- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:31:28

Analoghi del *glucagon-like peptide-1* e fattori di rischio cardiovascolare: evidenze dagli studi clinici

Edoardo Mannucci

Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Key words:
Cardiovascular risk; Diabetes mellitus; Glucagon-like peptide-1; Obesity.

***Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) receptor agonists, which have been recently introduced as a treatment for type 2 diabetes, show several features which could be useful for the prevention of cardiovascular disease. In fact, beyond reducing hyperglycemia with low hypoglycemic risk, these drugs are capable of promoting a relevant weight loss. Furthermore, in trials performed in type 2 diabetes, GLP-1 analogues determine a consistent reduction in blood pressure and a modest improvement of lipid profile. Therefore, their overall effect on cardiovascular risk appears to be very beneficial. This expectation is confirmed, up to now, by the observation that the incidence of cardiovascular events in randomized trial shows a trend towards a greater reduction than that expected on the basis of the improvement of metabolic control. Specifically designed randomized trials, which are currently ongoing, will provide greater information in the next few years**.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 2): 26S-29S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:
Dott. Edoardo Mannucci
Via delle Oblate, 4
50141 Firenze
E-mail: edoardo.mannucci@unifi.it

Introduzione

Il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) è dotato di molteplici azioni sul sistema cardiovascolare, potenzialmente utili ai fini della riduzione del rischio di eventi maggiori. In particolare, in modelli animali, la somministrazione di GLP-1 per infusione endovenosa o sottocutanea continua, oltre a ridurre la glicemia, determina anche calo ponderale, riduzione dei trigliceridi, aumento del colesterolo HDL e miglioramento della sensibilità insulinica; per la maggior parte tali effetti sono stati confermati anche nell'uomo. Inoltre, mentre nei roditori il GLP-1 ha effetto tachicardizzante e tende ad incrementare la pressione arteriosa, nell'uomo la somministrazione dell'ormone per via endovenosa riduce la pressione senza indurre aumento della frequenza cardiaca[1]. Studi preliminari nell'uomo hanno mostrato che il GLP-1 potrebbe anche migliorare la funzione cardiaca[2] ed aumentare la resistenza del miocardio all'ischemia[3]. Ulteriori benefici potrebbero derivare dall'effetto del GLP-1 sui progenitori circolanti delle cellule endoteliali[4]. Tutti questi effetti, che sono estesamente riportati nell'articolo di Avogaro in questo Supplemento, sono assai promettenti riguardo agli effetti degli agonisti recettoriali del GLP-1 sul rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici di tipo 2. Peraltro, occorre esercitare sempre grande cautela nell'interpretazione dei dati sperimentali e nel loro trasferimento ad un contesto clinico. Infatti, non sempre ciò che si osserva nell'animale da esperimento viene confermato nell'uomo; ad esempio, l'azione del GLP-1 sulla pressione arteriosa nel roditore è assai diversa da quella osservabile nella nostra specie[1]. Inoltre, alcuni degli effetti del GLP-1, anche nell'uomo, sono verosimilmente mediati da meccanismi diversi dall'attivazione del recettore del GLP-1[5], per cui gli agonisti recettoriali potrebbero avere un profilo d'azione assai diverso dalla molecola nativa. Di conseguenza, soltanto i risultati dei trial clinici possono dare chiare indicazioni sugli effetti sul rischio cardiovascolare degli agonisti recettoriali del GLP-1.

Effetti degli analoghi del *glucagon-like peptide-1* sul controllo glicemico e sul peso corporeo

Nei pazienti diabetici di tipo 2, esiste una correlazione tra entità dell'iperglicemia e l'incidenza di rischio cardiovascolare. Sebbene il suo effetto sia meno ampio rispetto ad altri interventi terapeutici, l'intensificazione del controllo della glicemia si traduce in una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori; d'altro canto, una elevata incidenza di ipoglicemie potrebbe avere un impatto prognostico negativo[6], come più ampiamente discusso nell'articolo di Consoli in questo Supplemento. È quindi auspicabile che, nei pazienti diabetici di tipo 2, si mantenga un controllo glicemico accurato senza un rischio troppo elevato di ipoglicemia.

Il peculiare meccanismo d'azione degli agonisti recettoriali del GLP-1, che stimolano la secrezione di insulina ed inibiscono quella

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:31:28

di glucagone soltanto in condizioni di iperglicemia[7], consente di ottenere una cospicua riduzione dell'emoglobina glicata, della glicemia a digiuno e di quella post-prandiale, senza aumentare in maniera rilevante il rischio ipoglicemico, a meno che questi farmaci non vengano combinati con le sulfaniluree o l'insulina[8]. Gli effetti glicemici degli agonisti recettoriali del GLP-1, che sono più estesamente descritti nell'articolo di Sesti et al. in questo Supplemento, dovrebbero contribuire alla riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici di tipo 2.

Analoghe considerazioni possono essere fatte rispetto al peso corporeo. Come ampiamente riportato in altra parte di questo Supplemento, gli agonisti recettoriali del GLP-1 determinano una rilevante riduzione ponderale[1,8]; tali effetti potrebbero tradursi in una riduzione del rischio cardiovascolare. Infatti, è noto che l'eccesso di peso si associa ad un aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari, mentre il calo ponderale intenzionale è associato ad una riduzione del rischio. Peraltro, l'effetto del sovrappeso sul rischio cardiovascolare sembra essere mediato principalmente dalle alterazioni metaboliche che si associano all'adiposità; i benefici del calo ponderale sarebbero dovuti, almeno in larga misura, alla riduzione di pressione arteriosa, trigliceridi e glicemia ed all'aumento del colesterolo HDL che conseguono al dimagrimento. Il reale effetto dell'eccesso ponderale come fattore di rischio indipendente è quindi discutibile[9]. Non esiste alcun dubbio, comunque, che la perdita di peso indotta dagli agonisti recettoriali del GLP-1 possa contribuire in maniera rilevante al controllo di vari fattori di rischio a lungo termine[1]. A questo proposito, è importante ricordare che, negli studi di confronto diretto con le sulfaniluree, la riduzione del peso indotta da liraglutide è dovuta a riduzione della massa adiposa, senza effetti rilevanti sulla massa muscolare[10]; ciò dovrebbe ripercuotersi in maniera favorevole sul rischio cardiovascolare.

Effetti degli analoghi del *glucagon-like peptide-1* sul quadro lipidico

Nei trial clinici condotti su pazienti con diabete di tipo 2, gli agonisti recettoriali del GLP-1 mostrano effetti tendenzialmente positivi sul quadro lipidico. Ad esempio, nello studio LEAD-4, liraglutide, aggiunta alla combinazione di metformina e tiazolidinedioni, riduce significativamente il colesterolo LDL rispetto al placebo[11]. Analogamente, nello studio DURATION-2, la formulazione ad assorbimento ritardato di exenatide ha un effetto su colesterolo totale e colesterolo LDL più favorevole rispetto a sitagliptin e pioglitazone, mentre la trigliceridemia si riduce maggiormente con il tiazolidinedione[12]. Le differenze tra i gruppi di trattamento, comunque, sono piuttosto piccole. Sebbene non si possa escludere un effetto diretto degli agonisti recettoriali del GLP-1 sul colesterolo LDL, tale azione sembra essere quantitativamente modesta. Negli studi a più lungo termine, si è osservata, nei pazienti trattati con agonisti del recettore del GLP-1, una riduzione più marcata dei trigliceridi, associata ad un significativo aumento del colesterolo HDL[13]. Peraltro, tali effetti sono verosimilmente attribuibili, in larga misura, alla riduzione del peso corporeo ed al miglioramento del grado di compenso glicemico.

Nel complesso, quindi, gli agonisti del recettore del GLP-1 mostrano scarsi effetti diretti sul metabolismo lipidico, tranne una possibile modesta riduzione del colesterolo LDL. Nella terapia protratta, i benefici della riduzione dell'iperglicemia e del peso corporeo si traducono in variazioni favorevoli anche per il quadro lipidico.

Effetti degli analoghi del *glucagon-like peptide-1* sulla pressione arteriosa

Sebbene non siano stati condotti, ad oggi, trial mirati a valutare come endpoint principale l'effetto della terapia con analoghi del GLP-1 sulla pressione arteriosa, gli studi disponibili indicano concordemente un interessante effetto ipotensivo. Questo effetto si osserva sia con liraglutide[11,14-16] che con le formulazioni a lunga durata d'azione di exenatide[17]. La riduzione della pressione arteriosa, nell'ordine di 3-6 mmHg di sistolica e 2-4 mmHg di diastolica, è stata osservata sia rispetto al placebo[15] che nei confronti di sulfaniluree[11,14-16] e insulina[16,17]. In uno studio di confronto diretto tra liraglutide e sitagliptin, le dosi più elevate (1.8 mg/die) dell'agonista recettoriale del GLP-1 determinano livelli pressori lievemente più bassi dell'inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)[18], che pure sembra avere un certo effetto ipotensivante[12].

Contrariamente a quanto abbiamo precedentemente segnalato per gli effetti sul quadro lipidico, l'azione degli agonisti recettoriali del GLP-1 sulla pressione arteriosa non è attribuibile al calo ponderale[19]. Essa si manifesta, infatti, già nelle prime settimane di trattamento, quando il peso corporeo non si è ancora modificato[14-16]. Ovviamente, soprattutto nei pazienti più obesi, anche la riduzione ponderale può contribuire, nel lungo termine, al calo pressorio; non sembra però questo il principale meccanismo dell'azione ipotensivante. Sui possibili meccanismi che sottostanno a questo interessante effetto della stimolazione dei recettori del GLP-1, rimando all'articolo di Avogaro su questo stesso Supplemento.

Considerando l'impatto notevole dell'ipertensione arteriosa sul rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 2, questo effetto ancillare degli agonisti recettoriali del GLP-1 potrebbe avere un impatto rilevante sul rischio cardiovascolare dei pazienti trattati. Peraltro, occorre ricordare che la riduzione della pressione arteriosa si associa ad un aumento della frequenza cardiaca, nell'ordine di 2-3 b/min[11,14,16,17], che potrebbe invece avere effetti sfavorevoli. Questa azione sulla frequenza è stata osservata soltanto in studi di breve-media durata (fino ad un massimo di 52 settimane); nei tempi più lunghi, il calo ponderale indotto dal trattamento potrebbe avere effetti favorevoli anche sulla frequenza cardiaca.

Effetti degli analoghi del *glucagon-like peptide-1* sugli eventi cardiovascolari

Il GLP-1 ha effetti favorevoli su molti parametri di rischio cardiovascolare, sia in modelli animali che nell'uomo. La maggior parte di queste azioni è stata confermata anche con gli agonisti recettoriali del GLP-1. In particolare, nei trial clinici randomizzati nei pazienti diabetici di tipo 2, ol-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:31:28

tre a migliorare la glicemia e l'emoglobina glicata ed a ridurre il peso corporeo, gli analoghi del GLP-1 sono in grado di ridurre la pressione arteriosa e migliorare il quadro lipidico. Oltre a questi effetti, il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 è in grado di determinare, nell'uomo, altri effetti potenzialmente favorevoli sul piano cardiovascolare, quali la riduzione della proteina C-reattiva e di vari indici di stress ossidativo, unitamente all'aumento dell'adiponectina; questi effetti sembrano essere indipendenti dal calo ponderale[20,21]. Per quanto riguarda gli effetti cardiaci diretti di protezione dall'ischemia e miglioramento della funzione sistolica, osservati anche nell'uomo con l'infusione di GLP-1[2,3], con gli analoghi del GLP-1 sono stati riportati risultati positivi in modelli animali[22,23], ma mancano ancora studi nella nostra specie. Il panorama complessivo degli effetti del GLP-1 e dei suoi analoghi sul rischio cardiovascolare, riassunto nella Tabella 1, è comunque assai favorevole.

È quindi legittimo attendersi da questi farmaci un effetto positivo sull'incidenza di malattie cardiovascolari. Al momento attuale, non disponiamo ancora di risultati di trial clinici controllati disegnati appositamente per verificarne gli effetti sugli eventi cardiovascolari maggiori. Gli studi pubblicati, infatti, hanno tutti endpoint metabolici (solitamente, il controllo dell'emoglobina glicata) ed hanno quindi una durata relativamente breve (per lo più 6-12 mesi) ed una numerosità limitata. Nel complesso di questi trial, gli eventi cardiovascolari maggiori segnalati come eventi avversi seri sono inferiori nei gruppi di trattamento rispetto ai gruppi di controllo[8]; analoghi risultati si ottengono con gli inibitori della DPP-4[24]. Considerando separatamente i trial contro placebo, la riduzione osservata nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori sembra più pronunciata con gli agonisti recettoriali del GLP-1 e con gli inibitori della DPP-4 rispetto a quanto ci si attenderebbe sulla base della riduzione dell'emoglobina glicata (Figura 1)[6,8,24].

Le metanalisi di eventi cardiovascolari registrati nel corso di trial condotti con endpoint diversi (nel caso specifico, metabolici) devono essere considerate con grande cautela. Infatti, in questi studi non sono previste procedure sistematiche di screening cardiovascolare, né sono definiti con chiarezza i criteri diagnostici da utilizzare per gli eventi. Di conseguenza, l'aggiudicazione dei singoli casi è spesso problematica. Inoltre, la durata dei trial che hanno come obiettivo principale il controllo metabolico è generalmente assai breve, con il risultato di diluire eventuali effetti positivi o negativi dei singoli farmaci sul rischio cardiovascolare. Nonostante queste limitazioni, la Food and Drug Administration ha recentemente stabilito che le valutazioni sugli eventi cardiovascolari maggiori indicati come eventi avversi devono essere parte integrante del processo registrativo per i nuovi farmaci per il diabete di tipo 2. In particolare, una molecola può essere immessa in commercio soltanto quando, nell'insieme dei trial registrativi, l'incidenza complessiva di eventi è inferiore rispetto ai gruppi di controllo, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza non più elevato di 1.80; successivamente alla commercializzazione, dovranno comunque essere programmati trial per ottenere un limite superiore dell'intervallo di confidenza entro 1.30.

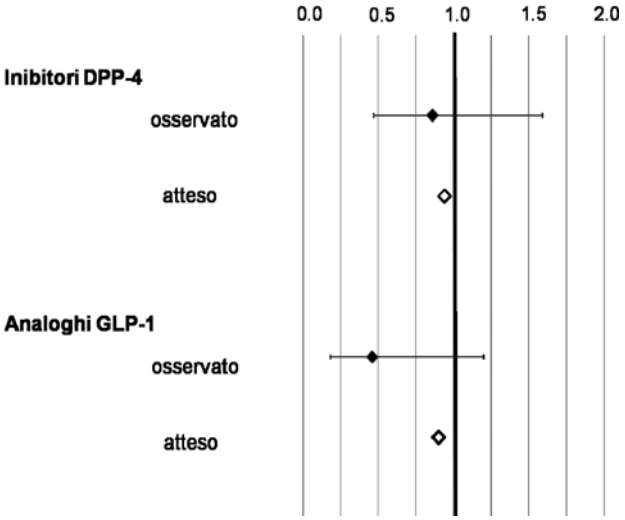

Figura 1. *Effetti di inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei trial randomizzati contro placebo*[6,8,24].

Tabella 1. Effetti del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e dei suoi analoghi sul rischio cardiovascolare.

Effetto	GLP-1		Analoghi	
	Animale	Uomo	Animale	Uomo
Azioni metaboliche				
Glicemia a digiuno	Ridotta	Ridotta	Ridotta	Ridotta
Glicemia post-prandiale	Ridotta	Ridotta	Ridotta	Ridotta
Peso corporeo	Ridotto	Ridotto	Ridotto	Ridotto
Colesterolo LDL	?	?	?	Lievemente ridotto
Colesterolo HDL	Lievemente aumentato	?	?	Aumentato[a]
Trigliceridi	Ridotti	Ridotti	Ridotti	Ridotti[a]
Azioni cardiovascolari				
Pressione arteriosa	Aumentata	Ridotta	Invariata	Ridotta
Frequenza cardiaca	Aumentata	Invariata	Aumentata	Aumentata
Funzione sistolica	Migliorata	Migliorata	Migliorata	?
Danno ischemico miocardico	Protezione	Protezione	Protezione	?

[a]Effetti almeno in parte dipendenti dalla riduzione di peso corporeo ed iperglicemia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:31:28

Quest'ultima indicazione ha avuto il vantaggio di indurre l'industria farmaceutica ad organizzare trial di ampia portata, con endpoint cardiovascolari, per i principali farmaci in via di commercializzazione. Ad esempio, per liraglutide, è stato recentemente avviato lo studio LEADER, che recluterà circa 9000 pazienti ad alto rischio in 30 paesi, tra i quali l'Italia, trattati con il farmaco attivo o con placebo per 5 anni. I risultati di questi trial ci forniranno, nel tempo, indicazioni più certe sull'utilità degli agonisti recettoriali del GLP-1 nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Riassunto

Gli agonisti recettoriali del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), recentemente introdotti nel trattamento del diabete di tipo 2, presentano varie caratteristiche potenzialmente utili per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Essi, infatti, oltre a ridurre l'iperglicemia con basso rischio ipoglicemico, determinano anche un discreto calo ponderale. Inoltre, nei trial condotti con gli analoghi del GLP-1 nei pazienti diabetici di tipo 2, si è osservata una consistente riduzione della pressione arteriosa ed un modesto miglioramento del quadro lipidico. Il profilo d'azione complessivo sul rischio cardiovascolare sembra quindi assai favorevole. Ciò è confermato, per ora, dall'incidenza di eventi registrata nei trial randomizzati disponibili, che è tendenzialmente ridotta, rispetto al placebo, più di quanto ci si potrebbe attendere in base al miglioramento dell'equilibrio metabolico. Studi randomizzati appositamente disegnati, attualmente in corso, ci forniranno maggiori informazioni nei prossimi anni.

Parole chiave: Diabete mellito; Glucagon-like peptide-1; Obesità; Rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Mannucci E, Rotella CM. Future perspectives on glucagon-like peptide-1, diabetes and cardiovascular risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008; 18: 639-45.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009; 19: 604-12.
7. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 2007; 87: 1409-39.
8. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Endocrinol 2009; 160: 909-17.
9. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20: 224-35.
10. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007; 17: 319-26.
11. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al, for the LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. 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 2009; 11: 1163-72.
12. 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.
13. 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.
14. 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 2008; 24: 275-86.
15. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet 2009; 373: 473-81.
16. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 84-90.
17. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial (LEAD-5 met + SU). Diabetologia 2009; 52: 2046-55.
18. 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.
19. 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.
20. Gallwitz B, Vaag A, Falahati A, Madsbad S. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug therapy: onset of treatment effects over time. Int J Clin Pract 2010; 64: 267-76.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.