- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 15:17:54

Glucagon-like peptide-1 e sistema cardiovascolare: meccanismi fisiopatologici

Angelo Avogaro

Cattedra di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova

Key words:
Cardioprotection; Glycated hemoglobin; Glucagon-like peptide-1; Incretins.

The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an incretin hormone of 31 amino acids synthesized by L cells of ileum and colon in response to the meal. Once secreted, it is rapidly inactivated by enzymes called dipeptidyl dipeptidase 4. The main actions are: 1) the stimulation of insulin secretion; 2) the inhibition of glucagon secretion; 3) the delay of the gastric emptying time; 4) the stimulation of neogenesis of insulin-secreting cells. Patients with type 2 diabetes have a low concentration of GLP-1 in response to the meal and for this reason treatment with incretin mimetic drugs is specifically indicated in these patients. In addition to these important effects on intermediary metabolism, GLP-1 has important actions at the level of other organ systems, such as the cardiovascular system. GLP-1 receptor agonists are able to reduce blood pressure, improve endothelial function, increase myocardial contractility. These effects will be discussed in detail in this article.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 2): 18S-25S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Angelo Avogaro

Cattedra di Malattie del Metabolismo
Policlinico Universitario
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
E-mail: angelo.avogaro@unipd.it

Introduzione

Il diabete mellito rappresenta un grave problema di sanità pubblica: dati epidemiologici indicano un notevole aumento della popolazione diabetica, soprattutto per il diabete di tipo 2 (DMT2). Questa patologia rappresenta un'importante causa di morbosità grave e di mortalità, e richiede un considerevole impiego di risorse. La popolazione diabetica presenta un tasso di ospedalizzazione in regime di ricovero ordinario per qualsiasi causa che è >100-150 ricoveri per mille rispetto alla popolazione non diabetica in ogni fascia di età. L'ospedalizzazione dei pazienti diabetici è motivata da patologie che normalmente compaiono dopo i 65 anni quali la cardiopatia ischemica, l'infarto del miocardio, l'ictus cerebrale, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale cronica e le amputazioni degli arti inferiori[1]. Nella sola Regione Veneto vi sono 20 000 nuovi casi l'anno con un costo sociale di 1.5 miliardi di euro: quest'ultimo è proporzionale al numero di complicanze croniche della malattia, e aumenta di circa 2 volte in presenza di complicanze cardiovascolari e di circa 10 volte in caso di complicanze renali severe con necessità di terapia dialitica (http://www.ser-veneto.it/). Per quanto riguarda la malattia cardiovascolare, tre sono i fattori implicati nella sua patogenesi e progressione: l'iperglicemia, la dislipidemia e l'insulino-resistenza. Non esiste un valore "soglia" di glicemia sotto il quale il paziente con DMT2 risulti protetto dalla malattia cardiovascolare: la relazione tra glicemia e malattia cardiovascolare è un *continuum* che inizia per glicemie comprese tra 70 e 100 mg/dl. Numerosi studi condotti in differenti contesti clinici hanno dimostrato che rischio e mortalità cardiovascolare aumentano progressivamente a partire da valori di glicemia "non diabetica". D'altra parte è stato anche documentato come vi sia un brusco aumento di mortalità in presenza di glicemie <70 mg/dl[2]. Questi dati sottolineano l'importanza di conseguire e mantenere nel DMT2 la normoglicemia senza peraltro 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.

Glucagon-like peptide-1, suoi prodotti di degradazione e loro protezione cardiovascolare

GLP-1 (7-36) amide è un polipeptide costituito da 30 aminoacidi trascritto dal gene del proglucagone localizzato nel braccio lungo del cromosoma 2 ed è espresso sia nelle α cellule pancreatiche sia nelle cellule L dell'intestino[3]. La maggior parte del GLP-1 attivo presenta 2 isotipi equipotenti: una forma nota come GLP-1 (7-37) che rappresenta all'incirca il 20% del GLP-1 attivo e una forma nota come GLP-1 (7-36) amide che rappresenta l'80% del composto attivo. Le concentrazioni di GLP-1

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 15:17:54

sono nell'ordine di 5-10 pM e aumentano fino a 50 pM durante i pasti. La sua emivita è dell'ordine di 2 min. Il GLP-1 è co-secreto con il GLP-2, la cui azione è limitata al trasporto degli esosi a livello intestinale[4]. L'altra incretina è il *glucose-dependent insulinotropic peptide* prodotta invece dalle cellule K del duodeno e dell'ileo. Una volta secrete, probabilmente sotto impulsi di tipo vagale, le incretine sono rapidamente inattivate da enzimi chiamati dipeptidil dipeptidasi 4 (DPP-4). Le DPP-4 [anche note come *adenosine deaminase complexing protein 2* o *cluster differentiation* (CD) 26] degradano rapidamente il GLP-1 (7-36) amide a GLP-1 (9-36) amide il quale risulta avere un'affinità 1000 volte inferiore per il recettore del GLP-1 (GLP-1R) e privo di proprietà insulino-tropiche[4].

La *neutral endopeptidase* 24.11 è un'endoproteasi, distinta dalla DPP-4, anch'essa implicata nella degradazione del GLP-1: questo enzima, espresso prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale ed epatico, sembra svolgere un ruolo importante nella degradazione intracellulare del GLP-1[5].

Una delle prime evidenze che il GLP-1 (9-36) amide possa esercitare una qualche azione positiva a livello cardiaco è stata fornita da Nikolaidis et al.[6] i quali hanno infuso GLP-1 (9-36) amide in cani con grave insufficienza cardiaca; questi autori hanno dimostrato come questo composto riusciva a migliorare drasticamente il quadro di scompenso cardiaco, la pressione e l'utilizzazione di glucosio da parte del cuore senza peraltro modificare i livelli di insulina. Un effetto cardioprotettivo del GLP-1 (9-36) amide è stato anche osservato in topi sottoposti a ischemia-riperfusione e in cuori isolati ischemici[7]. Gli effetti positivi del GLP-1 (9-36) si accompagnavano ad un aumento dei livelli intramiocardici di guanosin monofosfato ciclico, della sintasi inducibile del monossido di azoto e da una riduzione delle specie reattive dell'ossigeno. Questi effetti si osservavano anche in presenza di assenza di GLP-1R a suggerire come il GLP-1 (9-36) sia in grado di svolgere questi effetti indipendentemente dal recettore penetrando direttamente nelle cellula o, in alternativa, utilizzando altri sistemi di trasporto quali, ad esempio, il trasportatore degli acidi grassi CD36[5].

Vi sono studi sperimentali che indicano come il GLP-1 (9-36) amide eserciti effetti positivi anche a livello vascolare. Studi di Green et al[8]. hanno evidenziato come questo composto sia in grado di rilasciare la muscolatura vascolare nell'aorta di ratto mediante un'azione diretta sull'adenosin monofosfato ciclico (cAMP) e sui canali del potassio sensibili all'adenosina trifosfato. In generale questi studi suggeriscono come il GLP-1 (9-36) svolga degli effetti benefici a livello sia del cuore che dei vasi indipendentemente dall'insulina. Questi effetti potrebbero essere mediati dall'attivazione della via cAMP/fosfatidil-inositolo-3-chinasi (PI3K)/Akt (Figura 1). Questa via del segnale modula l'attività mitocondriale con importanti ripercussioni sia sull'apoptosi (riduzione) che sulla sopravvivenza cellulare (aumento). Inoltre l'interazione di GLP-1 (9-36) amide con il CD36 potrebbe attenuare un'eccessiva ossidazione di acidi grassi che, come noto, è energeticamente dannosa per il cuore soprattutto in situazioni di ischemia.

Effetti pleiotropici del *glucagon-like peptide-1* sul sistema cardiovascolare

Dati sperimentali

Gli studi attualmente disponibili in letteratura indicano con ragionevole attendibilità che Il GLP-1 svolge importanti e positive azioni sulla funzione endoteliale e, di conseguenza, anche sui livelli pressori.

La disfunzione endoteliale è la prima alterazione funzionale che predispone alla formazione della placca aterosclerotica[9]. Le manifestazioni di questa condizione sono la perdita della capacità dell'endotelio di regolare il normale

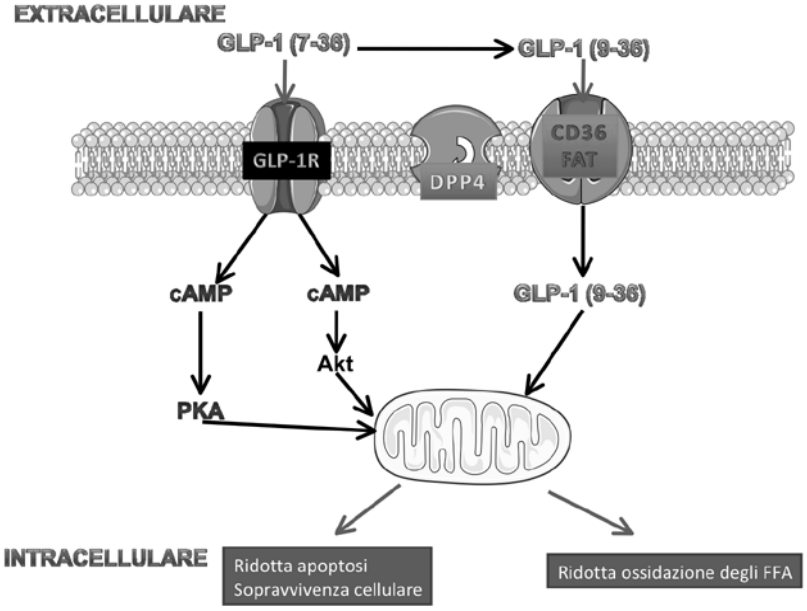

Figura 1. *Principali azioni metaboliche e pleiotropiche sul sistema cardiovascolare del glucagon-like peptide-1 (GLP-1).*
cAMP = adenosin monofosfato ciclico; CD36 = cluster differentiation 36; DPP4 = dipeptidil dipeptidasi 4; FAT = acidi grassi trans; FFA = acidi grassi liberi; GPL1-R = recettore del GLP-1; PKA = protein-chinasi A.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 15:17:54

tono vascolare, l'aumento dell'adesività delle cellule infiammatorie circolanti all'endotelio e la facilitazione dei fenomeni coagulativi sulla superficie intimale. Nella malattia diabetica, e soprattutto nel diabete mellito di tipo 2, l'iperglicemia non è la sola causa di danno endoteliale, in quanto il diabete si associa ad altri classici fattori di rischio per malattia cardiovascolare, quali ipertensione, dislipidemia ed obesità, tutte condizioni che, insieme all'infiammazione cronica, possono alterare profondamente la biologia delle cellule endoteliali[10]. La disfunzione endoteliale, è poi seguita dall'adesione e migrazione di monociti e linfociti T nell'intima in risposta all'espressione sulla superficie endoteliale di molecole adesive (selectine, molecola di adesione cellulare vascolare-1, molecola di adesione intercellulare-1) e ai segnali chemiotattici (proteina chemoattrattiva monocitaria-1) emessi dall'endotelio danneggiato. I macrofagi fagocitano le lipoproteine infiltrate ed ossidate nell'intima e si trasformano nelle cellule schiumose (*foam cells)* che si organizzano in strie lipidiche. La secrezione di citochine e di fattori di crescita, principalmente di derivazione macrofagica, induce la migrazione dalla media nell'intima delle cellule muscolari lisce; in questa sede queste proliferano e si differenziano nel fenotipo "sintetico" e sintetizzano matrice extracellulare, determinando la trasformazione delle strie lipidiche nelle lesioni avanzate. L'alterazione più evidente della disfunzione endoteliale è la ridotta capacità dell'endotelio di produrre nitrossido (NO), il più potente vasodilatatore conosciuto. La conseguenza della ridotta capacità di produrre NO e quindi di indurre vasodilatazione è l'aumento dei valori pressori. La stessa insulina è in grado di indurre vasodilatazione NO-mediata grazie alla stimolazione della via del substrato del recettore dell'insulina-1, PI3K[11]. Richter et al.[12] sono stati i primi a descrivere un'azione vasodilatatoria diretta del GLP-1 negli anelli isolati di aorta: questa azione coinvolge l'attivazione di alcune importanti chinasi quali Akt-1, PI3K, e protein chinasi attivate da mitogeni. Questo effetto viene eliminato bloccando il recettore GLP-1R. L'opinione prevalente è però che il GLP-1 induca vasodilatazione non solo grazie alla sua capacità di stimolare la produzione di NO ma anche di attivare i canali del potassio ATP-dipendenti (K_{ATP}). Il risultato clinico di questi effetti è, come precedentemente accennato, una riduzione dei livelli pressori.

In ratti Dahl *salt-sensitive,* l'infusione di GLP-1 ricombinante (rGLP-1) attenua significativamente l'aumento dei valori pressori con una consensuale riduzione della proteinuria e della microalbuminuria[13]. Tali effetti sono accompagnati da un miglioramento della morfologia glomerulare con riduzione dell'espansione mesangiale e della necrosi tubulare. Anche la funzione endoteliale, valutata come risposta all'acetilcolina di anelli aortici, veniva significativamente migliorata. Sempre a livello renale, l'infusione di rGLP-1 induce un aumento sia del flusso urinario che della natriuresi. Al contrario, nel topo *knock-out* per GLP-1 (GLP-1R-/-), sono presenti un'elevata pressione telediastolica ventricolare sinistra, un aumentato spessore parietale del ventricolo sinistro e un'alterata risposta contrattile del ventricolo sinistro sia alla somministrazione di insulina che a quella di adrenalina[14]. Più recentemente Hirata et al.[13] hanno sottoposto ad infusione di angiotensina II topi *salt-sensitive* obesi diabetici. Il trattamento con exendin-4 per 12 settimane inibiva non solo lo sviluppo di ipertensione ma favoriva anche l'escrezione urinaria di sodio in risposta ad una dieta ricca in sale.

Ulteriori esperimenti hanno dimostrato un'azione vasoattiva del GLP-1. Golpon[15] ha osservato che la somministrazione di GLP-1 causa un rilasciamento dose- e tempo-dipendente sia di anelli di aorta che dell'arteria polmonare di ratto. Più recentemente Green et al.[8] hanno dimostrato che 5 peptidi strutturalmente correlati al GLP-1 sono in grado di indurre una vasodilatazione concentrazione-dipendente; questo effetto è mediato cAMP-K_{ATP}.

Arakawa et al.[16] hanno inoltre osservato come un'infusione di exendin-4 in topi deficienti per l'apolipoproteina E (apoE-/-), inibiva l'espressione di RNA messaggero del fattore necrotico tumorale (TNF)-α e della proteina chemoattrattiva monocitaria 1 e sopprimeva l'attivazione di fattore nucleare Kb. Inoltre nei monociti umani exendin-4 riduceva l'espressione di CD11b, un'importante molecola di adesione. In cellule endoteliali ottenute da cordone ombelicale, Ishibashi et al.[17] hanno dimostrato come il GLP-1 inibisce in modo dose-dipendente l'espressione di recettore per i prodotti avanzati di glicazione; tale effetto viene bloccato da uno specifico RNA interferente breve del GLP-1R[17]. Inoltre il GLP-1 riduce la produzione di ROS e la concentrazione di RNA messaggero per la molecola di adesione cellulare vascolare-1 nelle cellule esposte ai prodotti avanzati della glicazione. Murthy et al.[18] hanno valutato, in ratti Zucker non diabetici, l'effetto di exenatide somministrata per 21 giorni, nella guarigione dall'ingiuria vascolare prodotta da catetere. Questi autori hanno osservato che exenatide, rispetto a placebo, riduceva il rapporto carotideo intima/media e l'espressione di fattore nucleare Kb.

In conclusione dati sperimentali nell'animale dimostrano che la somministrazione di farmaci incretino-simili sono in grado di svolgere molteplici effetti positivi sia a livello endoteliale che, di conseguenza, pressorio: molte di queste azioni vengono realizzate indipendentemente dalla loro azione anti-iperglicemizzante.

Dati nell'uomo

I dati sugli effetti cardiovascolari dei farmaci incretino-simili sono consistenti anche nell'uomo. Un importante effetto natriuretico del GLP-1 somministrato per via endovenosa è stato osservato sia in soggetti di controllo che in soggetti obesi[19]. Il GLP-1 comportava un aumento dell'escrezione di sodio dose-dipendente: purtroppo non venivano riportati gli effetti del GLP-1 sui valori pressori. Un successivo studio ha confermato l'effetto natriuretico del GLP-1 per via endovenosa anche in risposta ad un carico di sodio[20]. Un'azione favorevole sui valori pressori nell'uomo è stata riportata da Vilsboll[21] con liraglutide, in monoterapia, in pazienti diabetici di tipo 2: dopo 14 settimane di trattamento si osservava una riduzione della pressione arteriosa sistolica (-7.9 mmHg vs placebo) mentre la pressione diastolica si riduceva di 2-3 mmHg rispetto al placebo senza significative conseguenze su parametri elettrocardiografici. Liraglutide, a dosi comprese tra 0.65 mg/die e 1.9 mg/die, non solo riduceva significativamente i valori pressori ma anche le concentrazioni dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1), del peptide natriuretico cerebrale, e della proteina C reattiva, suggerendo la sua capacità di indurre un deciso miglioramento sul profilo di rischio cardiovascolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 15:17:54

Importanti sono a tale riguardo i dati pressori riportati dagli studi del programma LEAD. Questo comprende 6 sperimentazioni cliniche di fase 3 randomizzate e controllate, in cui liraglutide è stata confrontata con un *comparator* attivo: in tutti gli studi liraglutide è stata somministrata a dosi crescenti, partendo da 0.6 mg/die, con incrementi di 0.6 mg e successiva titolazione fino alla dose massima prevista di 1.8 mg/die. Nello studio LEAD 6 in cui è stato confrontato *head-to-head* liraglutide (1.8 mg/die) con exenatide (10 μg/bid), vi è stato un calo medio della pressione arteriosa sistolica media di 2.51 mmHg nel braccio liraglutide e di 2.00 nel braccio exenatide; il calo della pressione arteriosa diastolica era di 1.05 mmHg nel braccio liraglutide e di 1.98 nel braccio exenatide (tutte non significative)[22]. Nel LEAD 4, in cui liraglutide da sola o in combinazione con metformina era confrontata con rosiglitazone più metformina, la pressione arteriosa sistolica si riduceva di 6.7, 5.6, e 1.1 mmHg alle dosi di 1.2 e 1.8 mg di liraglutide e con placebo, rispettivamente[23]. Nello studio LEAD 2 in cui liraglutide in associazione con metformina era confrontata con glimepiride, liraglutide alle dosi di 1.2 e 1.8 mg comportava una riduzione significativa della pressione sistolica di 2-3 mmHg rispetto ad un incremento di 0.4 mmHg nel gruppo trattato con glimepiride[24]. Non si osservava nessuna variazione nella pressione arteriosa diastolica.

Nel recente studio *Diabetes therapy utilization: researching changes in A1c, weight and other factors through intervention with exenatide once weekly* (DURATION-3), exenatide-once-a-week (LAR) induceva, dopo 26 settimane di trattamento, una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica sia in tutti i pazienti (differenza -4 mmHg, intervallo di confidenza al 95% -6 a -1) che in quelli ipertesi all'arruolamento (-6 mmHg, -11 a -2)[25]. In un altro studio dove liraglutide a 1.2 mg/die e a 1.8 mg/die veniva confrontata a sitagliptin 100 mg/die, liraglutide 1.8, ma non 1.2, induceva una significativa riduzione dei valori pressori diastolici rispetto a sitagliptin dopo 26 settimane di trattamento[26].

Questi dati ottenuti da studi clinici randomizzati e controllati comprovano un notevole beneficio in termini pressori, oltre che metabolici, sia del mimetico di GLP-1, exenatide, che dell'analogo di GLP-1 liraglutide. Un'ulteriore dimostrazione dell'effetto protettivo svolto dagli agonisti del recettore del GLP-1 viene riportato da Bunck et al.[27] i quali, in uno studio in cui il trattamento per 1 anno con exenatide veniva confrontato a quello con insulina glargina, hanno dimostrato come exenatide aumentava adiponectina del 12% e riduceva la proteina C reattiva ad alta sensibilità del 61%: questi effetti si osservavano indipendentemente da variazione ponderale. Nei pazienti trattati con exenatide si osservava anche una riduzione sia degli acidi grassi liberi sia della malondialdeide, indice indiretto di stress ossidativo[28]. Contrariamente a quanto riportato da questi studi, Halbirk et al.[29] in un piccolo studio hanno invece osservato che l'infusione di GLP-1 in pazienti con scompenso cardiaco cronico si associava, rispetto al placebo, ad un aumento sia della frequenza cardiaca che della pressione arteriosa diastolica.

L'effetto degli inibitori delle DPP-4 (gliptine) sui livelli pressori sembra essere meno significativo rispetto a quelli esercitati dagli agonisti del recettore del GLP-1.

Uno studio ha valutato l'effetto della sitagliptina, per 5 giorni, sui livelli pressori. Rispetto al placebo, il verum, somministrato 2 volte al giorno, induceva una riduzione della pressione sistolica media giornaliera di 2.0 mmHg alla dose di 50 mg 2 volte al giorno e di 2.2 mmHg con 100 mg 2 volte al giorno; la pressione diastolica veniva ridotta di 1.8 mmHg e di 1.6 mmHg, rispettivamente ai due diversi dosaggi[30].

Uno studio più recente, impostato sui rilievi pressori rilevati dalle cartelle cliniche di pazienti ambulatoriali, ha evidenziato una significativa riduzione pressoria nei pazienti in trattamento con sitagliptin. Nello studio DURATION-2 sitagliptin induceva, a differenza di coloro che erano stati trattati con exenatide LAR, una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica solamente in coloro con pressione arteriosa elevata all'arruolamento[31].

Per quanto riguarda vildagliptin e saxagliptin non vi sono a tutt'oggi studi clinici randomizzati che riportino gli effetti di questi due DPP4 sui valori pressori. Mi pare importante segnalare un recente articolo di Marney et al.[32] che descrive una possibile interazione tra DPP4 e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. In questo studio sitagliptin (100 mg/die) veniva associato a enalapril 5 o 10 mg/die. La co-somministrazione di sitagliptin e enalapril riduceva significativamente l'efficacia pressoria dell'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Questa interazione sarebbe da imputare ad un aumentato tono adrenergico secondario ad una ridotta inibizione del neuropeptide Y, un cotrasmettitore post-gangliare delle fibre simpatiche.

Effetti cardiaci in modelli sperimentali

Numerosi studi sperimentali e clinici indicano che il GLP-1 possiede degli effetti protettivi specifici a livello cardiaco. Il GLP-1, una volta legatosi al suo specifico recettore, è in grado di aumentare i livelli di cAMP, di aumentare il rapporto ATP/adenosin difosfato, di attivare la protein chinasi A e di accrescere le concentrazioni di calcio intracellulare[33]. Vila Petroff et al.[34], in cardiomiociti isolati, hanno dimostrato che il GLP-1 era in grado di aumentare i livelli di cAMP ma, a differenza degli agonisti betadrenergici, non di aumentare la contrattilità. Gros et al.[14], basandosi su precedenti osservazioni che dimostravano come il GLP-1 fosse in grado di aumentare indirettamente la frequenza cardiaca nei roditori, hanno valutato, nei topi, gli effetti di una mancanza specifica a livello cardiaco dei GLP-1R-/-. Nel topo *knock-out* osservavano una ridotta frequenza cardiaca, un'elevata pressione telediastolica ventricolare sinistra, un aumentato spessore parietale del ventricolo sinistro, e un'alterata risposta contrattile del ventricolo sinistro sia alla somministrazione di insulina che a quella di adrenalina. Contrariamente a quanto precedentemente osservato in cellule isolate, Nikolaidis et al.[35], utilizzando un'infusione di rGLP-1 di 48h in cani coscienti in cui era stata indotta una cardiomiopatia dilatativa e in cani di controllo, hanno osservato un significativo aumento del rapporto dP/dt ventricolare sinistro (98%), un aumentato volume della gittata cardiaca (102%), e cardiaco della portata cardiaca (57%), e una significativa riduzione della pressione telediastolica ventricolare sinistra. Questi autori hanno inoltre

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 15:17:54

evidenziato una riduzione della frequenza cardiaca e delle resistenze vascolari, con un aumento concomitante sia della sensibilità insulinica che dell'utilizzazione di glucosio da parte del cuore. La somministrazione di GLP-1 induceva un più rapido recupero della motilità di parete rispetto al gruppo non trattato, indipendentemente da modificazioni emodinamiche. A conferma di questo supposto effetto protettivo di GLP-1 sul danno da ischemia/riperfusione, Bose et al.[36] hanno dimostrato, sia su cuori isolati che nell'animale *in vivo,* che GLP-1 somministrato prima dell'ischemia induceva una significativa riduzione dell'area infartuale. Questo effetto, mediato dall'attivazione di alcune chinasi, tra cui PI3K e *extracellular regulated kinase*, induceva inoltre una fosforilazione di proteine anti-apoptotiche. L'attivazione di GLP-1 su un'altra protein chinasi attivata da mitogeni, p38α, è in grado di aumentare l'utilizzazione di glucosio da parte del miocardio in cani con cardiomiopatia dilatativa con meccanismo NO-dipendente[37]. Questi dati sono stati confermati anche in un altro lavoro in cui si dimostrava che la limitazione del danno da ischemia a livello miocardico era essenzialmente determinata da un consensuale incremento dell'utilizzazione di glucosio[38]. Recentemente Ban et al.[7] hanno osservato che sia l'endotelio cardiaco sia i cardiomiociti esprimono recettori per il GLP-1, e che la somministrazione di quest'ultimo aumenta l'utilizzazione di glucosio, la produzione di guanosin monofosfato ciclico e il flusso coronarico. Gli stessi autori[39] hanno evidenziato come la limitazione del danno da ischemia/riperfusione sia mediato specificatamente da un metabolita del GLP-1, il GLP-1 (9-36) probabilmente attraverso un meccanismo NO-dipendente. Questi effetti vengono però mantenuti nell'animale GLP-1R-/-: ciò suggerisce che alcuni degli effetti GLP-1-dipendenti a livello cardiaco siano mediati da vie GLP-1R-indipendenti. In un modello di infarto miocardico nel topo, il gruppo di Drucker[40] ha dimostrato che, dopo occlusione coronarica, il trattamento con liraglutide riduceva la rottura di cuore, l'area infartuale e migliorava significativamente la funzione contrattile e la sopravvivenza, effetto quest'ultimo indipendente da modificazione del peso. Effetti analoghi sono stati osservati durante trattamento con exenatide in un modello di ischemia riperfusione nel circolo coronarico del maiale: tale effetto veniva mediato da quello anti-apoptotico secondario all'attivazione del recettore del GLP-1[41].

Per quanto riguarda l'interazione tra DPP-4 inibitori e funzione cardiaca il gruppo di Drucker[42] ha determinato la stessa e gli indici emodinamici in topi *knock-out* per DPP-4 (-/-) dopo infarto miocardico in seguito a occlusione sperimentale della discendente anteriore. I topi DPP-4 (-/-) mostravano normali struttura e funzione cardiaca. Dopo infarto indotto i loro dati dimostravano come la totale mancanza di DPP-4 non alterava significativamente la funzione cardiovascolare sia nel topo normale che diabetico.

Effetti cardiaci nell'uomo

A fronte di una considerevole messe di dati sperimentali, relativamente pochi sono i lavori attualmente disponibili in letteratura che riportano gli effetti degli incretino-mimetici sulla funzione cardiaca *in vivo* nell'uomo. Nikolaidis et al.[43] hanno valutato l'effetto di un'infusione di 72h di rGLP-1 (7-36), sulla funzione ventricolare sinistra nell'immediato postinfarto in pazienti con classe Killip III-IV dopo riperfusione. I pazienti erano eleggibili se visti entro le 6h dall'inizio dei sintomi, e dopo un'angioplastica primaria riuscita. Il 50% del gruppo trattato era diabetico, a fronte del 37% nel gruppo di controllo. La funzione miocardica dei pazienti era significativamente depressa, con una frazione di eiezione ventricolare sinistra pari a 29 ± 2%. Quest'ultima veniva significativamente migliorata dall'infusione di GLP-1, e passava a 39 ± 2%, come pure il *wall motion score index* che passava da 1.94 ± 0.11 a 1.63 ± 0.09. Gli effetti positivi del GLP-1 erano indipendenti dalla sede dell'infarto e dalla storia di diabete.

Un secondo studio è stato condotto per verificare se un'infusione di GLP-1 alla velocità di 1.5 pmol/kg/min, iniziata prima del bypass aortocoronarico e proseguita fino a 48h dopo il termine dell'intervento, era in grado di migliorare il recupero funzionale del cuore[44]. Questo lavoro, condotto in 10 pazienti (2 diabetici), non ha dimostrato significative modificazioni della funzione contrattile sia nel periodo pre- che postoperatorio. Il gruppo di controllo ha invece richiesto una maggior quantità di farmaci inotropi e vasoattivi rispetto al gruppo trattato. Sempre nel gruppo di controllo si è osservata una maggior frequenza di episodi aritmici. Inoltre il gruppo trattato con GLP-1 presentava un miglior controllo delle glicemie durante la degenza.

Un ulteriore studio condotto in pazienti con insufficienza cardiaca, in classe NYHA III e IV, randomizzati a ricevere un'infusione della durata di 5 settimane o di placebo oltre la terapia standard o GLP-1 (2.5 pmol/kg/min) oltre alla terapia standard, dimostrava che il GLP-1 migliorava significativamente la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, il test dei 6 min di cammino e il *Minnesota Living with Heart Failure quality of life score*[45]. I benefici dell'infusione di GLP-1 si osservava indipendentemente dalla presenza di diabete.

Anche per quanto riguarda i DPP-4 i lavori *in vivo* nell'uomo che dimostrano una loro protezione dal punto di vista cardiovascolare sono relativamente pochi. Solo recentemente sono stati riportati gli effetti di saxagliptin sui vari outcome cardiovascolari. Gli autori[46] hanno riportato i risultati su 4607 pazienti trattati o con questo farmaco o con placebo. Eventi cardiovascolari sono stati riportati nell'1.1% dei pazienti trattati con saxagliptin e nell'1.8% dei pazienti trattati con placebo. Tra gli eventi l'endpoint combinato morte cardiovascolare/infarto miocardico/ictus è stato osservato nello 0.7% dei pazienti trattati con verum e nell'1.4% dei pazienti trattati con placebo.

In uno studio pilota condotto su pazienti con pregresso infarto miocardico e funzione contrattile conservata, una singola dose di sitagliptin 100 mg unitamente ad un carico orale di glucosio, induceva un aumento della risposta ventricolare sinistra alla dobutamina, un miglioramento della contrattilità regionale soprattutto a livello dei segmenti ischemici[47].

L'utilizzo dei DPP-4 inibitori per la riduzione della glicemia è diventato assai popolare alla luce dell'efficacia e della maneggevolezza di questa classe di farmaci. Non bisogna però dimenticare che i DPP-4 inibitori non sono specifici solo per l'inibizione della degradazione del GLP-1 ma anche di quella di numerosi altri substrati; uno fra questi è il fattore derivato dalle cellule stromali (SDF)-1 α che rive-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 15:17:54

ste un ruolo di grande importanza per l'attivazione delle cellule progenitrici circolanti e che viene inattivato proprio da DPP-4. Ciò determina un maggior *homing* di cellule progenitrici ematopoietiche provenienti dal midollo osseo e aumenta quindi la capacità delle stesse di "occupare" i tessuti. In particolare questa azione positiva dei DPP-4 inibitori si esplica attraverso il rilascio di una citochina importante per la risposta all'ipossia ovvero la SDF-1 α[48,49]. L'inibizione di CD26 sembra essere correlata ad una miglior funzione endoteliale. SDF-1 α ha anche un importante effetto sul numero e sulla funzione delle cellule progenitrici endoteliali che, come il nostro gruppo[50] ha ampiamente dimostrato, sono ridotte non solo nel diabete ma anche in presenza sia di placca aterosclerotica nel distretto carotideo che di arteriopatia obliterante agli arti inferiori. Il nostro gruppo ha dimostrato che la somministrazione di sitagliptin per 4 settimane determina un significativo aumento delle cellule endoteliali progenitrici, dell'SDF-1 α e una riduzione dell'MCP-1. Questo potrebbe essere uno dei meccanismi d'azione protettivi di questa classe di farmaci.

Conclusioni

L'incidenza di eventi coronarici fatali e non fatali nei soggetti diabetici è riportata dai diversi studi epidemiologici fra 1.5 e 3 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici di pari età. La combinazione di coronaropatia, miocardiopatia, nefropatia e neuropatia autonomica è responsabile della maggior morbilità e mortalità per causa cardiaca nel soggetto diabetico. È doveroso ribadire che parte dell'eccesso di morbilità e mortalità nel paziente diabetico è senz'altro legata sia all'inerzia terapeutica nella correzione della glicemia sia al mancato raggiungimento degli obiettivi ottimali degli altri fattori di rischio.

Inoltre nella fase acuta dell'infarto la mortalità ospedaliera è più elevata nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, prevalentemente a causa di insufficienza cardiaca grave e shock cardiogeno. I dati attualmente a disposizione suggeriscono che l'impiego degli incretino-mimetici, grazie alle loro azioni favorevoli sul sistema cardiovascolare, sul metabolismo intermedio e sul peso corporeo, possa nel prossimo futuro rappresentare un approccio terapeutico da affiancare alla terapia convenzionale. I dati preliminari suggeriscono che questi effetti favorevoli, particolarmente spiccati nei diabetici con coronaropatia già nota, possono essere rilevabili anche nel soggetto non diabetico o non precedentemente noto come diabetico. Ciò è particolarmente importante soprattutto alla luce dei criteri recentemente emanati dalla *Food and Drug Administration* sui criteri per poter immettere un nuovo antidiabetico nel mercato: 1) l'incidenza di eventi cardiovascolari per un nuovo farmaco deve essere paragonata a quello dei farmaci pre-esistenti; 2) il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% (a due code) per il rischio stimato per il nuovo farmaco deve essere <1.8. Avere pertanto dei farmaci come gli agonisti del recettore del GLP-1, che sembrano indurre una riduzione del rischio con un intervallo superiore di confidenza addirittura <1.3, fa ben sperare non solo per il compenso glicemico dei pazienti diabetici ma anche per il loro outcome cardiovascolare.

Riassunto

Il glucagon-like peptide-1 (GLP-1) è un ormone incretinico di 31 aminoacidi sintetizzato dalle cellule L dell'ileo e del colon in risposta al pasto. Una volta secreto viene rapidamente inattivato da enzimi chiamati dipeptidil dipeptidasi 4. Le principali azioni sono: 1) la stimolazione della secrezione insulinica; 2) l'inibizione della secrezione del glucagone; 3) l'allungamento del tempo di svuotamento gastrico; 4) la stimolazione della neogenesi di cellule insulino-secernenti. I pazienti diabetici di tipo 2 presentano una ridotta concentrazione di GLP-1 in risposta al pasto: per questo motivo il trattamento con incretino-mimetici è specificamente indicato in questi pazienti. Oltre a questi importanti effetti sul metabolismo intermedio, il GLP-1 svolge importanti azioni anche a livello di altri apparati: sul sistema cardiovascolare è in grado di ridurre i valori pressori, migliorare la funzione endoteliale, aumentare la contrattilità del miocardio. Tali effetti verranno discussi in dettaglio in questo articolo.

Parole chiave: Cardioprotezione; Emoglobina glicata; Glucagon-like peptide-1; Incretine.

Bibliografia

1. Brocco S, Visentin C, Fedeli U, et al. Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. Cardiovasc Diabetol 2007; 6: 5.
2. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA_{1C} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010; 375: 481-9.
3. Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. Endocrinology 1999; 140: 5356-63.
4. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 2007; 87: 1409-39.
5. Tomas E, Habener JF. Insulin-like actions of glucagon-like peptide-1: a dual receptor hypothesis. Trends Endocrinol Metab 2010; 21: 59-67.
6. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: H2401-H2408.
7. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and independent pathways. Circulation 2008; 117: 2340-50.
8. Green BD, Hand KV, Dougan JE, McDonnell BM, Cassidy RS, Grieve DJ. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. Arch Biochem Biophys 2008; 478: 136-42.
9. Fadini GP, Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. Cardiovasc Res 2010; 87: 12-21.
10. Avogaro A, Fadini GP, Gallo A, Pagnin E, de Kreutzenberg S. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006; 16 (Suppl 1): S39-S45.
11. Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Fadini GP. Oxidative stress and vascular disease in diabetes: is the dichotomization of insulin signaling still valid? Free Radic Biol Med 2008; 44: 1209-15.
12. Richter G, Feddersen O, Wagner U, Barth P, Göke R, Göke B. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 15:17:54

and relaxes pulmonary artery. Am J Physiol 1993; 265 (4 Pt 1): L374-L381.
13. Hirata K, Kume S, Araki S, et al. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model. Biochem Biophys Res Commun 2009; 380: 44-9.
14. Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. Endocrinology 2003; 144: 2242-52.
15. Golpon H. Effect of GLP-1 and amylin on lung circulation, the bronchial system and systemic circulation in isolated ex vivo organ cultures of the rat. Pneumologie 1998; 52: 439.
16. Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. Diabetes 2010: 59: 1030-7.
17. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. Biochem Biophys Res Commun 2010; 391: 1405-8.
18. Murthy SN, Hilaire RC, Casey DB, et al. The synthetic GLP-1 receptor agonist, exenatide, reduces intimal hyperplasia in insulin resistant rats. Diab Vasc Dis Res 2010; 7: 138-44.
19. Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR, et al. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. Digestion 2006; 73: 142-50.
20. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. J Clin Endocrinol Metab 2004; 39: 3055-61.
21. Vilsboll T. Liraglutide: a new treatment for type 2 diabetes. Drugs Today (Barc) 2009; 45: 101-13.
22. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al, for the LEAD-6 Study Group. 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 2009; 374: 39-47.
23. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al, for the LEAD-4 Study Investigators. 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 2009; 32: 1224-30.
24. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al, for the LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepriride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. Diabetes Care 2009; 32: 84-90.
25. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010; 375: 2234-43.
26. 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 2010; 375: 1447-56.
27. Bunck MC, Diamant M, Cornér A. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. Diabetes Care 2009; 32: 762-8.
28. Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, et al. One-year treatment with exenatide vs insulin glargine: effects on postprandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress. Atherosclerosis 2010; 212: 223-9.
29. Halbirk M, Nørrelund H, Møller N, et al. Cardiovascular and metabolic effects of 48-h glucagon-like peptide-1 infusion in compensated chronic patients with heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 298: H1096-H1102.
30. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in non-diabetic patients with mild to moderate hypertension. J Clin Pharmacol 2008; 48: 592-8.
31. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al, for the DURATION-2 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet 2010; 376: 431-9.
32. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown NJ. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. Hypertension 2010; 56: 728-33.
33. Ye Y, Keyes KT, Zhang C, Perez-Polo JR, Lin Y, Birnbaum Y. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 298: H1454-H1465.
34. Vila Petroff MG, Egan JM, Wang X, Sollott SJ. Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. Circ Res 2001; 89: 445-52.
35. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. Circulation 2004; 110: 955-61.
36. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. Diabetes 2005; 54: 146-51.
37. Bhashyam S, Fields AV, Patterson B, et al. Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alpha MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2010; 3: 512-21.
38. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Myocardial ischaemia-reperfusion injury is attenuated by intact glucagon like peptide-1 (GLP-1) in the in vitro rat heart and may involve the p70s6K pathway. Cardiovasc Drugs Ther 2007; 21: 253-6.
39. Ban K, Kim KH, Cho CK, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor. Endocrinology 2010; 151: 1520-31.
40. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. Diabetes 2009; 58: 975-83.
41. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 501-10.
42. O'Shea D, Gunn I, Chen X, Bloom S, Herbert J. A role for central glucagon-like peptide-1 in temperature regulation. Neuroreport 1996; 7: 830-2.
43. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation 2004; 109: 962-5.
44. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2007; 100: 824-9.
45. 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 2006; 12: 694-9.
46. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. Postgrad Med 2010; 122: 16-27.
47. Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. DPP-4 inhibition

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 15:17:54

by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a study of patients with coronay artery disease. Circ Cardiovasc Imaging 2010; 3: 195-201.
48. Brandt W, Lehmann T, Hofmann T, Schowen RL, Barth A. The probable conformation of substrates recognized by dipeptidyl-peptidase IV and some aspects of the catalytic mechanism derived from theoretical investigations. J Comput Aided Mol Des 1992; 6: 159-74.
49. Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M, et al. Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction. Cell Stem Cell 2009; 4: 313-23.
50. Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha. Diabetes Care 2010; 33: 1607-9.