

GLP-1 E INCRETINO-MIMETICI: UNA NUOVA CLASSE DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE DI TIPO 2

E. BOSI, A. DAVALLI, L. MONTI, P.M. PIATTI

Medicina Generale, Diabetologia ed Endocrinologia, Università Vita-Salute Ospedale San Raffaele, Milano

Razionale per l'impiego di farmaci incretino-mimetici nella terapia del diabete di tipo 2. Nell'ambito della terapia del diabete di tipo 2 vi sono alcune problematiche al momento sostanzialmente irrisolte: la prima deriva dall'evidenza che la storia naturale evolve verso il progressivo peggioramento, indipendentemente dalla terapia che con il tempo diviene progressivamente più complessa. L'elemento patogenetico responsabile è il progressivo declino della funzione β -cellulare.

Un ulteriore problema è rappresentato dal fatto che, all'infuori della metformina, tutti gli altri trattamenti si associano al progressivo incremento ponderale che a propria volta rappresenta un ulteriore elemento che contribuisce a rendere più difficile il controllo della malattia. Sarebbe pertanto auspicabile un trattamento con un forte razionale patogenetico in grado di opporsi alla naturale evoluzione del diabete di tipo 2. Un potenziale approccio in questa direzione potrebbe provenire da un'azione sull'asse gastro-entero-pancreatico, funzionalmente definito incretina, di recente rivalutato come elemento patogenetico nel diabete di tipo 2.

Concetto di incretina, GIP e GLP-1. Il concetto di incretina si sviluppa a partire dagli anni Trenta del secolo scorso e definisce l'insieme di quelle sostanze, successivamente identificate come ormoni, responsabili del fenomeno per cui la risposta della secrezione di insulina a una dose standard di glucosio è significativamente superiore se lo stesso glucosio viene somministrato per via orale rispetto alla via endovenosa (1). Si è successivamente osservato che questo effetto incretinico dipendeva in larga misura dalla secrezione di due ormoni prodotti nel tratto gastroenterico, entrambi appartenenti alla superfamiglia del glucagone: il GIP (inizialmente definito *gastric inhibitory polypeptide*, successivamente corretto in *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) di 42 aminoacidi prodotto dalle cellule K del duodeno e digiuno prossimale identificato nel 1970 e il GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) di 30/31 ami-

noacidi prodotto dalle cellule L dell'ileo e colon identificato nel 1983 (2).

GIP e GLP-1 sono simili in quanto vengono entrambi stimolati dalla ingestione di cibo, rapidamente metabolizzati (emivita di 1-2 minuti) dall'enzima DPP-IV (dipeptidil peptidasi-IV) ed entrambi stimolano la secrezione di insulina in risposta al glucosio.

Il GLP-1 presenta inoltre alcune caratteristiche aggiuntive come l'azione di rallentamento dello svuotamento gastrico, la soppressione della secrezione di glucagone e un effetto di riduzione dell'assunzione di cibo (2, 3). Un ulteriore elemento di distinzione tra i due ormoni riguarda la secrezione nel diabete di tipo 2, ridotta per il GLP-1 (1), inalterata per il GIP. Nell'animale infine il GLP-1 svolge un'azione diretta sulla β -cellula con stimolo della proliferazione e neogenesi dalle cellule duttali e riduzione della apoptosi con un effetto complessivo di crescita della massa β -cellulare (4, 5).

Potenziale terapeutico del GLP-1. Con l'identificazione del GLP-1 nei primi anni Ottanta e la progressiva dimostrazione dei suoi effetti metabolici si rendeva sempre più attraente un suo possibile impiego terapeutico, soprattutto nel diabete di tipo 2. Le prime esperienze non delusero le attese: il GLP-1, ottenuto in forma ricombinante e somministrato in infusione ev continua per un breve periodo (6) o sc per 6 settimane a mezzo di microinfusore (7), era in grado di migliorare significativamente il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2; inoltre, nell'arco di sei settimane si rendevano evidenti anche una significativa riduzione dell'appetito e conseguentemente una significativa riduzione del peso corporeo (7). Questi risultati dimostravano inequivocabilmente un potenziale terapeutico per il GLP-1, fino a quel momento soltanto ipotizzato. Era tuttavia evidente che un trattamento basato sulla somministrazione della molecola del GLP-1 non poteva rappresentare una terapia applicabile su larga scala a causa della necessità di ricorrere a una infusione continua per ovviare alla breve emivita di questo ormone (8).

Si sono pertanto esplorate diverse possibilità terapeutiche alternative all'infusione del GLP-1, ma tutte incentrate sul principio di riprodurne o potenziarne l'azione: alcuni composti generati da queste ricerche sono di recente approdati alla pratica clinica, mentre altri sono in fase avanzata di sperimentazione. Complessivamente, sono tre i gruppi di sostanze, oltre allo stesso GLP-1, che perseguono un effetto incretino-mimetico: ormoni naturali simil-GLP-1 (exendin-4), analoghi sintetici del GLP-1 e inibitori dell'enzima DPP-IV (tab. I).

Ormoni naturali simil-GLP-1: exendin-4 (exenatide). Exendin-4 è un peptide naturale di 39 aminoacidi inizialmente identificato come prodotto della saliva e successivamente come ormone stimolato dall'assunzione di cibo nel Gila Monster, un rettile che vive nel deserto dell'Arizona. Exendin-4 è codificato da un gene distinto da quello del GLP-1, ma rispetto al GLP-1 umano mostra una omologia di sequenza del 52% e una pressoché sovrapponibile affinità di legame per il recettore del GLP-1 umano. La forma sintetica di exendin-4, denominata exenatide, rappresenta il composto maggiormente investigato tra tutti gli incretino-mimetici e il solo, al momento, approvato dalla FDA e approdato all'impiego clinico in USA. Exenatide ha una struttura identica alla molecola nativa exendin-4, mostra un'affinità di legame al recettore del GLP-1 identica al GLP-1 umano, viene rapidamente assorbita dopo iniezione sc, risulta resistente all'azione del DPP-IV e si presta a schemi di trattamento basati su due somministrazioni giornaliere. L'efficacia di exenatide come trattamento nel diabete di tipo 2 è stata dimostrata da numerosi studi clinici, e in particolare in tre trial di grandi dimensioni in pazienti non più responsivi al trattamento con sola metformina (9), sola sulfonilurea (10) o combinazione tra metformina e sulfoniluree (11): in tutti questi studi l'aggiun-

ta di exenatide, in confronto al placebo, risultava efficace in termini di riduzione significativa di emoglobina glicata e peso corporeo, con una maggiore efficacia alla dose di 10 µg due volte al giorno. Gli effetti indesiderati erano rappresentati soprattutto da nausea e, in misura inferiore, vomito, peraltro in progressiva diminuzione con il proseguimento del trattamento. La riduzione del peso non risultava dipendere dalla induzione di nausea. L'incidenza di ipoglicemia è risultata superiore rispetto al placebo solo nei casi già in trattamento con sulfonilurea (10, 11), mentre non risultava incrementata nei casi nei quali exenatide veniva aggiunta alla sola metformina (9).

Di exenatide è attualmente in fase di studio una forma ritardo (LAR) che ne consentirebbe la somministrazione a intervalli di giorni.

Analoghi sintetici del GLP-1: liraglutide e altri.

L'analogo sintetico del GLP-1 in più avanzata fase di sperimentazione è liraglutide: ottenuto come molecola ricombinante acilata, rispetto alla sequenza originale del GLP-1 umano presenta una sostituzione (arginina al posto di lisina) in posizione 34 e l'aggiunta di un acido grasso a 16 atomi di carbonio (acido palmitoico) ancorato a mezzo di un residuo di glutamato legato a propria volta a una lisina in posizione 26. L'acilazione e la diversa sequenza della molecola ne modificano la farmacocinetica determinandone un più lento assorbimento dal deposito sottocutaneo, una più lunga emivita per il legame che a mezzo dell'acido grasso si instaura con l'albumina circolante e una più lenta degradazione da parte del DPP-IV. Grazie a queste caratteristiche, liraglutide può essere somministrato una sola volta al giorno. L'impiego terapeutico di liraglutide nel diabete di tipo 2 è attualmente in corso di sperimentazione nell'ambito di trial clinici di fase II e III. Nel corso delle esperienze preliminari, liraglutide

Tab. I. Gruppi di sostanze che perseguono un effetto incretino-mimetico

Gruppo	Composto	Somministrazione	Avanzamento sperimentazione	Riferimento bibliografico
GLP-1	rGLP-1	Infusione continua	Non destinato alla clinica	6, 7
Ormoni simil-GLP-1: exendin-4	Exenatide Exenatide LAR	Iniezione sc Iniezione sc	Approvato in USA Fase II	9,10,11
Analoghi GLP-1	Liraglutide CJC-1131 Albugon	Iniezione sc	Fase III Fase II Fase II	12 13 14
Inibitori DPP-IV	Vildagliptin (LAF-237) Sitagliptin (MK-0431) BMS-477118	Orale	Fase III Fase III Fase II	15, 16 17 18

somministrato per via sc si è dimostrato efficace nel trattamento di pazienti con diabete di tipo 2, raggiungendo alle dosi più elevate un controllo glicemico paragonabile a quello ottenuto con glimepiride, con il vantaggio di una lieve riduzione del peso contrapposta all'incremento osservato con la sulfonilurea, con una incidenza di effetti indesiderati, compresa l'ipoglicemia, molto modesta (12).

Altri analoghi come CJC-1131 (13) e albugon (14) sono stati messi a punto e di recente avviati alla valutazione clinica, ma la valutazione della loro efficacia clinica è ancora in una fase preliminare.

Inibitori del DPP-IV: vildagliptin e altri. Un approccio differente rispetto agli analoghi del GLP-1, ma con un simile razionale incretino-mimetico, è quello che si basa sull'impiego di farmaci inibitori dell'enzima DPP-IV mirato a potenziare l'azione di GIP e GLP-1 endogeni. L'inibizione dell'attività del DPP-IV determina infatti un aumento delle concentrazioni circolanti di questi due ormoni con conseguenti stimolazione della secrezione insulinica, inibizione di quella del glucagone e rallentamento dello svuotamento gastrico. Poiché l'aumento dell'insulina indotto da GLP-1 e GIP e l'inibizione della secrezione di glucagone indotta da GLP-1 cessano quando la glicemia ritorna ai livelli normali, l'incidenza di ipoglicemia in corso di trattamento con questa categoria di farmaci dovrebbe, almeno in teoria, risultare bassa.

Diverse molecole con attività di inibizione del DPP-IV e somministrabili per via orale sono state messe a punto e una di queste, vildagliptin (in origine noto come LAF237) è già stato valutato nell'ambito di studi estesi di fase III, dimostrando una buona efficacia in termini di controllo glicemico, sia a digiuno, sia post-prandiale, in pazienti con diabete di tipo 2 in associazione alla sola dieta (15) o in aggiunta alla metformina (16). Altre molecole di questa categoria, come sitagliptin (MK-0431) (17) e BMS-477118 (18), sono attualmente in sperimentazione clinica, anche se in una fase meno avanzata.

Conclusioni. In conclusione, gli incretino-mimetici rappresentano una nuova classe farmacologica di estremo interesse per la terapia del diabete di tipo 2, forte di un razionale finora inesplorato. Questi farmaci risultano estremamente promettenti e dotati, con ogni probabilità, di potenzialità molto più estese di quanto non sia apparso finora. L'inserimento di questi presidi è da considerarsi aggiuntivo e sinergico e non sostitutivo dei farmaci attualmente disponibili e rappresenta un arricchimento di straordinario valore per la terapia e la comprensione della fisiopatologia del diabete di tipo 2.

Bibliografia

1. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* **29**, 46-52, 1986
2. Drucker DJ: Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* **17**, 161-171, 2003
3. Drucker DJ: Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26**, 2929-2940, 2003
4. Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, Perfetti R: Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology* **143**, 4397-4408, 2002
5. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R: Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* **144**, 5149-5158, 2003
6. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC: Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* **40**, 205-211, 1997
7. Zander M, Madsbad S, Madsen J, 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* **359**, 824-830, 2002
8. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Priddel L, Willms B, Holst JJ: Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* **44**, 1126-1131, 1995
9. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **28**, 1092-1100, 2005
10. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**: 2628-2635, 2004
11. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* **28**, 1083-1091, 2005
12. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR: Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* **27**, 1335-1342, 2004
13. Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, Castaigne JP, Robitaille MF, Jetté L, Benquet C, Drucker DJ: Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin

- conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes* **52**, 751-759, 2003
14. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ: A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes* **53**, 2492-2500, 2004
 15. Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A: Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 2078-2084, 2004
 16. Ahrén B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A: Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase iv inhibitor laf237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**, 2874-2880, 2004
 17. Kim D, Wang L, Beconi M, Eiermann GJ, Fisher MH, He H, Hickey GJ, Kowalchick JE, Leiting B, Lyons K, Marsilio F, McCann ME, Patel RA, Petrov A, Scapin G, Patel SB, Roy RS, Wu JK, Wyvrat M, Zhang BB, Zhu L, Thornberry NA, Weber AE: (2R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase iv inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* **48**, 141-151, 2005
 18. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, Magnin DR, Khanna A, Robertson JG, Wang A, Simpkins LM, Taunk P, Huang Q, Han SP, Abboa-Offei B, Cap M, Xin L, Tao L, Tozzo E, Welzel GE, Egan DM, Marcinkeviciene J, Chang SY, Biller SA, Kirby MS, Parker RA, Hamann LG: Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* **48**, 5025-5037, 2005

*Corrispondenza a: Prof. Emanuele Bosi, Medicina Generale, Diabetologia ed Endocrinologia, Università Vita-Salute Ospedale San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano
e-mail: bosi.emanuele@hsr.it*

Pervenuto in Redazione il 6/9/2005 - Accettato per la pubblicazione il 6/9/2005