- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.41.188.32 Sat, 12 Sep 2026, 06:53:32

Introduzione

Gian Franco Gensini

Presidenza Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Firenze

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 2): 5S-6S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Gian Franco Gensini

Presidenza Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail:
gfgensini@gmail.com

Il diabete mellito rappresenta un serio problema per la sanità pubblica sia oggi che in prospettiva: dati epidemiologici indicano un notevole aumento della popolazione diabetica, soprattutto per il diabete di tipo 2, con un incremento previsto della prevalenza del 50% in buona parte del mondo. Nel diabetico si realizzano precocemente patologie che normalmente compaiono dopo i 65 anni quali la cardiopatia ischemica, l'ictus, l'aterosclerosi periferica, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale. I fattori implicati nella patogenesi e nella progressione della malattia aterosclerotica del diabetico sono principalmente l'iperglicemia, l'insulino-resistenza e la dislipidemia. Il rapporto tra iperglicemia e malattia aterosclerotica è continuo, con aumento della sua incidenza per incrementi della glicemia già da valori tra 70 e 100 mg/dl, mentre la mortalità aumenta per valori <70 mg/dl. Pertanto appare cruciale raggiungere e mantenere accuratamente nel diabetico con diabete di tipo 2 una condizione euglicemica, senza esporre il paziente a rischio di ipoglicemia. I farmaci agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) rappresentano in questo contesto un'ottima opportunità non solo per ridurre la glicemia senza il rischio di indurre ipoglicemia, ma anche per conseguire una protezione cardiovascolare oltre all'effetto strettamente legato alla riduzione della glicemia stessa.

Nel controllo del livello glicemico giocano un ruolo di rilievo due enterormoni prodotti dal nostro intestino: il GLP-1 e il *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) che vengono anche chiamati incretine.

Il GLP-1, oltre a stimolare la produzione di insulina, ha un effetto significativo nel rallentare lo svuotamento gastrico, riduce l'apporto di cibo, il peso corporeo, è un potente inibitore della secrezione di glucagone e aumenta anche la forza di contrazione del miocardio. Nell'animale da esperimento, ha dimostrato effetti positivi sulla crescita e sopravvivenza delle beta-cellule pancreatiche e dati promettenti si stanno ottenendo anche in persone con diabete di tipo 2.

Dato che le incretine non aumentano la secrezione insulinica se la glicemia è normale il loro uso è compatibile, senza rischi di ipoglicemia, con l'esercizio fisico. Pertanto la combinazione fra stile di vita ottimale e incretine potrebbe risultare una cura efficace a lungo termine nel diabete mellito di tipo 2.

I due enterormoni non possono essere utilizzati nella pratica clinica per la loro brevissima emivita, ma la sintesi di analoghi del GLP-1 a più lunga emivita quali la liraglutide, che ha un'omologia del 97% con il GLP-1 ma resiste all'azione proteolitica della dipeptidil-peptidasi (DPP-4), e di exenatide, che ha un'omologia aminoacidica del 53% ed è anch'essa resistente all'azione proteolitica della DPP-4, ha creato le condizioni per il loro impiego clinico, che appare particolarmente interessante perché gli agenti oggi impiegati nel trattamento del diabete di tipo 2, pur efficaci nel controllo glicemico, non sembrano essere ugualmente efficaci a lungo termine per la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. A questo riguardo, infatti, alcune delle molecole oggi più utilizzate, se da un lato riducono la glicemia, dall'altro hanno effetti potenzialmente sfavorevoli sul piano cardiovascolare (aumento di peso, per talune molecole aumento del colesterolo LDL, ipoglicemia). Da questo punto di vista, gli agonisti dei recettori del GLP-1 sembrano assai promettenti. Negli articoli che seguono verrà data una panoramica complessiva degli effetti di queste molecole di potenziale interesse per la prevenzione cardiovascolare. Il primo articolo descriverà in dettaglio gli effetti sul controllo della glicemia, che è certamente una parte rilevante della gestione complessiva del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico. Nel secondo articolo ci si sofferma sulle azioni sul peso corporeo, talmente rilevanti che, per alcune delle molecole della classe si è addirittura pensato ad un possibile impiego come farmaci anti-obesità nei soggetti non

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.41.188.32 Sat, 12 Sep 2026, 06:53:32

diabetici (comunque non consentito dalle attuali indicazioni). Successivamente, vengono trattati in maniera più specifica gli effetti del GLP-1 e dei suoi agonisti recettoriali sul sistema cardiovascolare, che comprendono azioni potenzialmente rilevanti su molti fattori di rischio non convenzionali. Infine, l'ultimo articolo descrive gli effetti degli agonisti del GLP-1 sui singoli fattori di rischio, messi in luce dai trial clinici condotti sui pazienti diabetici di tipo 2. Il quadro complessivo che emerge dalle diverse evidenze disponibili appare assai promettente, perché permette di apprezzare oltre all'effetto primario sul controllo glicemico altri effetti favorevoli sul rischio cardiovascolare, anche se al momento non esistono ancora evidenze dirette di effetti favorevoli degli agonisti del GLP-1 sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. A questo scopo sono stati disegnati appropriati trial clinici, già in corso, che potranno consentire di dimostrare se le favorevoli premesse fisiopatologiche e i promettenti dati derivanti dall'impiego clinico mostreranno la possibilità per questi agenti, oltre che di controllare appropriatamente i livelli glicemici, anche di offrire una efficace protezione nei confronti degli eventi cardiovascolari.