

La terapia del diabete di tipo 2 basata su *glucagon-like peptide-1* e farmaci correlati: effetti pleiotropici sul sistema cardiovascolare

Angelo Avogaro

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

Key words:

Cardioprotection;
Diabetes mellitus;
Glucagon-like peptide-1;
Glycated hemoglobin;
Incretins.

The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a 30-amino acid peptide hormone produced in the intestinal epithelial endocrine L-cells in response to meal intake. Once secreted it is readily inactivated by the enzyme dipeptidyl peptidase 4. The main actions of GLP-1 are: 1) to stimulate insulin secretion; 2) to inhibit glucagon secretion; 3) to slow gastric emptying; 4) to stimulate the neogenesis of insulin secreting cells. Type 2 diabetic patients have a reduced GLP-1 secretion in response to meal intake: for this reason the use of incretin mimetic drugs may be useful in these patients. These compounds may decrease glycated hemoglobin of roughly 1% compared to placebo treatment. GLP-1 exerts also important extra pancreatic effects. It is known to affect the cardiovascular system by decreasing blood pressure, to improve the endothelial function, and to increase myocardial contractility. Such effects are discussed in depth in this article.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (11): 753-758)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 7 luglio 2008;
nuova stesura il 22 agosto
2008; accettato l'8
settembre 2008.

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

I diabetologi, e non solo loro, devono confrontarsi con un problema rilevante e, al tempo stesso, frustrante: quello che viene comunemente definito come il “paradosso del glucosio”¹. Con questo termine si intende il fallimento di un grande numero di studi clinici nel dimostrare che una significativa diminuzione della glicemia si associa ad una riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici di tipo 2. Al contrario, questo effetto positivo è stato osservato riducendo i valori pressori e lipidici. Nel trial ACCORD², il braccio in cui è stato valutato l'effetto della quasi-normalizzazione dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) sugli eventi cardiovascolari in pazienti diabetici di tipo 2 ad alto rischio, è stato addirittura interrotto per eccesso di mortalità. Le cause del “paradosso del glucosio” possono essere molteplici: 1) potere statistico insufficiente degli studi clinici; 2) durata insufficiente; 3) obiettivi glicemici troppo elevati; 4) effetti cardiovascolari avversi determinati dagli stessi farmaci antidiabetici. Il punto centrale del problema è, a mio avviso, il seguente: non è importante solo ridurre la glicemia, ma soprattutto la strategia con cui questa riduzione viene conseguita. L'uomo presenta glicemie normali a fronte di normali concentrazioni normali di insulina; in presenza

di una resistenza all'azione dell'insulina, quale spesso si ha nel paziente diabetico di tipo 2, specie se con malattia cardiovascolare, sono necessarie concentrazioni cronicamente elevate di ormone per mantenere normali livelli di glucosio circolante. Non è a tutt'oggi noto quali siano, a lungo termine, gli effetti di questa iperinsulinizzazione iatrogena sul sistema cardiovascolare; o per lo meno non si sa se gli effetti positivi di una normoglicemia siano bilanciati da possibili effetti negativi di un'iperinsulinemia cronica. Come è noto, l'iperinsulinizzazione persistente comporta un rilevante aumento ponderale, può esercitare un effetto antinatriuretico con conseguente espansione del volume plasmatico, è in grado di attivare il sistema simpatico, eventi questi indesiderati in pazienti con compromissione cardiovascolare ed insufficienza cardiaca. L'iperinsulinismo cronico può inoltre favorire, mediante l'attivazione di fattori di crescita, lo sviluppo e la progressione della placca aterosclerotica. È pertanto necessario l'avvento, nell'armamentario terapeutico di chi ha in cura pazienti diabetici, di farmaci innovativi che consentano una riduzione dei livelli glicemici a fronte di una riduzione sia del peso che dei livelli insulinemici. Gli incretino-mimetici sembrano essere una soluzione importante al problema del “paradosso del glucosio”.

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Gli incretino-mimetici e i farmaci correlati sono in grado di ridurre significativamente l'emoglobina glicosilata, ma hanno anche importanti effetti ancillari sul sistema cardiovascolare.

Questioni aperte. Pochi sono gli studi disponibili che dimostrano l'efficacia di questi farmaci sull'omeostasi cardiovascolare nel paziente diabetico. Nessuno studio clinico randomizzato ha dimostrato una loro efficacia su endpoint importanti quali eventi cardiovascolari e mortalità.

Le ipotesi. Questi farmaci potrebbero rappresentare farmaci di prima scelta nel trattamento del paziente diabetico di tipo 2, specie se cardiopatico.

Che cos'è il glucagon-like peptide-1?

Il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) è un ormone incretinico di 30 aminoacidi secreto dalle cellule L dell'ileo e del colon in risposta al pasto; le sue concentrazioni sono nell'ordine di 5-10 pM e aumentano fino a 50 pM durante i pasti³. 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. 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)⁴.

La loro azione principale è quella di stimolare la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente, ovvero la loro azione sulla beta-cellula non avviene a concentrazioni normali di glucosio. Solo il GLP-1 è inoltre in grado di: 1) inibire la secrezione del glucagone, ormone iperglicemizzante per eccellenza; 2) ritardare lo svuotamento gastrico inducendo indirettamente, ma anche direttamente a livello ipotalamico, un importante senso di sazietà; 3) stimolare la neogenesi di cellule insulino-secerenti⁴. I pazienti diabetici di tipo 2 presentano una ridotta concentrazione di GLP-1 in risposta al pasto soprattutto tra 60 e 120 min dall'inizio dell'assunzione: a tal proposito si è osservato che la somministrazione di GLP-1 comporta un sensibile miglioramento della secrezione insulinica e dei livelli glicemici⁵. Il GLP-1 esplica la sua azione attraverso il legame con uno specifico recettore (GLP-1R) accoppiato a proteine G e all'adenilato ciclasi. L'aumento di AMP ciclico a sua volta induce aumento intracellulare di calcio con conseguente aumentata liberazione di insulina da parte dei granuli secretori.

Le incretine hanno un meccanismo d'azione analogo a quelle delle sulfaniluree. Queste ultime infatti stimolano la secrezione di insulina legandosi a canali ATP potassio-dipendenti delle beta-cellule; questo legame favorisce l'efflusso di potassio e l'ingresso intracellulare di calcio con conseguente rilascio di insulina. A differenza delle sulfaniluree, gli incretino-mimetici sembrano però esercitare un effetto trofico e antiapoptotico

sulle beta-cellule, i cui meccanismi non sono stati a tutt'oggi del tutto chiariti.

Il GLP-1R è espresso in numerosi organi e sistemi tra i quali il pancreas, il cervello, il cuore, il rene e l'endotelio vascolare. Per ovviare alla brevissima emivita del GLP-1 sono stati prodotti o isolati analoghi in grado di resistere all'azione dei DPP-4 e di poter quindi avere dei composti in grado di stimolare in modo persistente il GLP-1R.

Incretino-mimetici: effetti metabolici

Nel 2005 la Food and Drug Administration ha approvato il primo farmaco incretino-mimetico, l'exenatide, con parziale omologia al GLP-1, in grado di resistere all'azione dei DPP-4 e di esplicare un prolungato effetto biologico. L'exenatide viene somministrato 2 volte al giorno a 12 h di distanza, nel sottocute, alle dosi di 5 o 10 µg. La liraglutide, non ancora in commercio, è invece un GLP-1-analogo con un'omologia del 95% con l'ormone nativo, caratterizzata da un lento assorbimento e da un'emivita di circa 13 h. La liraglutide può essere somministrata da 0.6 a 1.8 mg in monosomministrazione. Gli incretino-mimetici sono in grado di ridurre l'HbA_{1c} di circa 1% rispetto al placebo, riducendo soprattutto la glicemia postprandiale⁶. La potenza antiperglicemizzante degli analoghi del GLP-1 è paragonabile a quella dell'insulina-analogo ad emivita prolungata glargina. Questi farmaci sono inoltre in grado di indurre una persistente e progressiva riduzione di peso, quantificabile da 1 a 3 kg. Questi farmaci sembrano essere neutri per quanto riguarda gli effetti sul profilo lipidico fatta eccezione per un modesto aumento del colesterolo HDL e una modesta riduzione del colesterolo LDL.

Gli effetti collaterali più rilevanti sono la nausea e il vomito, abitualmente transitori, determinati sia dall'effetto sul ritardato svuotamento gastrico sia per un effetto anoressizzante centrale. Ipoglicemie severe sono rare, e riportate solo in una piccola percentuale di soggetti in terapia combinata con sulfaniluree. L'ipoglicemia sembra essere inferiore con liraglutide rispetto ad exenatide⁶. L'exenatide, ma non la liraglutide, può indurre, vista la sua bassa omologia con il GLP-1, la sintesi di anticorpi in oltre il 60% dei pazienti. Oggi in Italia l'exenatide può essere prescritta con piano terapeutico on-line sul sito dell'AIFA (<http://antidiabetici.agenziafarmaco.it>) per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfanilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

In alternativa alla somministrazione di incretino-mimetici, l'emivita del GLP-1 endogeno può essere prolungata mediante la somministrazione di inibitori del DPP-4. Questi farmaci, assunti *per os*, posseggono analoghi effetti sul metabolismo glucidico e migliorano l'HbA_{1c}, rispetto al placebo, di circa 0.5-0.7%⁶; sono però neutri sul peso, non hanno effetti significativi sul-

lo svuotamento gastrico, ma presentano minori effetti collaterali e, a differenza degli incretino-mimetici, non sembrano esplicare effetti pleiotropici. In Italia sono disponibili due inibitori dei DPP-4, la sitagliptina e la vildagliptina, prescrivibili, previo piano terapeutico on-line, per il trattamento del diabete di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con metformina quando dieta ed esercizio fisico più metformina non forniscono più un controllo adeguato della glicemia.

Effetti pleiotropici del glucagon-like peptide-1

Il GLP-1 svolge importanti azioni non solo sul pancreas endocrino ma anche in altri numerosi organi ed apparati (Figura 1). A livello epatico il GLP-1 regola la liberazione di glucosio, mentre a livello muscolare può favorire l'utilizzazione di glucosio, almeno da quanto dimostrato da studi *in vitro*⁷⁻¹⁰. A livello cerebrale il GLP-1 induce un effetto anoressizzante; recettori del GLP-1 sono stati identificati in numerose aree cerebrali particolarmente nell'ipotalamo¹¹. L'effetto di sazietà è potenziato anche dall'effetto inibitorio del GLP-1 sia sulla motilità gastrica che intestinale¹². Inoltre ha la capacità di inibire potentemente la secrezione acida mediante un'azione vagale¹³. Ma gli effetti pleiotropici più interessanti che il GLP-1 svolge sono quelli a livello dell'apparato cardiovascolare.

Effetti pleiotropici sul sistema cardiovascolare

Effetti extracardiaci

I dati disponibili in letteratura indicano che il GLP-1 può svolgere effetti favorevoli sul sistema cardiovasco-

lare. In ratti Dahl *salt-sensitive*, Yu et al.¹⁴ hanno dimostrato che l'infusione di GLP-1 ricombinante (rGLP-1) per 14 giorni attenuava significativamente l'aumento dei valori pressori con una consensuale riduzione della proteinuria e della microalbuminuria. Questi effetti erano 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, gli autori hanno osservato che l'infusione di rGLP-1 induceva un aumento del flusso urinario e della natriuresi. Un importante effetto natriuretico del GLP-1 somministrato per via endovenosa è stato osservato anche da Gutzwiller et al.¹⁵ in 15 soggetti di controllo e in 16 soggetti obesi. Il GLP-1 comportava un aumento dell'escrezione di sodio dose-dipendente e una riduzione dell'escrezione di ioni H⁺, dimostrando così un potenziale effetto nefroprotettivo. Purtroppo in entrambi questi lavori non vengono riportati gli effetti del GLP-1 sui valori pressori. Un successivo studio dello stesso gruppo ha confermato l'effetto natriuretico del GLP-1 per via endovenosa anche in risposta ad un carico di sodio¹⁶. Analogamente, in questo lavoro non venivano riportati gli effetti sui valori pressori. Un effetto favorevole sui valori pressori nell'uomo è stato riportato da Vilsboll et al.¹⁷ 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. In un ulteriore studio, la liraglutide, alle dosi da 0.65 a 1.9 mg/die, non solo riduceva significativamente i valori pressori ma anche le concentrazio-

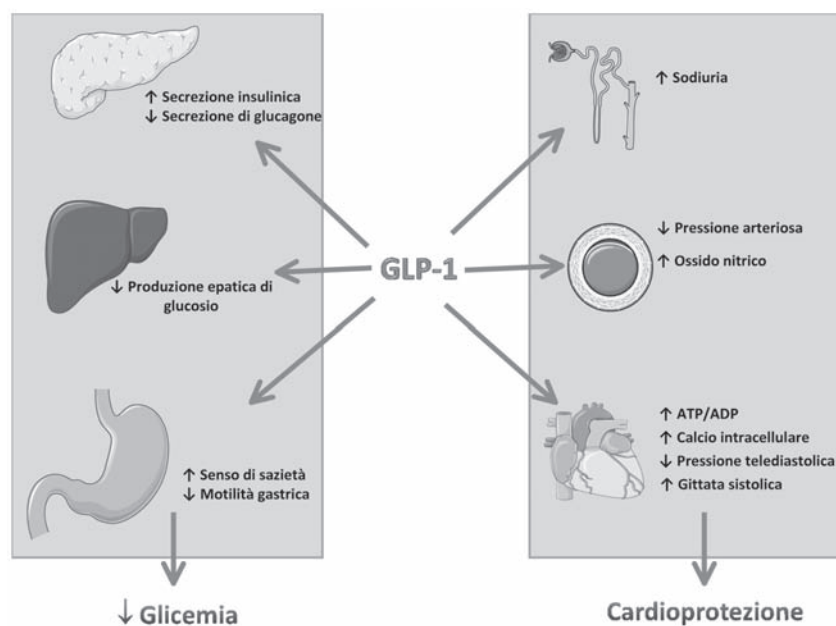


Figura 1. Principali azioni metaboliche e pleiotropiche del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sul sistema cardiovascolare.

ni di inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1, peptide natriuretico cerebrale e proteina C-reattiva, suggerendo la sua capacità di indurre un deciso miglioramento sul profilo di rischio cardiovascolare (Vilsboll et al., dati non pubblicati).

È stato dimostrato che il GLP-1 è in grado di influenzare favorevolmente la funzione endoteliale *in vivo* nell'uomo. Nystrom et al.¹⁸, utilizzando la tecnica della vasodilatazione flusso-mediata, hanno osservato che un'infusione endovenosa di GLP-1 della durata di 105 min comportava un miglioramento della vasodilatazione flusso-mediata di circa il 50% solamente nei pazienti diabetici di tipo 2 coronaropatici, ma non nei controlli sani. Non vi era alcun effetto sulla vasodilatazione non endotelio-mediata né sulla pressione arteriosa. In questo lavoro gli autori hanno dimostrato che i recettori per il GLP-1 erano espressi in abbondanza sulla membrana delle cellule endoteliali di coronarie umane in coltura. Successivamente, Basu et al.¹⁹, utilizzando la tecnica della pletismografia, hanno dimostrato che l'infusione di GLP-1 per via endovenosa comportava un miglioramento della risposta vasodilatatoria dell'avambraccio all'infusione di acetilcolina. In sostanza il GLP-1, somministrato per via endovenosa, è in grado di migliorare nell'uomo sia diabetico che non diabetico la funzione endoteliale, senza peraltro modificare significativamente la pressione arteriosa.

Per quanto riguarda gli inibitori dei DPP-4, uno studio recente ha valutato l'effetto della sitagliptina, per 5 giorni, sui livelli pressori²⁰. Rispetto al placebo, la sitagliptina, somministrata 2 volte al giorno, induceva una riduzione della pressione sistolica media giornaliera di 2.0 mmHg alla dose di 50 mg bid e di 2.2 mmHg con 100 mg bid; la pressione diastolica veniva ridotta di 1.8 e 1.6 mmHg, rispettivamente ai due diversi dosaggi.

Effetti cardiaci in modelli sperimentali

Il GLP-1, una volta legatosi al suo specifico recettore, è in grado di aumentare i livelli di AMP ciclico, di aumentare il rapporto ATP/ADP, di attivare la proteinchinasi A e di accrescere le concentrazioni di calcio intracellulare⁴. Vila Petroff et al.²¹, in cardiomiociti isolati, hanno dimostrato che il GLP-1, a concentrazioni di 10 nM, era in grado di aumentare i livelli di AMP ciclico ma, a differenza degli agonisti beta-adrenergici, di non aumentare la contrattilità. Gros et al.²², 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 recettori per GLP-1 (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.²³, utiliz-

zando un'infusione di rGLP-1 di 48 h 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 aumento della gittata cardiaca (102%) e della portata cardiaca (57%), e una significativa riduzione della pressione telediastolica ventricolare sinistra. Questi autori hanno inoltre evidenziato una riduzione della frequenza cardiaca e delle resistenze vascolari, con un aumento concomitante sia della sensibilità all'insulina 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/riperfusion, Bose et al.²⁴ 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 fosfatidil-inositolo-3 chinasi ed *extracellular regulated kinase* 44/42, induceva inoltre una fosforilazione di proteine antiapoptotiche. 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 aumento consensuale dell'utilizzazione di glucosio²⁵. Recentemente Ban et al.²⁶ hanno osservato che sia l'endotelio cardiaco sia i miociti esprimono recettori per il GLP-1 e che la somministrazione di quest'ultimo aumenta l'utilizzazione di glucosio, la produzione di GMP ciclico e il flusso coronarico. Gli stessi autori hanno evidenziato come la limitazione del danno da ischemia/riperfusion sia mediato specificatamente da un metabolita del GLP-1, il GLP-1 (9-36) probabilmente attraverso un meccanismo ossido nitrico-dipendente. Gli autori hanno notato come però questi effetti vengano mantenuti nell'animale GLP-1R^{-/-}, suggerendo che alcuni degli effetti GLP-1-dipendenti a livello cardiaco siano mediati da vie GLP-1R-indipendenti. A questo proposito, Nikolaidis et al.²⁷ hanno riportato che l'aumentata utilizzazione di glucosio e la performance cardiaca siano mediate, nel cane con miocardiopatia dilatativa, da GLP-1 (9-36).

Effetti cardiaci nell'uomo

A fronte di una considerevole messe di dati sperimentali, pochissimi sono i lavori attualmente disponibili in letteratura che riportano gli effetti degli incretino-mimetici sulla funzione cardiaca *in vivo* nell'uomo. Nel primo, di Nikolaidis et al.²⁸, è stato valutato l'effetto di un'infusione di 72 h di rGLP-1 (7-36), alla velocità di 1.5 pmol/kg/min, sulla funzione ventricolare sinistra nell'immediato postinfarto in pazienti con classe Killip III-IV dopo riperfusion. I pazienti erano eleggibili se visti entro le 6 h 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 $29 \pm 2\%$. Quest'ultima veniva significativamente migliorata dall'infusione di GLP-1, e passava a $39 \pm 2\%$, come pure l'indice di cinesi parietale 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.

Il secondo studio invece 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 48 h dopo il termine dell'intervento, era in grado di migliorare il recupero funzionale del cuore²⁹. Lo studio, 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.

Il terzo studio è stato condotto in 21 pazienti con insufficienza cardiaca, in classe NYHA III e IV, che venivano 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 standard³⁰. Il GLP-1 migliorava significativamente la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (da 21 ± 3 a $27 \pm 3\%$; $p < 0.01$), il massimo consumo miocardico di ossigeno (da 10.8 ± 0.9 a 13.9 ± 0.6 ml/kg/min; $p < 0.001$), il test del cammino dei 6 min e la qualità della vita valutata con il Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. I benefici dell'infusione di GLP-1 si osservavano indipendentemente dalla presenza di diabete. Alla luce di questi lavori, peraltro preliminari, è stato recentemente ipotizzato che l'uso di tali farmaci possa essere previsto non solo nel paziente diabetico in ambito ambulatoriale, ma anche nei pazienti, sia diabetici che non diabetici, ricoverati nelle unità di terapia intensiva coronarica³¹.

Prospettive terapeutiche cardiologiche

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 autonoma 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 sperimentali (numerosi) e clinici (pochi) 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, e contribuire a un'adeguata riperfusione nel paziente diabetico con sindrome coronarica acuta. I dati preliminari suggeriscono che questi effetti favorevoli, particolarmente spiccati nei diabetici con coronaropatia già nota, possano essere rilevabili anche nel soggetto non diabetico o non precedentemente noto come diabetico. L'impiego di incretino-mimetici, soprattutto quelli a lunga durata d'azione, quali la liraglutide, che presenta una maggiore omologia con GLP-1, può in futuro rappresentare un intervento terapeutico innovativo in grado di soddisfare ciò che noi diabetologi vorremmo ottenere contemporaneamente nel paziente diabetico: normoglicemia, normalizzazione del peso corporeo e cardioprotezione.

Riassunto

Il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) è un ormone incretinico di 30 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 azioni principali 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-secerenti. 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. Questi farmaci sono in grado di ridurre l'emoglobina glicosilata di circa 1% rispetto al placebo. Il GLP-1 svolge importanti azioni non solo sul pancreas endocrino ma anche in altri numerosi organi ed 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; Diabete mellito; Emoglobina glicosilata; Glucagon-like peptide-1; Incretine.

Bibliografia

1. Libby P, Plutzky J. Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation* 2002; 106: 2760-3.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al, for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
3. Orci L, Pictet R, Forssmann WG, Renold AE, Rouiller C. Structural evidence for glucagon producing cells in the intestinal mucosa of the rat. *Diabetologia* 1968; 4: 56-67.
4. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-39.
5. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3853-60.

6. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
7. Dardevet D, Moore MC, Neal D, DiCostanzo CA, Snead W, Cherrington AD. Insulin-independent effects of GLP-1 on canine liver glucose metabolism: duration of infusion and involvement of hepatoportal region. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E75-E81.
8. D'Alessio DA, Kahn SE, Leusner CR, Ensink JW. Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal. *J Clin Invest* 1994; 93: 2263-6.
9. Ahren B, Larsson H, Holst JJ. Effects of glucagon-like peptide-1 on islet function and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 473-8.
10. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-30.
11. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996; 271 (4 Pt 2): R848-R856.
12. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, et al. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. *Gut* 2006; 55: 243-51.
13. Schjoldager BT, Mortensen PE, Christiansen J, Orskov C, Holst JJ. GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 703-8.
14. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 1125-35.
15. 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; 89: 3055-61.
16. 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.
17. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1608-10.
18. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1209-E1215.
19. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, Rizza RA, Basu R, Joyner MJ. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1289-E1295.
20. Mistry GC, Maes AL, Lassetter KC, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 592-8.
21. 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.
22. Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003; 144: 2242-52.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Madonna R, Colella ME, De Caterina R. Il controllo glicemico in unità coronarica: valore prognostico e nuove strategie terapeutiche. *G Ital Cardiol* 2008; 9: 603-14.