



## ECM FAD

# Telemedicina nel management del diabete mellito: il ruolo delle professioni sanitarie

## Modulo 3.2

### EDUCAZIONE TERAPEUTICA: GLP-1

### APPROFONDIMENTO

**Docente: Roberta Catalano**

#### ANALOGHI DEL GLP-1

1. Terapia del DMT2: gli analoghi del GLP\_1
2. Effetto incretinico
3. Cos'è il GLP-1
4. Gli analoghi del GLP-1
5. Modalità di somministrazione
6. Sedi di somministrazione
7. Effetti degli analoghi del GLP-1 sui livelli di HbA1c
8. Effetti sui livelli di glicemia a digiuno e post-prandiale
9. Effetti sulla funzione della b-cellula
10. Ipoglicemia
11. Effetti sul peso corporeo e sulla pressione sistolica
12. Tollerabilità ed eventi avversi
13. Conclusioni



## 1. TERAPIA DEL DMT2: gli analoghi del GLP-1

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia progressiva, associata a complicanze micro e macrovascolari, il cui trattamento costituisce un grave problema di salute pubblica.

La **compromissione della funzione b-cellulare** rappresenta un difetto primario nella patogenesi della malattia.

Va evidenziato come l'alterata funzione della b-cellula possa essere migliorata attraverso il trattamento precoce della malattia. Pertanto, farmaci in grado di prevenire, ritardare o ridurre il declino della b-cellula rappresentano un importante approccio terapeutico del DMT2.

È ben noto che il **controllo glicemico** nei soggetti diabetici va progressivamente deteriorandosi nel tempo qualora l'intervento terapeutico non sia intensificato per contrastare il declino della funzione b-cellulare. D'altra parte, è importante raggiungere e mantenere un buon controllo metabolico al fine di limitare il rischio di sviluppo delle complicanze micro e macrovascolari associate al diabete. È bene sottolineare che non tutti i pazienti diabetici raggiungono gli obiettivi glicemici con gli attuali trattamenti farmacologici. Si stima che in Italia solo il 48,2% dei diabetici tipo 2 ha valori di HbA1c <7%.

Un altro problema nel trattamento del diabete è quello costituito dal **rischio di crisi ipoglicemiche**. Alcuni degli ipoglicemizanti impiegati nella cura del diabete, aumentano il rischio di ipoglicemia.

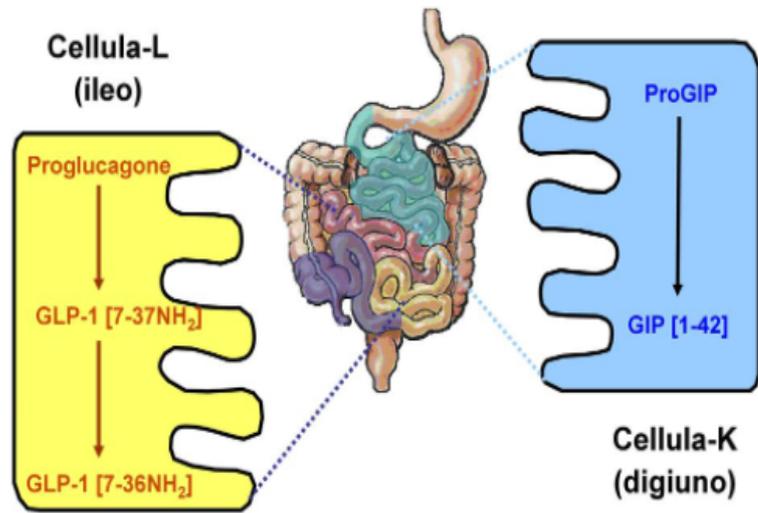
Inoltre, i pazienti con DMT2 sono frequentemente in **sovrappeso** od obesi e diversi farmaci antidiabetici comunemente impiegati, inducono un incremento ponderale che rappresenta un ostacolo al raggiungimento degli obiettivi terapeutici sia per gli effetti negativi sulla compliance del paziente alla terapia sia per i potenziali effetti avversi sul rischio cardiovascolare. Pertanto, farmaci che minimizzino il rischio di ipoglicemie e di incremento ponderale possono implementare l'adesione dei pazienti al trattamento.

Infine, la **prevenzione delle complicanze cardiovascolari** è un obiettivo fondamentale nel trattamento del DMT2. Fattori di rischio cardiovascolare, quali l'ipertensione e la dislipidemia, sono spesso associati al diabete e all'obesità. È ben noto che la pressione sistolica aumenta con la durata del diabete e l'ipertensione è un importante fattore di rischio per la coronaropatia correlata al diabete e per la mortalità cardiovascolare.



## 2. EFFETTO INCRETINICO

Negli ultimi anni, accanto al deficit beta-secretorio e all'insulino-resistenza si è scoperta una nuova entità che contribuisce alla perdita dell'omeostasi glucidica nel paziente diabetico: una **ridotta attività incretinica** dopo i pasti e un **deficit di GLP-1 (glucagon-like peptide-1)**. Per effetto incretinico, s'intende quell'attività che stimola la secrezione insulinica in seguito all'ingestione di nutrienti, dovuta sia all'effetto diretto sulle beta cellule che all'azione di soppressione della produzione di glucagone sulle alfa-cellule.

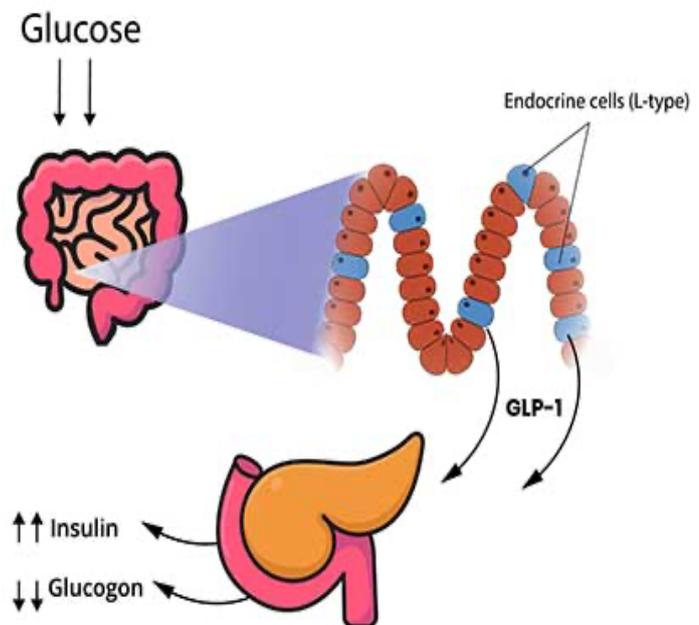


I responsabili dell'attività incretinica, ovvero di quel fenomeno per il quale l'assunzione orale di glucosio induce una secrezione insulinica glucosio-dipendente, sono il **glucagon-like peptide 1 (GLP)-1** e il **glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)**, due ormoni prodotti dall'apparato gastroenterico.

## 3. COS'E' IL GLP-1

Il **GLP-1** (dall'inglese **Glucagon-like Peptide-1**) è un ormone prodotto dalle cellule L dell'ileo e del colon, identificato nel 1983. È essenziale per la normale tolleranza al glucosio e agisce legandosi a uno specifico GLP-1 recettore.

La somministrazione di GLP-1 in pazienti diabetici ha effetti positivi sulla funzionalità delle b-cellule, stimolando la sintesi e il rilascio di insulina in modo glucosio-dipendente, entrando in azione solo quando la glicemia sale, per effetto dei carboidrati introdotti con il pasto. Inoltre, il GLP-1 sopprime il rilascio di glucagone, la produzione epatica di glucosio, inibisce lo svuotamento gastrico, la secrezione acida e riduce l'appetito.



Tali caratteristiche biologiche rendono il

GLP-1 un promettente candidato per il trattamento del DMT2. Tuttavia, il GLP-1 è rapidamente inattivato e degradato dall'enzima dipeptidil-peptidasi (DPP)-IV .

A questo è dovuta la sua breve emivita di circa 1–2 minuti e la necessità di un'infusione continua per ottenere un beneficio clinico nei pazienti con DMT2.



Per ovviare a questa limitazione, sono stati sviluppati gli **analoghi del GLP-1**, molecole in grado di resistere alla degradazione da parte di DPP-4, con conseguente persistenza del GLP-1-analogo in circolo nei pazienti che ne producono meno.

Exenatide, liraglutide, delaglutide e semaglutide sono alcuni agonisti del recettore del GLP-1 capaci di esercitare gli effetti farmacologici di GLP-1.

**Exenatide** è un analogo della exendina-4, proteina avente un'omologia del 53% con il GLP-1 umano, che necessita di essere somministrato due volte al giorno, prima dei pasti principali.

**Liraglutide** è un analogo acilato del GLP-1 umano con un'omologia pari al 97% con l'ormone nativo e richiede una singola iniezione giornaliera. L'emivita di liraglutide è di circa 13 ore e ciò consente la mono-somministrazione giornaliera.

**Delaglutide** e **Semaglutide** vengono somministrate una volta a settimana.

#### **4. GLI ANALOGHI DEL GLP-1**

La classe di farmaci degli **analoghi del GLP-1**, o **agonisti del recettore del GLP-1** ha sicuramente cambiato molte prospettive nella terapia del **diabete di tipo 2**, in particolare nei soggetti con maggior rischio cardiovascolare.

Di seguito alcuni **vantaggi** della terapia con analoghi del GLP-1:

- La dose è prestabilita e quindi non vi è il problema di modularla come si fa con l'insulina.
- Si tratta di **farmaci "intelligenti"** perché **riducono la glicemia** solo quando è alta mentre se è normale non agiscono.
- Si tratta di **terapie che fanno dimagrire** perché agiscono a vari livelli sui **centri dell'appetito** e del **senso della sazietà**.
- Un'altra caratteristica fondamentale è la possibilità di usare questi farmaci non solo per ridurre la glicemia e il peso ma anche per **proteggere dal rischio di complicanze cardiovascolari e renali**. Numerosi studi portati avanti e conclusi in questi ultimi anni hanno rivelato che questi **agonisti del recettore del GLP-1** hanno un'importante **azione protettiva nei confronti dell'infarto, dell'ictus e della morte cardiovascolare** e possono essere utilizzati anche solo per questa finalità, in pazienti con diabete tipo 2 e profilo di rischio cardiovascolare.

#### **5. MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE**

A seconda della molecola si somministrano per via sottocutanea, una o due volte al giorno o una volta alla settimana, a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti.

#### **6. SEDI DI SOMMINISTRAZIONE**

parte superiore del braccio, addome e coscia.

In seguito a somministrazione sottocutanea, la catena di acidi grassi presente nella molecola, promuove la formazione di eptameri nel sito di iniezione, rallentando l'assorbimento della molecola. Una volta in circolo, la stessa catena di acidi grassi facilita il legame reversibile dell'analogo del GLP-1 con l'albumina, conferendo stabilità e parziale resistenza alla degradazione mediata dal dipeptidil-peptidasi (DPP-IV) e prolungandone l'azione. Studi pre-clinici hanno dimostrato che queste molecole sono in grado di aumentare la funzionalità e la massa b-cellulare, di ridurre l'appetito e il peso corporeo.



## VANTAGGI DELLA TERAPIA CON GLP-1 ANALOGHI

Vediamo nello specifico quali sono i vantaggi **della terapia con GLP-1 analoghi**: in aggiunta agli effetti metabolici, essi sono in grado di diminuire la motilità del tratto gastrointestinale e di rallentare lo svuotamento gastrico, effetti che possono contribuire alla perdita di peso e al miglioramento del controllo glicemico post-prandiale.

### 7. EFFETTI DEGLI ANALOGHI DEL GLP-1 SUI LIVELLI DI HbA1c

Queste molecole, in monoterapia o in combinazione con ipoglicemizzanti orali, sono in grado di indurre una significativa riduzione dei livelli di HbA1c, arrivando anche a riduzioni superiori all'1%. Queste molecole favoriscono il ripristino della risposta b-cellulare all'aumento della glicemia, migliorano la capacità secretoria delle b-cellule e riducono il rilascio post-prandiale di glucagone.

### 8. EFFETTI SUI LIVELLI DI GLICEMIA A DIGIUNO E POST-PRANDIALE

Il trattamento con analoghi del GLP-1 induce una riduzione dei valori di glicemia a digiuno fino a 26 mg/dL in monosomministrazione.

### 9. EFFETTI SULLA FUNZIONE DELLA B-CELLULA

Il GLP-1 o i suoi analoghi esercitano effetti protettivi sulla b-cellula pancreatica, riducendo l'apoptosi e promuovendo la proliferazione e il differenziamento.

### 10. IPOGLICEMIA

La terapia con ipoglicemizzanti e l'insulina è spesso associata a un aumentato rischio di ipoglicemia. Gli analoghi del GLP-1 stimolano la secrezione insulinica e sopprimono il rilascio di glucagone in maniera glucosio-dipendente limitando, pertanto, il rischio di ipoglicemia. Il trattamento con queste molecole è associato a un basso rischio di ipoglicemia.

### 11. EFFETTI SUL PESO CORPOREO E SULLA PRESSIONE SISTOLICA

Il trattamento con gli analoghi del GLP-1, sia in monoterapia sia in associazione con ipoglicemizzanti orali, è associato a un consistente e duraturo calo ponderale che non è ascrivibile agli effetti collaterali gastrointestinali, in quanto riscontrato anche nei pazienti privi di sintomatologia gastrointestinale. In monoterapia favoriscono una riduzione del peso corporeo, soprattutto dei grassi viscerali, oltre ad una soddisfacente riduzione della circonferenza addominale.

Queste molecole producono un effetto positivo anche sui parametri lipidici, determinandone una riduzione dei valori.

**L'ipertensione arteriosa** è un importante fattore di rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da DM2.

La terapia con gli analoghi del GLP-1 determina significativi decrementi della pressione sistolica, riscontrabili già dopo appena due settimane di trattamento e si manifestano prima che si verifichi un significativo calo ponderale.

Queste molteplici azioni sono delle ottime alleate nella **prevenzione del rischio cardio-vascolare**; infatti, **queste molecole** avrebbero un'azione strategica nella riduzione degli episodi di infarto, morte cardiovascolare e di ictus cerebrale, che sono tre grandi patologie che accompagnano il diabete mellito.



## 12. TOLLERABILITA' ED EVENTI AVVERSI

Gran parte degli eventi avversi sono stati di lieve o moderata gravità e di breve durata. I più frequenti effetti collaterali associati al trattamento con gli analoghi del GLP-1 sono i disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea e vomito, in generale di gravità lieve o moderata), in particolare la nausea, che si osservano nel 5–40% dei pazienti; tali effetti sono in gran parte di lieve entità e transitori.

Più raro, invece, è il riscontro di casi di pancreatite acuta.

L'incidenza di pancreatite acuta nei pazienti trattati con gli analoghi del GLP-1 è risultata sovrapponibile a quella della popolazione diabetica generale.

Un lieve incremento delle complicanze della retinopatia diabetica sono state riscontrate in pazienti in terapia con analoghi del GLP-1. Il rischio di sviluppare complicanze da retinopatia è maggiore in pazienti trattati con queste molecole che hanno una pregressa retinopatia e usano insulina.

Questi pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati.

La terapia con analoghi del GLP-1 può esporre ad un maggior rischio di colelitiasi.

## CONCLUSIONI

Il trattamento con gli analoghi del GLP-1 sembra capace di affrontare molti dei problemi comunemente incontrati nella gestione terapeutica del DMT2. Il farmaco induce una riduzione significativa e sostenuta nel tempo di tutti i parametri glicemici: **HbA1c, glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale**. Per di più, il miglioramento del controllo metabolico è accompagnato da un effetto positivo sulla funzione della **b-cellula** e da un **basso rischio di ipoglicemia**. Inoltre, queste molecole, inducono una **riduzione del peso corporeo**, contrariamente alla maggior parte degli antidiabetici attualmente in uso, e una significativa **diminuzione della pressione sistolica**. Gli eventi avversi associata a questi farmaci sono prevalentemente di tipo gastrointestinale, come nausea e vomito, che, tuttavia, sono lievi e di rapida risoluzione.