

INIBITORI DI DPP-4, AGONISTI GLP-1 ED INIBITORI DI SGLT-2 E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

A cura della Dott.ssa Francesca Maida

Gli inibitori di DPP-4, gli agonisti del GLP-1 e gli inibitori di SGLT-2 sono dei nuovi farmaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2) che vanno ad implementare l'armamentario terapeutico oggi disponibile, che non è sempre efficace nel trattare una patologia che di anno in anno vede affliggere un numero sempre maggiore di soggetti nel mondo. Il DM2 è la forma più comunemente diagnosticata e si differenzia dalle altre forme di diabete per i fattori eziopatologici. Nel 2015 sono stati stimati 415 milioni di soggetti diabetici nel mondo ed il numero è destinato ad aumentare¹.

L'attenzione dedicata da tale patologia non è solo una conseguenza dei grandi numeri, ma dalle complicanze a cui essa è associata, prime fra tutti quelle cardiovascolari², che sono 5 volte più frequenti nella popolazione diabetica rispetto a quella sana. Il diabete mellito è un fattore di rischio cardiovascolare e le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte dei pazienti diabetici³. A complicare la situazione vi è l'evidenza che ha messo in luce l'incremento del rischio cardiovascolare associato all'uso degli stessi farmaci impiegati nella terapia del diabete. In particolare, tale rischio sembra correlato non solo alle sulfaniluree⁴, ma anche ai tiazolidinedioni. Infatti, nel 2010 il rosiglitazone è stato ritirato dal commercio nell'UE⁵, a causa di un aumento del rischio di patologie cardiache di tipo ischemico⁶. Per queste ragioni, dal 2008, autorità come l'FDA hanno richiesto un'attenta valutazione degli effetti cardiovascolari dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti. Gli inibitori di DPP-4, di cui fanno parte sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin e alogliptin, agiscono inibendo l'enzima deputato alla degradazione del GLP-1, ormone coinvolto nel sistema incretinico. Ognuna di queste molecole ha però una propria farmacocinetica e farmacodinamica, che contribuiscono alla loro peculiarità.

La sicurezza cardiovascolare di questi farmaci è stata valutata sia da studi retrospettivi che prospettici, ancora in corso, che da analisi post hoc, alcuni di questi hanno valutato l'intera classe farmacologica, altri le singole molecole. A riguardo sono disponibili tre grandi trials randomizzati relativi agli

inibitori di DPP-4 altri sono ancora in corso ^{7,8}. Lo studio SAVOR-TIMI ha esaminato l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio ed ictus cerebri non fatale, morte per cause cardiovascolari) come endpoint primario, e ospedalizzazione per angina instabile e scompenso cardiaco e rivascolarizzazione coronarica come endpoint secondari, in una coorte di pazienti con anamnesi di patologia aterosclerotica e randomizzata per il trattamento con saxagliptin o placebo. Sebbene non sia emersa nessuna differenza per endpoint primario tra i 2 gruppi di trattamento (7,3 % per saxagliptin vs 7,2% per placebo), il gruppo trattato con saxagliptin ha mostrato un aumentato rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al gruppo placebo (3,5% vs 2,7%, $p=0,007$), con rischio assoluto in 2 anni dello 0,7%.

Gli studi EXAMINE e TECOS, che hanno confrontato rispettivamente alogliptin e sitagliptin con placebo, non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, né degli altri endpoint esaminati (ospedalizzazioni per angina instabile e scompenso cardiaco). Sono in corso invece gli studi CAROLINA, sugli effetti cardiovascolari di linagliptin confrontati con glimepiride, e CARMELINA, sugli effetti cardiovascolari e microvascolari renali, sempre di linagliptin vs placebo. Nell'analisi aggregata di Rosenstock, sempre sullo stesso farmaco, non è stato riscontrato un aumento di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo.

Per quanto riguarda gli analoghi del GLP-1, che includono l'exenatide, la liraglutide, l'albiglutide e la dulaglutide, sono delle molecole con un profilo farmacologico simile ma con durata d'azione differente, che determina la somministrazione una o più volte al giorno, o una volta alla settimana per i preparati a lungo rilascio. Di interesse, i recettori del GLP-1 sono espressi oltre che nel tratto gastrointestinale, reni, fegato, polmoni anche e a livello miocardico e dell'endotelio vascolare e ciò suggerisce un effetto diretto del GLP-1 sul cuore, indipendentemente dal controllo glicemico. Per tali ragioni, sono stati condotti studi in modelli animali non diabetici da cui è emerso che gli agonisti recettoriali del GLP-1 determinano riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, miglioramento della funzione endoteliale ed aumento della contrattilità del ventricolo sinistro⁹. Smits ha confermato il dato sulla pressione arteriosa nell'uomo¹⁰, mentre lo studio di Mendis ha messo in evidenza anche un aumento dell'output cardiaco e riduzione delle resistenze periferiche¹¹. Studi sugli effetti cardiovascolari come endpoint primario di questa classe farmacologica sono

ancora in corso, tuttavia sono a disposizione molti dati che derivano da studi di efficacia di exenatide (DURATION), liraglutide (LEAD), albiglutide (HARMONY), dulaglutide (AWARD) e lixisenatide (GetGoal), come anche studi retrospettivi^{7,12}. Un lavoro di Best, che ha coinvolto 39275 pazienti, trattati con exenatide o altri ipoglicemizzanti (metformina, tiazolidinedioni, sulfaniluree, inibitori DPP-4, inibitori dell'α glicosidasi ed insulina), ha concluso che il trattamento con exenatide, somministrato due volte al giorno, era associato alla riduzione del rischio cardiovascolare, degli eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio o ictus ischemico non fatale, trattamento rivascolarizzante) e di ospedalizzazione. La metanalisi di Monami che ha valutato gli eventi cardiovascolari maggiori e la mortalità tra pazienti trattati con analoghi del GLP-1 e altri ipoglicemizzanti non GLP-1 agonisti recettoriali (placebo o altri ipoglicemizzanti orali ed insulina), non ha riscontrato differenze statisticamente significative, per nessuno dei parametri esaminati sebbene dei vantaggi sono stati evidenziati dal trattamento con gli analoghi rispetto al placebo e al pioglitazone rispetto agli eventi cardiovascolari maggiori, mentre nessuna differenza era stata riscontrata con gli inibitori di DPP-4. Effetti favorevoli degli analoghi, rispetto agli altri trattamenti in esame, sono stati riscontrati anche in merito alla mortalità. Una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori con l'associazione exenatide-insulina è stata evidenziata anche quando comparata con la sola insulina. Invece, la metanalisi degli studi HARMONY non ha evidenziato un rischio cardiovascolare significativamente maggiore di albiglutide rispetto al placebo, glimepiride, pioglitazone, liraglutide, insulina lispro e glargina e sitagliptin. Lo studio prospettico ELIXA ha concluso che lixisenatide non è inferiore al placebo ma neanche superiore in termini di mortalità per cause cardiovascolari, infarto del miocardio e ospedalizzazioni. Lo studio LEADER, nato come studio di non inferiorità di liraglutide, ha dimostrato una simile incidenza di ospedalizzazioni tra i gruppi in esame ma una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e ridotta mortalità (13%) per tutte le cause nel braccio di trattamento con liraglutide. Infine, lo studio più recente di questa classe farmacologica, il SUSTAIN-6, studio di non inferiorità che ha confrontato semaglutide con placebo, non ha evidenziato differenza di incidenza nei bracci di trattamento riguardo gli eventi cardiovascolari maggiori.

Gli SGLT-2 sono i farmaci più di recenti introdotti sul mercato la cui attività terapeutica si esplica attraverso l'inibizione del trasportatore tubulare del glucosio, a cui segue glicosuria. Fanno parte della classe

empaglifozin, canaglifozin e dapaglifozin. Sono in corso gli studi CANVAS (canaglifozin) e DECLARE TIMI58 (dapaglifozin); mentre l'unico disponibile è l'EMPA-REG OUTCOME, che ha valutato l'uso di alti e bassi dosaggi di empaglifozin in confronto a placebo in una popolazione di pazienti diabetici con storia di malattia cardiovascolare. Gli eventi cardiovascolari maggiori sono stati minori nel gruppo in trattamento con empaglifozin (10,5% vs 12,1%), così come la mortalità cardiovascolare (3,7% vs 5,9%) e la riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (2,7% vs 4,1%). Inoltre, empaglifozin ha dimostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause del 32% rispetto al gruppo di controllo. I risultati degli studi in corso permetteranno di stabilire se gli effetti osservati per empaglifozin sono effetti di classe¹³.

In conclusione, i nuovi farmaci per il trattamento del diabete non sono inferiori per efficacia ai farmaci presenti da più tempo sul mercato e sono sicuri dal punto di vista cardiovascolare. I dati ad oggi disponibili indicano che il trattamento a breve termine con inibitori di DPP-4 ed analoghi del GLP-1 non è correlato, nel complesso, né ad aumentato, né a ridotto rischio cardiovascolare. Infatti, l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori come mortalità per cause cardiovascolari, infarto del miocardio ed ischemia cerebrale non fatale, ed incremento delle ospedalizzazioni per angine instabile o per scompenso cardiaco, negli studi esaminati non ha mostrato differenza tra i gruppi trattati con le nuove terapie rispetto a quelli trattati con placebo o terapie standard, con alcune eccezioni. Saxagliptin nello studio SAVOR TIMI53 ha mostrato un aumentato rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (3.5 vs. 2.8%; hazard ratio, 95% CI 1.27, 1.07–1.51; p = 0.007), dato non confermato per le altre molecole della classe e che per alcuni autori potrebbe dipendere dalle caratteristiche dei pazienti arruolati¹⁴ e dalle concomitanti terapie, mentre per altri dalla disfunzione endoteliale causata dagli inibitori DPP-4, che sarebbe stata evidenziata soltanto dal SAVOR TIMI perché è lo studio che ha arruolato il maggior numero di pazienti¹⁵. Al contrario, benefici significativi sono emersi invece per alcuni agonisti recettoriali del GLP-1 e per empaglifozin, in termini di riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco, anche se il dato a risaltare maggiormente è la riduzione della mortalità per tutte le cause correlato alla terapia con liraglutide (studio LEADER) ed empaglifozin (studio EMPA-REG OUTCOME), rispettivamente del 13 e del 32%.

Questi promettenti risultati dovranno comunque essere integrati dai dati degli studi in corso, al fine di garantire le opzioni terapeutiche più adatte ai singoli pazienti, considerando quelli che sono i vantaggi di queste nuove terapie ma anche gli eventi avversi.

INIBITORI DPP-4

- *Sitagliptin, vildagliptin, alogliptin non hanno dimostrato un incremento degli eventi cardiovascolari negli studi*
- *Saxagliptin aumenta il rischio di ospedalizzazione rispetto al placebo*
- *Linagliptin: gli studi CARMELINA e CAROLINA sono ancora in corso*

ANALOGHI GLP-1

- *LEADER (liraglutide), ELIXA (lixisenatide) e SUSTAIN-6 (semaglutide) sono gli unici studi che hanno valutato gli effetti cardiovascolari come endpoint primari e secondari.*
- *Liraglutide è l'unica molecola che ha dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause.*
- *Lixisenatide e semaglutide non modificano significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari.*
- *Sono in corso su exenatide once weekly (EXSCEL), exenatide sottocutanea in pompa (FREEDOM-CVO), dulaglutide weekly (REWIND).*

INIBITORI SGLT-2

- *Empaglifozin riduce la mortalità per tutte le cause (EMPA-REG OUTCOME)*
- *Canaglifozin e dapaglifozin: sono ancora in corso gli studi CANVAS e DECLARE-TIMI58*

Bibliografia

- ¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. International Diabetes Federation, Brussels. 2015
- ² Perk J, De Backer G, Gohlke H et al (2012) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med* 19:403–488.
- ³ Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46
- ⁴ Li Y, Hu Y, Ley SH et al (2014) Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care* 37:3106–3113.
- ⁵ . European Medicines Agency (EMA). EMA recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf
- ⁶ Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356: 2457–71
- ⁷ Mannucci E, Monami M. Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes: Systematic Review of Integrated Analyses and Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2017; 34:1-40.
- ⁸ Xia C, Goud A, D'Souza J, Dahagam C, Rao X, Rajagopalan S, Zhong J. DPP4 inhibitors and cardiovascular outcomes: safety on heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017; 22:299-304.
- ⁹ Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, 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.
- ¹⁰ Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, Hoekstra T, Kramer MH, Diamant M, et al. Exenatide acutely increases heart rate in parallel with augmented sympathetic nervous system activation in healthy overweight males. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81: 613-20
- ¹¹ Mendis B, Simpson E, MacDonald I, Mansell P. Investigation of the haemodynamic effects of exenatide in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74: 437-44
- ¹² Kang YM, Jung CH. Cardiovascular Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016; 31:258-74.
- ¹³ Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15:1401-12.
- ¹⁴ Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al (2015) Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVORTIMI 53 randomized trial. *Circulation* 132: e198.
- ¹⁵ Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H et al (2013) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. *J Am Heart Assoc* 2: e 003277.