminuito di circa 2,3 kg. Il secondo studio è stato condotto in 69 diabetici di tipo 2 trattati con exenatide o insulina glargine (entrambi in associazione a metformina). I due gruppi sono stati confrontati sulla base di misurazioni della funzionalità delle cellule β, del controllo glicemico e delle variazioni ponderali dopo 52 settimane di trattamento. I risultati dello studio hanno mostrato che il gruppo trattato con exenatide presentava un miglioramento significativo della funzionalità delle cellule β, un controllo glicemico (misurato in base alle riduzioni dei livelli di HbA_{1c}) paragonabile e un'incidenza più bassa di ipoglicemie rispetto ai soggetti in terapia con insulina glargine. Una nausea lieve-moderata è stato l'effetto collaterale più frequente che si è verificato in circa la metà dei pazienti trattati con exenatide, ma tendeva a diminuire nel tempo⁽⁸⁾.

Nauck et al.⁽⁹⁾ hanno confrontato l'aggiunta di exenatide e insulina premiscelata aspart (analogo/analogo protaminato, due volte al giorno) alla terapia con metformina o sulfaniluree. Il compenso glicometabolico è stato paragonabile nei due gruppi, ma l'exenatide ha dimostrato un migliore controllo delle glicemie post-prandiali. Anche in questo caso l'effetto sul peso corporeo è stato a favore dell'exenatide, perché si è osservata una significativa riduzione rispetto al gruppo trattato con insulina aspart; anche in questo caso, vi è stata una maggiore insorgenza di effetti indesiderati di tipo gastrointestinale nel gruppo trattato con exenatide. Risultati analoghi sono stati osservati in uno studio più recente, in cui l'exenatide è stata confrontata con insulina aspart 70/30 in aggiunta alla metformina⁽¹⁰⁾.

Liraglutide. Una strategia differente ha portato alla sintesi della liraglutide, un analogo del GLP-1 ottenuto attraverso la modifica di alcuni aminoacidi della sequenza primaria e il legame con un acido grasso, che permette il legame con l'albumina e la resistenza alla degradazione da parte della DPP-4, consentendo quindi la monosomministrazione giornaliera. La liraglutide si lega al recettore del GLP-1 e induce gli effetti biologici propri del GLP-1.

Sono stati condotti inizialmente studi con liraglutide in monoterapia, confrontata con placebo, e studi in cui liraglutide è stata confrontata con ipoglicemizzanti tradizionali. La somministrazione giornaliera di liraglutide in monoterapia in 193 pazienti con diabete tipo 2 ha

ridotto i livelli di HbA_{1c} ; il miglioramento del controllo glicemico era visibile già dopo una settimana di terapia. Nel braccio dello studio trattato con dosi massimali di glimepiride la riduzione dei livelli di HbA_{1c} non è risultata differente nei due gruppi. La liraglutide ha determinato una significativa riduzione del peso corporeo rispetto al gruppo trattato con placebo, mentre i pazienti trattati con glimepiride tendevano ad aumentare di peso⁽¹¹⁾. La terapia a base di liraglutide non si associava ad importanti eventi ipoglicemici, né all'insorgenza di nausea o vomito.

Il programma di studi di fase III relativi alla liraglutide è stato definito LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes). Nello studio LEAD-3, il trattamento con liraglutide in monoterapia ha mostrato effetti significativamente migliori sul compenso metabolico e sul peso corporeo rispetto a glimepiride⁽¹²⁾. Nel LEAD-2, liraglutide o glimepiride sono state aggiunte a metformina per un periodo di 26 settimane; il risultato è stato paragonabile per quanto riguarda il compenso metabolico, ma favorevole a liraglutide per la riduzione ponderale⁽¹³⁾. Nello studio LEAD-1, al trattamento con glimepiride è stata associata liraglutide o rosiglitazone; con i dosaggi più alti di liraglutide (1,2 e 1,8 mg/die) si è osservato un miglioramento significativo dell'emoglobina glicata, mentre il peso corporeo è stato ridotto dal trattamento con liraglutide 1,8 mg/die in confronto al rosiglitazone⁽¹⁴⁾. In pazienti trattati con metformina e rosiglitazone, l'aggiunta di liraglutide ha determinato una riduzione del peso corporeo e un miglioramento del compenso metabolico rispetto al placebo⁽¹⁵⁾. Particolarmente interessanti i risultati del LEAD-5, in cui il trattamento con liraglutide è stato confrontato con la terapia insulinica basale con glargine, in pazienti già trattati con metformina e glimepiride: i soggetti trattati con liraglutide hanno ottenuto un controllo metabolico e un peso corporeo significativamente migliori rispetto ai pazienti trattati con glargine⁽¹⁶⁾. Simili effetti (miglior controllo del peso e riduzione ponderale) sono stati osservati nello studio di confronto fra liraglutide e sitagliptin in pazienti trattati con metformina⁽¹⁷⁾. Infine, il confronto fra exenatide e liraglutide è stato condotto nello studio LEAD-6, in cui liraglutide al massimo dosaggio (1,8 mg/die) è stata paragonata a exenatide al dosaggio di 10 mcg due volte al giorno in diabetici tipo 2 in trattamento con metformina e/sulfoniluree. I livelli di emoglobina glicata e i valori medi di glicemia a digiuno erano significativamente minori nei soggetti trattati con liraglutide, mentre l'exenatide ha consentito di ottenere un miglior controllo della glicemia postprandiale. La riduzione ponderale è stata paragonabile in entrambi i gruppi sperimentali⁽¹⁸⁾.

Inibitori della DPP-4

Come detto in precedenza, il GLP-1 e il GIP vengono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Questa con-

siderazione ha portato ad ipotizzare un utilizzo clinico degli inibitori di questo enzima come metodo per incrementare le concentrazioni plasmatiche delle incretine e aumentarne quindi gli effetti biologici^(19,20). Quando la glicemia è elevata, le incretine agiscono in due modi per contribuire alla regolazione degli elevati livelli glicemici: stimolano il pancreas ad aumentare il rilascio di insulina e segnalano al fegato di ridurre la produzione di glucosio. La somministrazione di inibitori della DPP-4 induce un aumento delle concentrazioni sieriche del GLP-1 e un aumento del rapporto tra GLP-1 attivo⁽⁷⁻³⁷⁾ e la forma intatta (1-37, meno attiva biologicamente). Così, gli inibitori della DPP-4 esaltano la capacità propria dell'organismo di controllare i livelli glicemici aumentando i livelli delle forme attive di incretine contribuendo a ridurre i livelli glicemici in pazienti con diabete tipo 2. Gli inibitori della DPP-4 consentono una via di somministrazione orale e si associano a una minore frequenza di effetti collaterali gastrointestinali rispetto agli analoghi del GLP-1. Inoltre, esercitano un effetto complessivamente considerato neutro sul peso corporeo, a differenza degli analoghi che determinano nella maggioranza dei pazienti trattati una significativa riduzione ponderale. Dato che la metformina è in grado di stimolare debolmente la secrezione del GLP-1, si è pensato che la duplice terapia con inibitori della DPP-4 e metformina possa rappresentare la migliore associazione per ottenere un buon compenso glicometabolico⁽²¹⁾.

Sitagliptin. Il sitagliptin è il primo farmaco della classe degli inibitori della DPP-4 immesso sul mercato in Italia. L'efficacia della terapia con sitagliptin in monoterapia è stata dimostrata in numerosi studi⁽²²⁻²⁶⁾, che hanno mostrato la riduzione significativa di HbA_{1c} nel confronto con placebo, associata a effetti simili al placebo sul peso corporeo, sul numero di episodi ipoglicemici e sugli effetti collaterali gastrointestinali. Pazienti con livelli di HbA_{1c} intorno a 9% mostravano una migliore risposta al trattamento con maggiore riduzione dei valori di HbA_{1c} rispetto ai pazienti con valori di $HbA_{1c} < 8\%$ (riduzione dei livelli di HbA_{1c} rispettivamente di -1,52% e -0,57%)⁽²³⁾. Il sitagliptin è risultato efficace anche negli studi in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti. Ad esempio, l'aggiunta di sitagliptin a metformina ha comportato una riduzione dei livelli di HbA_{1c} rispetto al gruppo trattato con sola metformina (-0,65% e -0,77% nei due studi rispettivamente), e la comparsa di effetti collaterali gastrointestinali non è risultata differente tra i pazienti in terapia combinata o in terapia con sola metformina^(27,28). L'aggiunta del sitagliptin al pioglitazone migliorava dopo 24 settimane i livelli di HbA_{1c} (-0,85% rispetto al valore di base) e la glicemia a digiuno⁽²⁹⁾. In questo caso si sono osservati più effetti collaterali con il sitagliptin rispetto al placebo (13,7 vs. 6,2%). Nello studio di confronto tra sitagliptin e glipizide, nel quale questi farmaci sono stati aggiunti alla terapia con metformina, l'efficacia nel ridurre i livelli di HbA_{1c} è stata simile. Sitagliptin è stato ben tolle-

rato, con basso rischio di eventi ipoglicemici e con lieve riduzione del peso corporeo rispetto al gruppo trattato con glipizide in cui il peso corporeo è aumentato⁽³⁰⁾.

Vildagliptin. Il vildagliptin è un altro inibitore della DPP-4, efficace sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti quali metformina o i tiazolidinedioni. In diversi studi, la somministrazione di vildagliptin (50 o 100 mg al giorno) in monoterapia si associava ad una riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al gruppo placebo⁽³¹⁻³⁵⁾. Il vildagliptin è risultato efficace sul controllo metabolico anche in associazione a metformina, pioglitazone e insulina. L'aggiunta del vildagliptin in pazienti non a target con metformina ha dimostrato una riduzione dei livelli di HbA1c tra 0,7% e 1,1%^(36,37), con effetto neutro sul peso corporeo. Anche nei pazienti in terapia combinata con vildagliptin e pioglitazone si è osservato un significativo miglioramento dei livelli di HbA1c^(38,39). Quando il vildagliptin è stato aggiunto alla terapia insulinica, si è osservato un effetto positivo sui livelli di HbA1c⁽⁴⁰⁾. Negli studi di confronto con pioglitazone o metformina^(41,42) non si sono osservate differenze sul compenso glicometabolico; va segnalato, però, che il vildagliptin, a differenza dei tiazolidinedioni, non ha determinato aumento di peso. In un recente studio sono state valutate le oscillazioni glicemiche circadiane in pazienti diabetici tipo 2 randomizzati al trattamento con sitagliptin o vildagliptin. Nei pazienti trattati con vildagliptin la riduzione della variabilità glicemica è risultata significativamente maggiore, e questo effetto si è associato alla riduzione dei livelli plasmatici di marcatori di stress ossidativo, quali la nitrotirosina, e di infiammazione subclinica, quali interleuchina-6 e interleuchina-18⁽⁴³⁾.

Saxagliptin. Il saxagliptin è entrato più recentemente sul mercato, e può essere impiegato in pazienti con diabete tipo 2 in associazione a metformina o pioglitazone o sulfonilurea; recentemente ampliate le possibilità di utilizzo anche alla cosiddetta triplice associazione (con metformina e sulfonilurea) e all'insulina. Anche per il saxagliptin, gli studi registrativi hanno valutato il farmaco in monoterapia e in add-on a metformina, sulfonilurea o pioglitazone, nei vari confronti vs. placebo o vs. comparator. Il trattamento di add-on a metformina, ad esempio, è risultato efficace nel ridurre la HbA1c di circa 0,8%⁽⁴⁴⁾. Anche l'aggiunta di saxagliptin a pioglitazone ha permesso di ottenere una riduzione di circa 0,9% di HbA1c, verificata sino alla settimana 76⁽⁴⁵⁾. Nel confronto con glipizide, come terapia di add-on a metformina, il saxagliptin in uno studio di 52 settimane ha ottenuto un controllo metabolico paragonabile (riduzione di HbA1c pari a circa 0,8%), ma con una frequenza di ipoglicemie nettamente minore (3% vs. 36%) e con un significativo calo ponderale (1,1 kg), laddove i pazienti trattati con glipizide avevano osservato un incremento di circa 1,1 kg⁽⁴⁶⁾. Il farmaco è risultato ben tollerato, con un

rischio molto basso di ipoglicemia e in assenza di importanti effetti gastrointestinali.

Passare dalla terapia con gliptine alla terapia con analoghi del GLP-1 comporta variazioni cliniche significative? In uno studio recente, Pratley et al.⁽⁴⁷⁾ hanno osservato che il passaggio da sitagliptin a liraglutide ha determinato una riduzione della HbA1c (-0,2% nei pazienti trattati con liraglutide 1,2 mg/die, -0,5% nei pazienti trattati con liraglutide 1,8 mg/die) e un significativo calo ponderale (riduzione di 1,5-2,5 kg). Tuttavia, i pazienti cui era stata prescritta terapia con liraglutide hanno avuto una incidenza più alta di effetti collaterali gastrointestinali (15% circa), che duravano in genere alcune settimane⁽⁴⁷⁾.

Recenti novità: incretine e protezione cardiovascolare

Numerose evidenze dimostrano che il GLP-1 e i suoi analoghi hanno effetti benefici sulla pressione arteriosa, sul profilo lipidico e sul peso corporeo, che rappresentano tre tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare. È stato anche osservato che il GLP-1 e le molecole GLP-1-mimetiche possono migliorare i livelli di biomarcatori dell'infiammazione, contribuendo verosimilmente ad un profilo di espressione genica più favorevole a livello endoteliale⁽⁴⁸⁾. Anche in studi in vivo, condotti in soggetti con danno metabolico e vascolare (pazienti diabetici con coronaropatia documentata), l'infusione di GLP-1 ha migliorato l'attività contrattile dell'endotelio, come dimostrato dall'aumento della dilatazione flusso-mediata (FMD), un importante indicatore della funzionalità endoteliale⁽⁴⁹⁾.

Di particolare interesse - per le potenziali ricadute fisiopatologiche e terapeutiche - sono gli effetti diretti del GLP-1 sul miocardio. I recettori per il GLP-1 sono dimostrabili e funzionali su tutte le cellule presenti nei tessuti cardiaci (miocardiociti, cellule endocardiche, cellule endoteliali), sia nell'animale sperimentale, sia nell'uomo⁽⁴⁸⁾. La ablazione del recettore per il GLP-1 attraverso tecniche di ingegneria genetica nel topo si associa ad anomalie strutturali e funzionali del cuore⁽⁵⁰⁾. Per converso, è stata osservata una migliore resistenza al danno ischemico e una più prolungata sopravvivenza negli animali in cui i livelli circolanti di GLP-1 vengono aumentati mediante l'inattivazione degli enzimi responsabili del catabolismo del GLP-1, a sottolineare il ruolo importante che questo ormone gioca fisiologicamente nello sviluppo e nella maturazione delle strutture cardiache⁽⁵¹⁾. Nell'animale studiato in vivo, il GLP-1 agisce proteggendo direttamente le strutture cardiache: se si induce un infarto sperimentale, nell'animale pre-trattato con GLP-1 l'area dell'infarto è più piccola rispetto al non pre-trattato⁽⁵²⁾. Anche il trattamento con analoghi del GLP-1, in studi sperimentali su animali in cui viene indotta una ischemia coronarica, ha determinato una

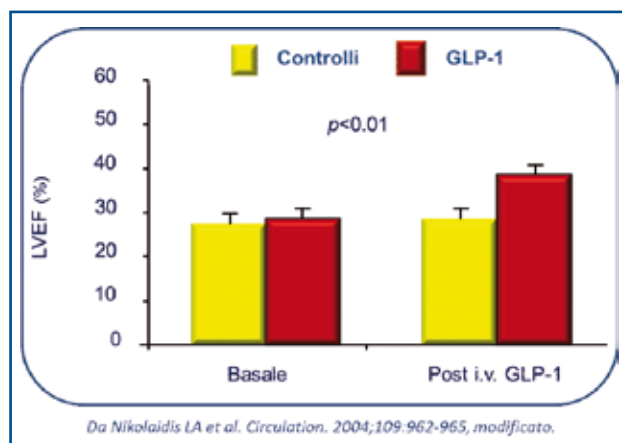


Figura 1. L'infusione di GLP-1 migliora i parametri di performance del ventricolo sinistro in soggetti con infarto miocardico acuto (IMA) e Disfunzione Ventricolare sinistra.

riduzione significativa dell'area infartuale e soprattutto un miglioramento della sopravvivenza dell'animale, sia rispetto al placebo sia rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti^(53,54).

Questi effetti possono essere traslati sull'uomo? Non vi è ancora una risposta definitiva, ma alcuni studi pilota suggeriscono che l'attivazione del sistema del GLP-1 può effettivamente avere degli effetti benefici. Ad esempio, il trattamento con analoghi del GLP-1 in soggetti con scompenso cardiaco cronico migliora la frazione di eiezione e le capacità contrattili del ventricolo sinistro⁽⁵⁵⁾, e tale effetto si osserva anche in pazienti con infarto recente e disfunzione ventricolare sinistra⁽⁵⁶⁾ (Figura 1). Questa azione è rapida e diretta sulla cellula, non mediata da azioni metaboliche. Anche per gli inibitori della DPP-4 esistono evidenze di un potenziale effetto protettivo sulla funzione cardiaca nell'uomo. Ad esempio, in soggetti con cardiopatia ischemica è stato osservato che la somministrazione di una singola dose di sitagliptin si associa al miglioramento della performance del ventricolo sinistro, misurata con il test alla dobutamina⁽⁵⁷⁾. Inoltre, l'inibizione dell'enzima DPP-4 sembra modulare la mobilitazione delle cellule progenitrici endoteliali, che giocano un ruolo importante nei processi di omeostasi e rigenerazione vascolare⁽⁵⁸⁾. Infine, una prospettiva recentissima, documentata per ora solo da studi sperimentali in vitro, suggerisce che il GLP-1 possa agire sulle cellule del miocardio proteggendole dall'apoptosi indotta da condizioni metaboliche avverse⁽⁵⁹⁾. In conclusione, il GLP-1 mostra una serie di effetti cardioprotettivi, che sono legati da un lato agli effetti di miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare (glicemia, peso corporeo, pressione arteriosa, infiammazione), dall'altro a effetti biologici diretti sulla funzione delle cellule endoteliali e verosimilmente anche sulla performance e vitalità delle cellule

miocardiche. L'approfondimento sperimentale e clinico di queste risposte biologiche può aprire nuove vie nella prevenzione e gestione del rischio cardiovascolare nella persona con diabete tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

- Eng J, Kleinman WA, Singh L, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*; 267:7402-7405, 1992.
- Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*; 87:1282-1290, 2002.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 28:1092-1100, 2005.
- Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 27:2628-2635, 2004.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*; 28:1083-1091, 2005.
- Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 146:477-485, 2007.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 143:559-569, 2005.
- Bunck MC, Diamant M, Corner A. One year treatment with exenatide improves beta-cell function compared to insulin glargine in metformin treated type 2 diabetes patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*; 32:762-768, 2009.
- Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*. 50:259-267, 2007.
- Gallwitz B, Bohmer M, Segiet T, et al. Exenatide twice-daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia. *Diabetes Care*; 34:604-606, 2011.
- Madsbad S, Schmitz O, Ransam et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211). *Diabetes Care*; 27:1335-1342, 2004.
- Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*; 373:473-481, 2009.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*; 32:84-90, 2009.
- Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glyca-

- emic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*;26:268-78, 2009.
15. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*;32:1224-30, 2009.
 16. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*;52:2046-55, 2009.
 17. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*; 375:1447-1456, 2010.
 18. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*;374:39-47, 2009.
 19. Weber AE. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. *J Med Chem*; 47:4135-4141, 2004.
 20. Ahrén B. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:2078-2084, 2002.
 21. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*; 24:489-494, 2001.
 22. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*; 49:2564-2571, 2006.
 23. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 29:2632-2637, 2006.
 24. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*; 61:171-180, 2007.
 25. Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Twelve week efficacy and tolerability of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, in Japanese patients with T2DM. *Diabetes*; 55(Suppl 1):A129, 2006.
 26. Hanefeld M, Herman G, Mickel C, et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*; 48(Suppl 1):287-288, 2005.
 27. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*; 29:2638-2643, 2006.
 28. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 30:1979-1987, 2007.
 29. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*; 28:1556-1568, 2006.
 30. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*; 9:194-205, 2007.
 31. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab*; 7:692-698, 2005.
 32. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*; 38:423-428, 2006.
 33. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 76:132-138, 2007.
 34. Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res*; 39:218-223, 2007.
 35. Mimori N, Terao S, Holmes D. Vildagliptin improves glucose control as evidenced by HbA1c after 12 weeks therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes*; 55(Suppl 1):A125, 2006.
 36. Ahrén B, Gomis R, Standl E, et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 27:2874-2880, 2004.
 37. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*; 30:890-895, 2007.
 38. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*; 9:166-174, 2007.
 39. Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 9:175-185, 2007.
 40. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*; 50:1148-1155, 2007.
 41. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care*; 30:217-223, 2007.
 42. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*; 24:955-961, 2007.
 43. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase inhibition. *Diabetes Care*; 35:2076-2082, 2012.
 44. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*;32:1649-1655, 2009.
 45. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investiga-

tors. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab*;94:4810-4819, 2009.

46. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*;64:1619-1631, 2010.
47. Pratley RE, Nauck MA, Bailey T, Montanya E, Filetti S, Garber AJ, Thomsen AB, Furber S, Davies M; 1860-LI-RA-DPP-4 Study Group. Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care*;35:1986-1993, 2012.
48. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular Biology of the Incretin System. *Endocrine Reviews*; 33:187-215, 2012.
49. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Åhrén B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*;287:E1209-E1215, 2004.
50. Gros R, You X, Baggio LL, Kabir MG, Sadi AM, Mungrue IN, Parker TG, Huang Q, Drucker DJ, Husain M. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology*;144:2242-2252, 2003.
51. Sauvé M, Ban K, Momen MA, Zhou YQ, Henkelman RM, Husain M, Drucker DJ. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice. *Diabetes*;59:1063-1073, 2010.
52. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*;54:146-151, 2005.
53. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riaz AM, Baggio LL, Henkelman RM, Husain M, Drucker DJ. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*;58:975-983, 2009.
54. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, Verlaan CW, Kerver M, Piek JJ, Doevendans PA, Pasterkamp G, Hoefer IE. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*;53:501-510, 2009.
55. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*;12:694-699, 2006.
56. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*;109:962-965, 2004.
57. Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*;3:195-201, 2010.
58. Fadini GP, Albiero M, Seeger F, Poncina N, Menegazzo L, Angelini A, Castellani C, Thiene G, Agostini C, Cappellari R, Boscaro E, Zeiher A, Dimmeler S, Avogaro A. Stem cell compartmentalization in diabetes and high cardiovascular risk reveals the role of DPP-4 in diabetic stem cell mobilopathy. *Basic Res Cardiol*;108:313, 2013.
59. Laviola L, Leonardini A, Melchiorre M, Orlando MR, Peschechera A, Bortone A, Paparella D, Natalicchio A, Perrini S, Giorgino F. Glucagon-like peptide-1 counteracts oxidative stress-dependent apoptosis of human cardiac progenitor cells by inhibiting the activation of the c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway. *Endocrinology*;153:5770-5781, 2012.

