

Opinioni a confronto

A cura di Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti

DPP-4 inibitori o agonisti del GLP-1: cosa aggiungere quando la metformina non basta?

Partecipanti

Luigi Laviola

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

Giorgio Sesti

Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Catanzaro "Magna Græcia"

La grande maggioranza (se non la totalità) delle linee guida o dei Consensus Statement relativi alla terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) raccomanda unanimemente l'uso della metformina come primo presidio della terapia farmacologica. È altresì vero che in una rilevante percentuale di pazienti la monoterapia con metformina non è in grado di garantire il raggiungimento e/o mantenimento del target terapeutico consigliabile per il paziente. Si pone quindi la questione, ampiamente dibattuta, di quale farmaco sia meglio usare in aggiunta alla metformina quando questa, in monoterapia, fallisce. Negli ultimi cinque o sei anni il campo delle scelte disponibili si è esteso grazie all'avvento sul mercato delle terapie basate sull'asse delle incretine, ovvero farmaci appartenenti alla classe dei dipeptidil-peptidasi (DPP)-4 inibitori e farmaci appartenenti alla classe degli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide (GLP)-1. Pur agendo sostanzialmente sulla stessa via fisiologica, le due classi di farmaci sono profondamente diverse per struttura molecolare, via di somministrazione, meccanismo d'azione, effetti metabolici ed effetti collaterali. Tuttavia, i farmaci di entrambe le classi trovano teoricamente indicazione in tipologie di pazienti che in ampia parte si sovrappongono. Come scegliamo allora in quali pazienti usare i DPP-4 inibitori e in quali gli agonisti recettoriali del GLP-1? È ovviamente una domanda teorica perché i farmaci di ciascuna delle classi presentano sia vantaggi sia limiti e sarà l'esperienza clinica a dettare in quale specifico paziente prevalgano gli uni o gli altri. Tuttavia è opportuno che vantaggi e limiti di ciascuna classe vengano tra loro confrontati e questo è quello che verrà fatto in queste "Opinioni a confronto".

I benefici dell'uso dei DPP-4 inibitori saranno caldeggiati da Luigi Laviola, dell'Università di Bari, mentre le ragioni dell'impiego degli agonisti recettoriali del GLP-1 saranno sostenute da Giorgio Sesti, dell'Università di Catanzaro. Sono sicuro che la disamina di entrambi i discussant fornirà un prezioso aggiornamento e un saggio consiglio clinico.

Cosa aggiungere quando la metformina non basta?

DPP-4 inibitori

Luigi Laviola

I due principali ormoni incretinici, GLP-1 e GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), vengono secreti da cellule endocrine intestinali con l'assunzione di alimenti e sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Questa considerazione ha portato a ipotizzare un utilizzo clinico degli inibitori di questo enzima (DPP-4 *inhibitors*, DPP-4-I o gliptine) come metodo per incrementare le concentrazioni plasmatiche delle incretine e aumentarne quindi gli effetti biologici (1, 2). Quando la glicemia è alta le incretine agiscono in due modi per contribuire alla regolazione degli elevati livelli glicemici: stimolano il pancreas a potenziare il rilascio di insulina e segnalano al fegato di ridurre la produzione di glucosio. La somministrazione di DPP-4-I induce un aumento delle concentrazioni sieriche del GLP-1 e un incremento del rapporto tra GLP-1 attivo "7-37" e la forma intatta 1-37, meno attiva biologicamente. Così, i DPP-4-I esaltano la capacità propria dell'organismo di controllare i valori glicemici aumentando i livelli delle forme attive di incretine, contribuendo ad abbassare i valori glicemici in pazienti con DMT2. La strategia terapeutica basata sulla inibizione di DPP-4 è disponibile sul mercato dal 2006, anno in cui è stata iniziata la commercializzazione di sitagliptin negli USA. Da allora altri farmaci appartenenti a questa categoria sono stati immessi sul mercato; in Italia sono disponibili oggi anche vildagliptin, saxagliptin e linagliptin.

Le principali linee guida internazionali suggeriscono l'impiego dei DPP-4-I come terapia di seconda linea in pazienti con DMT2 nei quali la terapia con metformina non consenta il raggiungimento dei target glicemici desiderabili (3, 4). Questa collocazione è sullo stesso piano degli altri farmaci ipoglicemizzanti e necessariamente troppo generica e schematica; le stesse linee guida invitano il clinico a una scelta sempre più personalizzata della terapia ipoglicemizzante. Come conciliare queste due esigenze? Quali sono le caratteristiche distintive dei DPP-4-I che possono essere utilizzate per selezionare i pazienti nei quali questa strategia terapeutica può essere particolarmente efficace?

Effetti glicemici

Negli studi in *add-on* alla metformina i DPP4-I hanno determinato una diminuzione significativa dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), di circa 0,7–0,8% in media, in confronto al placebo. L'entità della riduzione è maggiore quanto più alto è il valore di HbA_{1c} al momento dell'inizio dello studio (2). La diminuzione della glicemia a digiuno è risultata anche significativa, dell'ordine di 1 mmol (circa 18 mg/dL). Negli studi di confronto diretto l'aggiunta di un DPP-4-I alla metformina induce un miglioramento dell'HbA_{1c} comparabile a quello ottenuto con l'impiego di un glitazone. Nel confronto con le sulfoniluree si osserva con i DPP4-I una riduzione di HbA_{1c} paragonabile (5) o lievemente inferiore (2), specie in studi di durata relativamente breve. Particolarmente interessanti sono i dati sulla durata dell'effetto ipoglicemizzante: i DPP-4-I mostrano un andamento sostanzialmente stabile dei valori di HbA_{1c} anche negli studi che raggiungono e superano i 2 anni (6, 7). Ad esempio, nel confronto tra saxagliptin e glipizide, entrambi in *add-on* a metformina, la sulfonilurea determina una diminuzione più marcata di HbA_{1c} nelle prime settimane dello studio, ma tende poi gradualmente a perdere di efficacia; il DPP-4-I, invece, conserva un'efficacia sostanzialmente stabile nel tempo (7).

Controllo del peso

Certamente i DPP-4-I risultano meno efficaci nel promuovere il calo ponderale nel confronto con gli analoghi del GLP-1; gli studi evidenziano complessivamente un effetto neutro, tendente alla riduzione di 0,2–0,6 kg (8) rispetto al placebo, mentre gli analoghi del GLP-1 mostrano in maniera riproducibile un significativo calo di peso (2). Tuttavia, il

vantaggio dei DPP-4-I si coglie in modo più apprezzabile nel confronto con altre terapie ipoglicemizzanti, quali i glitazoni, le sulfoniluree e l'insulina, che determinano invariabilmente un incremento ponderale di 2–4 kg, in media (5).

Ipoglicemie

Una delle caratteristiche che fa dei DPP-4-I una classe di farmaci particolarmente maneggevole è la bassissima frequenza di ipoglicemie. In effetti, pur essendo dei farmaci secretagoghi, il loro meccanismo di azione più fisiologico consente una riduzione efficace dell'iperglicemia senza il rischio di ipoglicemia. Gli studi di *add-on* a metformina confermano invariabilmente questo elemento distintivo, con una frequenza di ipoglicemie pari a quelle che si ottengono con i glitazoni, con gli agonisti del recettore del GLP-1 e con l'acarbosio e inferiori di 8–15 volte rispetto a quelle cui vanno incontro i pazienti trattati con sulfoniluree o con glinidi (5).

Tolleranza e sicurezza

Se nel confronto sul calo ponderale i DPP-4-I “soffrono” a paragone con gli analoghi del GLP-1, non c'è dubbio che il profilo di tolleranza dei DPP-4-I sia decisamente favorevole. L'incidenza di effetti collaterali riscontrata nei vari studi è sostanzialmente sovrapponibile a quanto osservato nel gruppo placebo (9). La nausea e il vomito, che colpiscono frequentemente pazienti trattati con analoghi del GLP-1, sono molto limitati o assenti nei pazienti in terapia con DPP-4-I (10). Nelle metanalisi più recenti e più ampie, inoltre, si nota che anche l'incidenza di rinofaringiti, infezioni delle prime vie aeree e delle vie urinarie è sovrapponibile a quella del placebo (11), mentre in alcune osservazioni più antiche si era riscontrato un aumentato segnale di questi effetti collaterali in pazienti trattati con DPP-4-I. È in corso (ed è molto vivace) il dibattito nella comunità diabetologica circa la possibilità che le terapie incretinarie possano determinare un incremento del rischio di pancreatite acuta e di metaplasia/neoplasia pancreatiche (12, 13). Le segnalazioni accomunano gli analoghi del GLP-1 e i DPP-4-I e sono basate su osservazioni epidemiologiche di vari database, sulla estrapolazione di dati nell'animale sperimentale e su valutazioni autoptiche di pancreas di soggetti trattati con incretine. Al momento, tuttavia, pur mantenendo la cautela che sempre è opportuna, non sembra che i segnali di alterazioni pancreatiche superino quelli tipici dei pazienti con DMT2 che, come tali, rappresentano una popolazione a rischio aumentato di pancreatite.

Confronto diretto DPP-4-I vs analoghi del GLP-1

Quale migliore occasione di valutare direttamente le caratteristiche di DPP-4-I e analoghi del GLP-1 che uno studio di confronto diretto? Gli studi disponibili hanno paragonato exenatide, exenatide LAR (a lento rilascio) o liraglutide vs sitagliptin (14–16). In tutti i confronti l'analogo del GLP-1 è più efficace del DPP-4-I in termini di miglioramento dell'HbA_{1c}, calo ponderale e diminuzione della pressione arteriosa. Anche il passaggio da DPP-4-I ad analogo del GLP-1 ha determinato una riduzione aggiuntiva della HbA_{1c} (–0,2–0,5%) e un significativo calo di peso (diminuzione di 1,5–2,5 kg) (17). Tuttavia, i pazienti cui era stata prescritta terapia con analogo del GLP-1 hanno avuto una incidenza più alta di effetti collaterali gastrointestinali (22–27% circa vs 4–10% nel gruppo trattato con sitagliptin), mentre molto bassa e simile tra le due terapie è risultata l'incidenza di ipoglicemie (14–16).

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 a un profilo di espressione genica più favorevole a livello en-

doteliale (18). Il potenziale effetto di protezione cardiovascolare sembra più tipico degli analoghi del GLP-1 per la loro capacità di agire sul recettore specifico; tuttavia, anche per i DPP-4-I esistono evidenze di un possibile effetto protettivo sulla funzione cardiaca nell'uomo. Ad esempio, in soggetti con cardiopatia ischemica si è visto che la somministrazione di una singola dose di sitagliptin si associa al miglioramento della *performance* del ventricolo sinistro, misurata con il test alla dobutamina (19). È interessante notare che gli effetti dei DPP-4-I potrebbero estendersi ben oltre lo scenario della regolazione delle incretine. Infatti, l'enzima DPP-4 è responsabile fisiologicamente della proteolisi di una serie di substrati non incretinici, quali citochine, peptidi, molecole coinvolte nell'infiammazione, nell'angiogenesi, nella regolazione immunitaria e dunque l'inibizione di DPP-4 può modulare una serie di fenomeni biologici con notevoli ricadute sulla funzione cardiovascolare. Ad esempio, l'inibizione di DPP-4 sembra modulare la mobilitazione delle cellule progenitrici endoteliali che giocano un ruolo importante nei processi di omeostasi e rigenerazione vascolare attraverso la regolazione del fattore di derivazione stromale cellulare (SDF)-1 α (20). La regolazione di questi processi biologici, tipica dei DPP-4-I e non degli agonisti del GLP-1, apre prospettive estremamente stimolanti per terapie non solo metaboliche, ma anche potenzialmente rilevanti per la prevenzione e la terapia delle complicanze cardiovascolari.

Conclusione

I DPP-4-I 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. La principale indicazione, comune a tutti i componenti della classe, è la terapia aggiuntiva a metformina in pazienti con DM2 nei quali la metformina da sola non è in grado di mantenere un adeguato controllo glicemico. Gli studi clinici hanno dimostrato che la terapia di combinazione con metformina e DPP-4-I è associata al controllo del peso corporeo e a un basso rischio di eventi avversi, tra cui l'ipoglicemia. Infine, il numero estremamente ridotto di ipoglicemie, la sostanziale mancanza di effetti collaterali, l'effetto neutro sul peso, la semplicità della terapia, la non necessità di titolazione e di automonitoraggio intensivo e la non interferenza con i pasti ne fanno una scelta particolarmente vantaggiosa nel paziente fragile e nell'anziano (Tabella 1).

Tabella 1 **Inibitori DPP-4: vantaggi**

- Efficacia ipoglicemizzante
- Controllo del peso
- Bassissimo rischio di ipoglicemia
- Terapia semplice
- Non necessità di titolazione
- Effetti collaterali ridotti
- Effetti CV indipendenti dal GLP-1
- Particolarmente utili nel paziente anziano

Cosa aggiungere quando la metformina non basta? Agonisti recettoriali del GLP-1

🔊 Giorgio Sesti

Tra i fattori che concorrono a regolare l'omeostasi glucidica un ruolo importante è svolto da un gruppo di ormoni peptidici intestinali, denominati "incretine", in particolare dal GLP-1 e dal GIP. GLP-1 e GIP mediano il cosiddetto "effetto incretinico", quel fenomeno in base al quale l'assunzione per via orale di glucosio comporta una risposta

insulinica maggiore di quella che si avrebbe con la somministrazione di glucosio per via endovenosa (21, 22). Nello specifico le incretine, rilasciate in circolo come risposta al pasto, contribuiscono a mantenere normali livelli di glicemia attraverso un aumento della secrezione d'insulina da parte delle β -cellule del pancreas, una diminuzione della secrezione di glucagone da parte delle α -cellule del pancreas e un rallentamento dello svuotamento gastrico, con conseguente riduzione dell'appetito. Nei soggetti con DMT2 l'effetto incretinico è diminuito; in particolare, il GIP ha perso il suo effetto insulinotropico, mentre concentrazioni sovra-fisiologiche di GLP-1 esercitano ancora gli effetti sulle β -cellule, potenziando la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente e sulle α -cellule inibendo la secrezione di glucagone (23).

Il GLP-1 è rapidamente degradato dalla serin-proteasi DPP-4 che si trova sulla superficie cellulare di numerosi tessuti e, pertanto, il suo impiego nel trattamento del DMT2 non può prescindere dall'inibizione dell'effetto di degradazione del GLP-1 indotto da DPP-4.

Per cercare di risolvere il problema della degradazione del GLP-1 nativo sono state attuate due differenti strategie. La prima prevede l'utilizzo di agonisti del recettore del GLP-1 resistenti alla degradazione da parte di DPP-4. A tal fine sono state sviluppate diverse molecole resistenti all'azione di DPP-4. Il secondo approccio consiste nell'inibizione di DPP-4 in modo da ridurre la degradazione del GLP-1 endogeno.

Exenatide e liraglutide sono i due agonisti del recettore del GLP-1 capaci di esercitare gli effetti farmacologici di GLP-1 che sono attualmente disponibili in Italia per il trattamento del DMT2. Exenatide è il derivato sintetico dell'exendina-4, originariamente isolata dalla saliva del rettile *Gila monster (Heloderma suspectum)*; essa ha un'omologia di sequenza aminoacidica pari al 53% del GLP-1 umano e richiede di essere somministrata due volte al giorno (24). La molecola di exenatide presenta un residuo di glicina in posizione 2 che la rende meno suscettibile alla degradazione operata da DPP-4 rispetto all'ormone endogeno. È stata anche sviluppata una formulazione a rilascio prolungato di exenatide (exenatide LAR) grazie alla combinazione del farmaco con microsfere iniettabili di un polimero biodegradabile che consente il rilascio graduale della molecola dal sito d'iniezione e la somministrazione di una sola dose a settimana (25).

Liraglutide è un analogo del GLP-1 che ha una sostituzione aminoacidica in posizione 34 e una catena di 16 atomi di carbonio, legata tramite un residuo di glutammato alla lisina in posizione 26, che ne determinano il lento assorbimento dopo iniezione sottocutanea e che la rendono parzialmente resistente alla degradazione da parte di DPP-4 (26). Le linee guida internazionali e gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009–2010 raccomandano i DPP-4-I e gli agonisti recettoriali del GLP-1 come una delle scelte preferenziali per il trattamento del diabete quando la metformina da sola non riesce a mantenere il buon controllo della glicemia. Tuttavia, esistono delle differenze in termini di efficacia e di effetti ancillari tra i DPP-4 e gli agonisti recettoriali del GLP-1, in aggiunta alla diversa via di somministrazione, essendo orale per i DPP-4-I e iniettiva per gli agonisti recettoriali del GLP-1.

Studi clinici di confronto testa a testa tra DPP-4-I e agonisti recettoriali del GLP-1 (15, 16) e metanalisi di studi controllati randomizzati della durata di 12–52 settimane suggeriscono che il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 induce una maggiore riduzione dei livelli di HbA_{1c}. Uno studio di 26 settimane, condotto su 665 diabetici con un inadeguato controllo metabolico con metformina (media di HbA_{1c} 8,5%), ha valutato l'efficacia di liraglutide (1,2 o 1,8 mg/die) rispetto a sitagliptin (16). Il trattamento con liraglutide comportava una diminuzione dei valori di HbA_{1c} pari a -1,5% e -1,24%, rispettivamente per i dosaggi di liraglutide di 1,8 e 1,2 mg/die (Tabella 2).

Il trattamento con sitagliptin determinava una riduzione di HbA_{1c} pari a -0,9% che era significativamente minore rispetto a quella ottenuta grazie al trattamento con liraglutide ($p < 0,0001$ per entrambe le dosi di liraglutide). Analogamente, un numero maggiore di soggetti trattati con liraglutide raggiungeva il target di HbA_{1c} $< 7,0\%$ (43,4% con la dose di 1,2 mg/die e 54,6% con la dose di 1,8 mg/die di liraglutide, rispettivamente) rispetto ai soggetti trattati con sitagliptin (22,4%, $p < 0,0001$ per entrambe le dosi di liraglutide). Il trattamento con liraglutide induceva una diminuzione dei livelli di glicemia a digiuno significativamente maggiore rispetto al trattamento con sitagliptin (Tabella 2). Inoltre, il trattamento con liraglutide determinava un miglioramento più marcato della funzione della β -cellula pancreatica, misurata come indice HOMA-B (*homeostasis model assessment of β -cell*) o come rapporto proinsulina/insulina, rispetto al trattamento con sitagliptin. In un'estensione dello studio di ulteriori 26 settimane i soggetti in terapia con liraglutide mantenevano un migliore controllo metabolico rispetto a quelli trattati con sitagliptin (valori di HbA_{1c} dall'inizio del trattamento: -1,29% e -1,51% vs -0,88% rispettivamente per liraglutide 1,2 mg/die, liraglu-

Tabella 2 Studi clinici di confronto tra inibitori di DPP-4 e agonisti recettoriali del GLP-1

| Studio (ref.) | Descrizione/soggetti randomizzati/trattamento combinato | Comparatori | Δ HbA _{1c} (%) | Δ Glicemia a digiuno (mg/dL) | Δ Peso (kg) | Nausea (% dei soggetti) |
|--------------------------------|--|--------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Confronto con sitagliptin (16) | <ul style="list-style-type: none"> • 26 settimane, aperto, con comparatore attivo • 665 soggetti in terapia con ipoglicemizzanti orali • Metformina | Liraglutide 1,2 mg | -1,24 | -33 | -2,8 | 21 |
| | | Liraglutide 1,8 mg | -1,50 | -38 | -3,3 | 27 |
| | | Sitagliptin 100 mg | -0,90 | -15 | -0,9 | 5 |
| DURATION-2 (15) | <ul style="list-style-type: none"> • 26 settimane, doppio cieco • 491 soggetti in terapia con ipoglicemizzanti orali • Metformina | Pioglitazone 45 mg | -1,2 | -27 | +2,8 | 5 |
| | | Sitagliptin 100 mg | -0,9 | -16 | -0,8 | 10 |
| | | Exenatide LAR | -1,5 | -32 | -2,3 | 24 |
| DURATION-4 (29) | <ul style="list-style-type: none"> • 26 settimane • 820 soggetti naive • Monoterapia | Pioglitazone 45 mg | -1,63 | -47 | +1,5 | 4,3 |
| | | Metformina 2000 mg | -1,48 | -36 | -2,0 | 6,9 |
| | | Sitagliptin 100 mg | -1,15 | -20 | -0,8 | 3,7 |
| | | Exenatide LAR | -1,53 | -41 | -2,0 | 11,3 |

LAR: long-acting release

tide 1,8 mg/die e sitagliptin) (27). In una successiva estensione dello studio i soggetti in terapia con sitagliptin per 52 settimane sono passati al trattamento con liraglutide (1,2 o 1,8 mg/die) (17). Il trattamento per 26 settimane con liraglutide induceva una ulteriore riduzione di HbA_{1c} pari a -0,2% (p = 0,006) con la dose di 1,2 mg/die e a -0,5% con la dose di 1,8 mg/die (p = 0,0001). La percentuale di soggetti trattati con liraglutide che raggiungeva il target di HbA_{1c} <7,0% era pari a 49,9% con la dose di 1,2 mg/die e a 50,0% con la dose di 1,8 mg/die di liraglutide rispetto ai soggetti inizialmente trattati con sitagliptin (29,5%, p <0,002 per entrambe le dosi di liraglutide) (17).

I dati ottenuti paragonando il trattamento con exenatide LAR con quello con sitagliptin sono sovrapponibili. I risultati del trial denominato DURATION-2 (*Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1c, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly*) hanno confermato la maggiore efficacia di exenatide LAR rispetto a sitagliptin (Tabella 2) (15). Nello studio DURATION-2, della durata di 26 settimane, l'efficacia di exenatide LAR (2 mg) è stata confrontata con quella di sitagliptin e pioglitazone in 491 diabetici non adeguatamente controllati con metformina. Il trattamento con exenatide LAR induceva una riduzione dei livelli di HbA_{1c} pari a -1,5% che era significativamente maggiore rispetto a quella del trattamento con sitagliptin (-0,9%; p <0,0001). Il trattamento con exenatide LAR determinava una diminuzione dei livelli di glicemia a digiuno significativamente maggiore rispetto a quella del trattamento con sitagliptin (Tabella 2). In un'estensione dello studio DURATION-2 i soggetti in terapia con sitagliptin per le prime 26 settimane sono passati al trattamento con exenatide LAR per un successivo periodo di 26 settimane (28). Il trattamento con exenatide LAR comportava un'ulteriore riduzione di HbA_{1c} pari a -0,3% (p = 0,001). La percentuale di soggetti trattati con exenatide LAR che raggiungeva il target di HbA_{1c} <7,0% era pari a 53% rispetto ai soggetti inizialmente trattati con sitagliptin (36%, p <0,05) (28).

Nello studio DURATION-4, della durata di 26 settimane, l'efficacia di exenatide LAR (2 mg) è stata confrontata con sitagliptin, metformina e pioglitazone in 820 diabetici non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico. Il trattamento con exenatide LAR induceva una riduzione dei livelli di HbA_{1c} pari a -1,5% che era significativamente maggiore rispetto a quella del trattamento con sitagliptin (-1,15%; p <0,001). Il trattamento con exenatide LAR determinava una diminuzione dei livelli di glicemia a digiuno significativamente maggiore rispetto a quella del trattamento con sitagliptin (29) (Tabella 2).

I dati di questi tre studi di confronto testa a testa sono conformi a quelli ottenuti da una metanalisi di trial clinici randomizzati della durata di almeno 12 settimane (8). I risultati di questa metanalisi dimostrano che la riduzione di HbA_{1c} raggiunta con il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 risulta generalmente più cospicua rispetto a quella osservata con i DPP-4-I (Tabella 3).

Oltre alla maggiore efficacia sul compenso metabolico, i trial clinici disponibili hanno mostrato come gli agonisti recettoriali del GLP-1 inducano una riduzione ponderale nei soggetti con DMT2 a differenza dei DPP-4-I che hanno un effetto neutro sul peso. Nei tre studi di confronto testa a testa il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 ha causato un calo di peso significativamente maggiore rispetto al trattamento con DPP-4-I (Tabella 2). La diminu-

Tabella 3 Variazioni di HbA_{1c} e peso corporeo in studi clinici condotti con inibitori di DPP-4 e agonisti recettoriali del GLP-1

| Trattamento | Riduzione dei livelli di HbA _{1c} dal basale | Riduzione di peso dal basale (kg) | Numero di trial clinici randomizzati analizzati |
|---------------|---|-----------------------------------|---|
| Exenatide | -1,05% | -2,03 | 19 |
| Exenatide LAR | -1,59% | -2,41 | 7 |
| Liraglutide | -1,21% | -2,29* | 10 |
| Alogliptin | -0,65% | -0,30 | 5 |
| Linagliptin | -0,60% | - | 8 |
| Saxagliptin | -0,68% | -0,64** | 7 |
| Sitagliptin | -0,67% | -0,29*** | 24 |
| Vildagliptin | -0,98% | -0,16**** | 6 |

*Metanalisi di 8 trial clinici; ** Metanalisi di 4 trial clinici; *** Metanalisi di 21 trial clinici; **** Metanalisi di 4 trial clinici

zione del peso durante trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 è stata confermata da due recenti metanalisi che hanno confrontato trial clinici randomizzati della durata di almeno 12 settimane (Tabella 3) (8) o di almeno 24 settimane (Tabella 4) (30). In quest'ultima metanalisi sono stati dimostrati un calo di peso del 3% dopo 6 mesi di trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 rispetto a qualunque altra terapia ipoglicemizzante (partendo da un *body mass index* (BMI) iniziale medio di 33,9 kg/m²) e una crescente riduzione di peso dopo 12 mesi (Tabella 4) (30). Nell'estensione dello studio DURATION-2 veniva riscontrato un calo ponderale di -1,1 kg (p = 0,0006) quando i soggetti in terapia con sitagliptin per le prime 26 settimane erano passati al trattamento con exenatide LAR per un successivo periodo di 26 settimane (28). Analogamente, nello studio di confronto tra liraglutide e sitagliptin la riduzione del peso era pari a -1,6 kg con la dose di 1,2 mg/die e -2,5 kg con la dose di 1,8 mg/die di liraglutide (p <0,0001 per entrambe le dosi di liraglutide) quando i soggetti in terapia con sitagliptin per le prime 26 settimane erano passati al trattamento con liraglutide per un successivo periodo di 26 settimane (28). Il calo ponderale associato al trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 non sembra collegato agli effetti indesiderati gastrointestinali di queste molecole (in particolare nausea e, in qualche caso, vomito) poiché un decremento di peso si verifica in egual misura sia nei pazienti che presentano detti effetti collaterali sia in quelli che non li presentano (31). Studi sperimentali suggeriscono che l'effetto sul peso sia ascrivibile a un meccanismo d'azione a livello del sistema nervoso centrale degli agonisti recettoriali del GLP-1, con riduzione dell'appetito e aumento del senso di sazietà. Studi condotti in sottogruppi dei trial denominati LEAD-2 (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) e LEAD-3 con DEXA e con tomografia computerizzata hanno rivelato che il calo ponderale osservato con liraglutide era dov-

Tabella 4 Differenze medie di BMI dopo 6 e 12 mesi di trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 e comparatori attivi

| Trattamento | Numero di trial clinici randomizzati analizzati | Riduzione di peso dal basale (kg) dopo 6 mesi di trattamento | p | Riduzione di peso dal basale (kg) dopo 12 mesi di trattamento | p |
|---------------------|---|--|--------|---|--------|
| Tutti i trattamenti | 6 | -1,2 | <0,001 | -1,9 | <0,001 |
| Inibitori di DPP-4 | 1 | -1,6 | <0,001 | -1,7 | 0,001 |
| Sulfoniluree | 3 | -1,4 | 0,001 | -2,3 | -0,012 |
| Insulina | 2 | -0,7 | 0,048 | -1,5 | <0,001 |

to a una diminuzione della massa grassa associata a una riduzione del grasso sia sottocutaneo sia viscerale (32). Oltre agli effetti sul controllo glicemico e sul peso corporeo, gli agonisti recettoriali del GLP-1 potrebbero avere altri effetti favorevoli sulla pressione arteriosa sistolica, sul profilo lipidico, sulla funzione epatica e su fattori di rischio non tradizionali, quali il *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1 e il *B-type natriuretic peptide* (BNP) (33-36). Nell'estensione degli studi di confronto tra sitagliptin ed exenatide o liraglutide si riscontravano un significativo miglioramento del profilo glicidico e una tendenza a una riduzione della pressione arteriosa quando i soggetti in terapia con sitagliptin erano passati al trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 per un successivo periodo di 26 settimane (27, 28).

Non è tuttavia possibile, con i dati al momento disponibili, stabilire quanto questo effetto sia direttamente dovuto al trattamento e quanto al calo ponderale associato alla terapia con agonisti recettoriali del GLP-1, anche se riduzioni significative della pressione sistolica sono osservate precocemente dopo appena due settimane di trattamento e si manifestano prima che si verifichi un significativo calo di peso.

Conclusioni

Il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 è in grado di affrontare molti dei problemi comunemente incontrati nella gestione terapeutica del DMT2. Esso determina una diminuzione significativa e sostenuta nel tempo di tutti i parametri glicemici: HbA_{1c}, glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale. In aggiunta, il miglioramento del controllo metabolico è accompagnato da un effetto positivo sulla funzione della β -cellula e da un basso rischio di ipoglicemia, paragonabile a quello osservato con placebo, tranne che nell'associazione con sulfoniluree. Inoltre, il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 induce una riduzione del peso corporeo (contrariamente all'effetto neutro dei DPP-4-I) e una significativa diminuzione di fattori di rischio cardiovascolare. Il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 è associato in alcuni pazienti a eventi avversi gastrointestinali come nausea e vomito che, tuttavia, sono lievi e transitori. Per di più, il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 incontra un maggiore grado di soddisfazione rispetto al trattamento con DPP-4-I (37).

Bibliografia

- Weber AE. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. *J Med Chem* 47: 4135-4141, 2004.
- Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 14: 762-767, 2012.
- AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55: 1577-1596, 2012.
- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycaemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 303: 1410-1418, 2010.
- Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12: 442-451, 2010.
- Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: Long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 67: 307-316, 2013.
- Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: Meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 34: 1247-1258, 2012.
- Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 33: 511-527, 2011.
- Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors are favourable to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: Yes. *Eur J Intern Med* 23: 126-131, 2012.
- Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 344: e1369, 2012.
- Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013 May 6. [Epub ahead of print].
- Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013 May 6. [Epub ahead of print].
- DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon.

- gon secretion, gastric emptying, and caloric intake: A randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 24: 2943–2952, 2008.
15. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. 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* 376: 431–439, 2010.
 16. 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.
 17. Pratley RE, Nauck MA, Bailey T, Montanya E, Filetti S, Garber AJ, Thomsen AB, Furber S, Davies M; 1860-LIRA-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.
 18. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 33: 187–215, 2012.
 19. Read PA, Khan FZ, Heck PM, et al. 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.
 20. Fadini GP, Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: Beyond GLP-1. *Vascul Pharmacol* 55: 10–16, 2011.
 21. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696–1705, 2006.
 22. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 492–498, 1986.
 23. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 741–744, 1993.
 24. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 62: 173–181, 2005.
 25. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1487–1493, 2007.
 26. Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 45: 195–202, 2002.
 27. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Garber A, Thomsen AB, Hartvig H, Davies M; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: A randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 65: 397–407, 2011.
 28. Wysham C, Bergenstal R, Malloy J, Yan P, Walsh B, Malone J, Taylor K. DURATION-2: Efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. *Diabet Med* 28: 705–714, 2011.
 29. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, González JG, Chan M, Wolka AM, Boardman MK; DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): A 26-week double-blind study. *Diabetes Care* 35: 252–258, 2012.
 30. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: A meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012: 672658, 2012.
 31. Niswender K, Pi-Sunyer X, Buse J, et al. Weight change with liraglutide and comparator therapies: An analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. *Diabetes Obes Metab* 15: 42–54, 2013.
 32. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 11: 1163–1172, 2009.
 33. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24: 275–286, 2008.
 34. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 8: 436–447, 2006.
 35. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: Individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 37: 234–242, 2013.
 36. Courrèges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 25: 1129–1131, 2008.
 37. Davies M, Pratley R, Hammer M, et al. Liraglutide improves treatment satisfaction in people with type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. *Diabet Med* 28: 333–337, 2011.

