

**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA (SIF)**

**Position paper**

**Equivalenza terapeutica di classe nell'ambito degli antidiabetici:  
focus sugli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4)**

Francesco Rossi

con la collaborazione di A. Capuano e L. Sportiello

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli",  
Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN)

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Prof. Francesco Rossi

Ordinario di Farmacologia

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"

Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN)

Via L. De Crechio, 7

80138 Napoli

Tel. 081-5665877; fax. 081-5667503

e-mail: [francesco.rossi@unina2.it](mailto:francesco.rossi@unina2.it)

# Indice

<b>1. Diabete</b>	pag. 3
1.1. Ruolo dell'insulina nel controllo glicemico	pag. 4
<b>2. Farmaci usati nel diabete</b>	pag. 5
2.1. Insulina e ipoglicemizzanti orali tradizionali	pag. 5
2.2. Nuovi ipoglicemizzanti	pag. 7
2.2.1. Sistema incretinico	pag. 7
2.2.2. Agonisti del recettore del GLP-1	pag. 10
2.2.3. Inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4)	pag. 12
2.2.3.1. <i>Aspetti regolatori</i>	pag. 12
2.2.3.2. <i>Caratteristiche chimiche</i>	pag. 13
2.2.3.3. <i>Caratteristiche farmacodinamiche</i>	pag. 13
2.2.3.4. <i>Caratteristiche farmacocinetiche</i>	pag. 14
2.2.3.5. <i>Profilo di efficacia clinica</i>	pag. 16
2.2.3.6. <i>Profilo di tollerabilità e sicurezza</i>	pag. 21
2.2.3.7. <i>Confronto nell'ambito della classe degli inibitori della DPP-4</i>	pag. 26
<b>3. Conclusioni</b>	pag. 27
<b>4. Bibliografia</b>	pag. 30
<b>5. Tabelle</b>	pag. 40

## 1. Diabete

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata da iperglicemia dovuta ad una ridotta secrezione di insulina da parte del pancreas (Diabete Mellito di tipo 1; DM1) o dalla combinazione di ridotta secrezione insulinica e resistenza dei tessuti periferici all'insulina (Diabete Mellito di tipo 2; DM2)

**(1)**. Negli ultimi anni, studi epidemiologici hanno mostrato un chiaro aumento dell'incidenza e della prevalenza di tale malattia in tutto il mondo, soprattutto nei paesi industrializzati. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attualmente circa 350 milioni di persone nel mondo sono affette da diabete, patologia correlata ad un elevato rischio di mortalità, principalmente per cause cardiovascolari. L'OMS stima che le morti da diabete raddoppieranno nel 2030 **(2)**. Negli Stati Uniti, il diabete è la quinta causa di morte per le donne e la quarta causa per gli uomini **(3)**. Sebbene la prevalenza del DM sia di tipo 1 sia di tipo 2 stia aumentando in tutto il mondo, si ritiene che la prevalenza del DM2 aumenterà più rapidamente in futuro a causa dell'incremento dell'obesità e della ridotta attività fisica. Il numero delle persone affette da DM aumenta con l'età della popolazione; l'incidenza è simile negli uomini e nelle donne delle diverse fasce di età, ma è leggermente superiore negli uomini con più di 60 anni **(4)**.

Il DM1 riguarda circa il 10% delle persone affette da diabete e rappresenta una delle più comuni malattie croniche del bambino e dell'adolescente. Conosciuto anche come diabete mellito insulino-dipendente, è causato da una ridotta secrezione d'insulina dovuta a una distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche. I meccanismi che portano alla distruzione delle cellule beta in questi pazienti restano sconosciuti. La diagnosi avviene prevalentemente in età pediatrica o adolescenziale, ma in circa un quarto dei casi viene diagnosticato in età adulta.

Il DM2 presenta un'eziologia complessa (es. cause genetiche, ambientali, ecc.) ed è caratterizzato da alterata secrezione insulinica, insulino-resistenza periferica ed eccessiva produzione epatica di glucosio **(1)**. L'obesità è una condizione molto frequente nei pazienti con DM2 e contribuisce a

peggiore l'insulino-resistenza, caratteristica del DM2. La resistenza all'azione insulinica altera l'utilizzo del glucosio da parte dei tessuti insulino-sensibili e aumenta la produzione epatica di glucosio: entrambi gli effetti contribuiscono all'iperglicemia del diabete. L'aumentato rilascio epatico di glucosio è principalmente responsabile dei livelli aumentati di glicemia a digiuno, mentre il ridotto utilizzo periferico di glucosio determina l'iperglicemia post-prandiale **(5)**.

Come detto, il diabete è di per sé un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. In un soggetto diabetico è importante, quindi, considerare la presenza di altri fattori di rischio per le malattie cardiovascolari quali fumo, ipertensione, obesità e iperlipidemia. Studi clinici di ampie dimensioni hanno dimostrato inequivocabilmente che uno stretto controllo glicemico può ridurre il rischio di complicanze a lungo termine **(6,7)**. Per questo, nei pazienti con DM1, lo scopo della terapia insulinica è quello di riportare quasi nella norma la glicemia. Gli obiettivi della terapia del DM2 sono simili a quelli del DM1: un miglior controllo glicemico con una certa normalizzazione della emoglobina glicata (HbA1c). Il trattamento del diabete dovrebbe iniziare con la terapia medica nutrizionale. Se l'obiettivo glicemico del paziente non viene raggiunto dopo 3-4 settimane, è indicata la terapia farmacologica. Gli approcci farmacologici al trattamento del DM2 comprendono i farmaci ipoglicemizzanti orali tradizionali (insulino-sensibilizzanti, insulino-secretagoghi e inibitori dell'assorbimento del glucosio), farmaci del sistema incretinico (sia orali che iniettivi) e, laddove tali farmaci siano insufficienti, sempre più di frequente si propone l'introduzione in terapia dell'insulina.

### **1.1. Ruolo dell'insulina nel controllo glicemico**

L'insulina è prodotta dalle cellule beta pancreatiche e viene immagazzinata nei granuli secretori. Il glucosio entra all'interno della cellula beta mediante il trasportatore del glucosio GLUT2 e causa un aumento della concentrazione di ATP, che a sua volta determina la chiusura dei canali ionici per

il potassio ATP-dipendenti ( $K^+_{ATP}$ ). L'inibizione di questi canali induce una depolarizzazione della membrana della cellula beta, l'apertura di canali del calcio voltaggio-dipendenti e la stimolazione della secrezione di insulina. Una volta che l'insulina è stata secreta, si lega ai suoi recettori nei tessuti bersaglio, dove esplica diverse funzioni, tra cui quella principale riguarda la regolazione dell'equilibrio glucidico. In condizioni di digiuno, bassi livelli di insulina promuovono la gluconeogenesi epatica e la glicogenolisi al fine di prevenire l'ipoglicemia. Bassi livelli di insulina riducono, inoltre, la sintesi di glicogeno, l'assunzione del glucosio a livello dei tessuti insulino-sensibili e promuovono la mobilizzazione dei precursori accumulati. Dopo l'assunzione di cibo, un carico di glucosio induce un incremento dell'insulinemia e una riduzione dei livelli di glucagone determinando un'inversione di questi processi **(8)**.

## **2. Farmaci usati nel diabete**

Per il paziente con DM1, la terapia farmacologica è rappresentata esclusivamente dall'insulina, mentre per il paziente con DM2 si può prevedere un'iniziale correzione delle abitudini alimentari e l'incremento dell'attività fisica, per poi ricorrere alla terapia farmacologica con farmaci ipoglicemizzanti orali tradizionali, farmaci del sistema incretinico e, laddove insufficienti, con l'insulina.

### **2.1. Insulina e ipoglicemizzanti orali tradizionali**

Sebbene tutte le linee guida e l'algoritmo formulato dall'*European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association* nel 2012 raccomandino l'assunzione di metformina come prima scelta terapeutica in molti pazienti con DM2, l'*iter* farmacologico da seguire in caso di inefficacia da metformina è ancora molto incerto **(9)**, tenuto conto soprattutto della grande disponibilità di farmaci per il trattamento dell'iperglicemia. Inoltre, un approccio

farmacologico adeguato deve prevedere anche il controllo dei potenziali fattori di rischio cardiovascolari, come sovrappeso/obesità, ipertensione e dislipidemia **(10)**. Tuttavia, sulla base dei dati forniti dal *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), nel periodo 1999-2004, solo il 13,2% dei pazienti con DM2 raggiunge contemporaneamente un adeguato controllo dei livelli glucidici, lipidici e pressori **(11)**. In un'alta percentuale di popolazione affetta da DM, il mancato raggiungimento e soprattutto il mancato controllo nel tempo dei livelli *target* di glicemia sono, in parte, dovuti all'insorgenza di eventi avversi correlati ai tradizionali farmaci antidiabetici. Questi ultimi includono gli insulino-sensibilizzanti (metformina e tiazolidinedioni), gli insulino-secretagoghi (sulfaniluree e glinidi), gli inibitori dell'assorbimento del glucosio a livello intestinale (inibitori dell'alfa-glucosidasi) e l'insulina o suoi analoghi. Il profilo di tollerabilità dei suddetti farmaci varia a seconda della classe terapeutica considerata. Ad esempio, la metformina può determinare eventi di natura gastrointestinale e acidosi lattica, mentre le sulfaniluree ipoglicemia e aumento del peso corporeo. L'aumento del peso è caratteristico anche dei tiazolidinedioni, insieme ad edema e anemia. Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi sono correlati a eventi gastrointestinali, mentre l'insulina può dare, analogamente alle sulfaniluree, ipoglicemia e aumento del peso corporeo **(1)**.

Al fine di garantire un livello ottimale del controllo glicemico può risultare necessaria l'assunzione contemporanea di più ipoglicemizzanti orali e non di un solo farmaco antidiabetico. Rispetto a molti farmaci orali tradizionali, la terapia incretinica ha dimostrato di migliorare nell'uomo i parametri di funzionalità delle cellule beta pancreatiche **(12)** e di prevenire negli animali **(13,14)** fenomeni di apoptosi, preservando così la massa beta cellulare.

Quando il DM2 entra nella fase di relativa insufficienza insulinica, l'intervento terapeutico necessario è rappresentato dall'assunzione di insulina o suoi analoghi **(15)**.

## 2.2. Nuovi ipoglicemizzanti

### 2.2.1. Sistema incretinico

E' stato dimostrato che l'ingestione orale di glucosio determina una risposta insulinica maggiore rispetto a quella indotta dalla somministrazione endovenosa della stessa dose di glucosio. Tale fenomeno è stato definito "effetto incretinico". Nell'uomo, gli ormoni responsabili di tale effetto sono il GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e il GIP (*glucose insulinotropic polypeptide*, chiamato inizialmente anche *gastric inhibitory polypeptide*) **(16)**. Il GLP-1 (1-37) è prodotto come peptide inattivo di 37 aminoacidi dalle cellule L dell'ileo e colon, convertito in due forme attive mediante eliminazione di una sequenza aminoacidica all'estremità N-terminale: GLP-1 (7-37) e GLP-1 (7-36) amide. Entrambe le forme circolanti sono equipotenti sia in termini di interazione con il recettore che per l'effetto insulinotropico **(17)**. Il GIP è, invece, un peptide di 42 aminoacidi prodotto dalle cellule K del duodeno e digiuno prossimale. In seguito al loro rilascio per ingestione di glucosio, tali ormoni svolgono un ruolo importante nell'incrementare, nelle cellule beta pancreatiche, la secrezione di insulina stimolata dal glucosio. Sia il GLP-1 che il GIP hanno un'emivita molto breve (circa 1-2 minuti), poiché sono rapidamente metabolizzati dall'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4, noto anche come proteina CD26 presente sulla membrana cellulare dei linfociti), un'aminopeptidasi di membrana ampiamente espressa in molti tessuti, come fegato, polmone, rene, intestino, linfociti e cellule endoteliali **(18,19)**. La DPP-4 è un enzima appartenente alla famiglia delle DPP (es. DPP-2, DPP-8, DPP-9 e la proteina di attivazione fibroblastica), che ha diversi substrati, tra cui ormoni gastrointestinali, neuropeptidasi, citochine e chemochine **(19)**. Oltre ad aumentare la secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche in risposta al glucosio, il GLP-1 stimola l'espressione del gene dell'insulina e la biosintesi della stessa **(1)**. Inoltre, l'aumento dei livelli circolanti di GLP-1 sopprime anche la secrezione di glucagone, sempre in maniera glucosio-dipendente, da parte delle cellule alfa pancreatiche, inappropriatamente elevata

nel DM2. Infine, produce un rallentamento dello svuotamento gastrico, che contribuisce a normalizzare l'iperglicemia post-prandiale e aumenta il senso di sazietà **(19,20)**. Le azioni del GLP-1 e GIP sono mediate da specifici recettori accoppiati a proteine G; l'inibizione del rilascio di glucagone può essere un effetto del GLP-1 diretto o indiretto mediato dal rilascio di somatostatina **(21,22)**. L'attivazione dei recettori del GIP e GLP-1 sulle cellule beta porta ad un rapido incremento glucosio-dipendente dei livelli di cAMP e conseguente attivazione della protein chinasi A (PKA) e della *exchange protein activated by cAMP* (Epac2) con aumento del  $Ca^{2+}$  intracellulare, che determina la chiusura dei canali del  $K^+_{ATP}$  e il rilascio di insulina dai granuli secretori **(23-26)**.

Nei pazienti affetti da DM2, l'effetto incretinico risulta diminuito. Tuttavia, a differenza del GIP che perde la sua azione insulinotropica, le azioni svolte dal GLP-1 sono preservate nei pazienti con DM2. Nonostante ciò, il potenziale terapeutico del GLP-1 è limitato dalla sua rapida inattivazione; infatti, dovrebbe essere somministrato in infusione continua, modalità di somministrazione che risulta poco idonea al trattamento di una malattia cronica come il DM2 **(27)**. Per superare i limiti dello stesso GLP-1, sono stati ideati e prodotti due gruppi di farmaci in grado di agire sul sistema incretinico: "agonisti recettoriali del GLP-1" e "inibitori della DPP-4", questi ultimi definiti anche gliptine. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 sono molecole che agiscono mimando l'azione del GLP-1 (*incretin mimetics*), mentre gli inibitori della DPP-4 sono molecole che agiscono potenziando l'azione del GLP-1, poiché inibiscono la degradazione di tale ormone mediata dall'enzima DPP-4 (*incretin enhancers*) **(16)**. Gli agonisti del recettore del GLP-1 hanno per lo più un profilo farmacologico molto simile, ma differiscono per una diversa durata d'azione, mentre gli inibitori della DPP-4 differiscono per proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche che possono risultare clinicamente rilevanti in alcuni pazienti **(28)**.

Ad oggi, i farmaci incretinici approvati in Europa ad opera dell'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*) mediante procedura centralizzata **(Tabella 1)** sono:



*Agonisti del recettore del GLP-1 (incretin mimetics):*

- ormoni naturali simil-GLP-1 (exendin-4 e la sua forma sintetica exenatide);
- analoghi sintetici del GLP-1 a più lunga durata d'azione (liraglutide, lixisenatide).

*Inibitori della DPP-4 (incretin enhancers):*

- inibitori non covalenti dell'enzima DPP-4 (sitagliptin, linagliptin e alogliptin\*).
- inibitori covalenti dell'enzima DPP-4 (vildagliptin, saxagliptin).

Tali farmaci si sono dimostrati efficaci anche in monoterapia ma, ad oggi, la loro indicazione è principalmente in terapia di associazione (duplice o triplice, a seconda della molecola) alle terapie antidiabetiche orali quando queste ultime non hanno permesso di raggiungere un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata. Le associazioni previste sono con metformina, sulfanilurea, tiazolidinedione e, in taluni casi, con insulina (**Tabella 2**).

Ad oggi, solo sitagliptin, vildagliptin e linagliptin sono state autorizzate dall'EMA per essere utilizzate in monoterapia, quando il paziente è intollerante a metformina o ha problemi renali. Non è prevista, inoltre, l'associazione con altri ipoglicemizzanti come le glinidi o gli inibitori dell'alfa-glucosidasi.

Oltre ad un diverso meccanismo d'azione, le due classi di farmaci presentano altre sostanziali differenze (**Tabella 3**). Gli agonisti del recettore del GLP-1 determinano una maggiore riduzione dei livelli di glucosio a digiuno e post-prandiali rispetto agli inibitori della DPP-4, con conseguente maggiore riduzione dei livelli di HbA1c per i primi (0,4%-1,7%) rispetto ai secondi (0,4%-1,0%) (**29**).

A differenza degli agonisti del recettore del GLP-1, le gliptine non agiscono esclusivamente sulla via del GLP-1, ma anche incrementando i livelli di altri ormoni peptidici coinvolti nel controllo metabolico (**17**). Gli agonisti del recettore del GLP-1 promuovono un maggior senso di sazietà e riducono l'assunzione calorica totale, con conseguente perdita di peso di 1-4 kg in diversi mesi, mentre le gliptine hanno un effetto neutrale sul peso. Gli incretino-mimetici inibiscono, inoltre, lo

---

\* Alogliptin è l'unica gliptina che non è stata ancora approvata dall'EMA; è disponibile per ora solo in Giappone.

svuotamento gastrico, contrariamente agli inibitori della DPP-4 che non hanno alcun effetto in tal senso **(17)**. Anche la via di somministrazione è differente per le due classi, in quanto gli agonisti del recettore del GLP-1 sono somministrati per via sottocutanea (2 volte/die per exenatide e una volta/die per liraglutide), mentre le gliptine sono somministrate per via orale (una volta/die, ad eccezione di vildagliptin due volte/die). Una differente modalità di somministrazione può influire, come è noto, sulla *compliance* e aderenza al trattamento dei pazienti.

### 2.2.2. Agonisti del recettore del GLP-1

Gli incretino-mimetici, essendo strutturalmente simili al GLP-1 nativo, agiscono come agonisti del suo stesso recettore **(30)**. Il primo incretino-mimetico è stato exendin-4, un peptide naturale isolato dalla saliva della lucertola *Gila Monster (Heloderma suspectum)*, che mostra un'omologia di sequenza del 52% rispetto a quella del GLP-1 umano, grazie alla quale presenta un'affinità di legame per il recettore del GLP-1 simile a quella dello stesso ligando endogeno **(31)**. Gli incretino-mimetici sono rappresentati da farmaci *short acting* (exenatide e lixisenatide) e *long acting* (exenatide a rilascio prolungato e liraglutide). Exenatide, la forma sintetica di exendin-4, è rapidamente assorbita dopo iniezione sottocutanea, ha un'emivita plasmatica di 2,4 ore **(17)**, resiste all'azione della DPP-4 e si presta ad un regime posologico di due somministrazioni giornaliere (BID) (*short acting*) **(19)**. È stata approvata una formulazione a rilascio prolungato (*long acting*), che ne permette la somministrazione una volta a settimana (*once-weekly*) e che ha mostrato un miglior controllo glicemico rispetto all'exenatide BID, senza alcun aumento del rischio di ipoglicemia ma con simile calo del peso **(32)**.

Liraglutide, un analogo del GLP-1 a più lunga durata d'azione perché più resistente all'azione dell'enzima DPP-4 (*long acting*), presenta un'omologia di sequenza del 97% rispetto a quella del GLP-1 umano. Liraglutide ha un'emivita di 10-14 ore e può essere somministrato per via

sottocutanea una sola volta al giorno, poiché la presenza nella sua struttura di un acido grasso a 16 atomi di carbonio legato al residuo di Lys26 permette il legame non covalente con l'albumina che ne determina un lento rilascio **(19)**. In un confronto diretto tra liraglutide ed exenatide, la prima ha mostrato una riduzione maggiore dei livelli di HbA1c, di glucosio ematico, ma senza una differenza sostanziale in termini di perdita di peso **(33,34)**.

Lixisenatide è l'ultimo agonista potente e selettivo del recettore del GLP-1 (*short acting*) autorizzato dall'EMA, la cui struttura è basata su quella di exendin-4 (exenatide), modificata all'estremità C-terminale con sei residui di Lys, in grado di resistere alla degradazione fisiologica della DPP-4. Ha un'emivita di 2-4 ore. Grazie alla sua alta affinità di legame per il recettore del GLP-1 e agli effetti osservati sul rallentamento gastrico, che perdurano nelle 24 ore, è somministrata una sola volta/die (*once-daily*). *In vitro*, lixisenatide lega il recettore del GLP-1 umano con un'affinità 4 volte maggiore rispetto al GLP-1 nativo **(35)**. Il miglioramento della secrezione di insulina dopo assunzione di lixisenatide si verifica in maniera glucosio-dipendente. Il profilo farmacologico pre-clinico di lixisenatide suggerisce azioni che sono molto importanti per il mantenimento a lungo termine dell'omeostasi del glucosio.

Una recente meta-analisi, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia con agonisti del recettore del GLP-1, ha osservato che quelli *long acting* (es. liraglutide) riducono più efficacemente la HbA1c e la glicemia a digiuno (FPG) rispetto agli *short acting* (es. exenatide, lixisenatide) e agli inibitori della DPP-4 **(36)**.

Nuove molecole sono attualmente in sviluppo o in via di approvazione. La sperimentazione su taspoglutide, un agonista del recettore del GLP-1 con un'omologia di sequenza del 93% con quella del GLP-1 umano, completamente resistente alla degradazione della DPP-4, è stata interrotta dalla casa farmaceutica a causa dell'elevata incidenza di reazioni da ipersensibilità al farmaco rispetto a quanto atteso **(37)**. Albiglutide (Syncria®, non ancora approvato in Europa), un agonista del

recettore del GLP-1, è costituito da due copie della sequenza di 30 aminoacidi del GLP-1 umano legate all'albumina e resistente alla DPP-4. Ha un'emivita di 6-8 giorni, che ne potrebbe permettere la somministrazione una volta a settimana (*long-acting agonist*). Albiglutide è stata inserita nel programma HARMONY di studi clinici di fase III su più di 4000 pazienti in monoterapia e in associazione con metformina, metformina e glitazone o sulfanilurea **(38)**. Dulaglutide (dula, LY2189265) è un analogo del GLP-1 (7-37), legato in maniera covalente alla porzione Fc dell'immunoglobulina (Ig) umana G4, con la funzione di proteggere la molecola dall'inattivazione della DPP-4 **(39)**. E', pertanto, un analogo a lunga durata d'azione (*long-acting agonist*), per il quale si prevede una somministrazione settimanale. Dulaglutide (1.5 mg) si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli di HbA1c nei tre studi clinici di fase III AWARD, rispetto al placebo e ad exenatide (AWARD 1), metformina (AWARD 3) e sitagliptin (AWARD 5) **(40)**.

### **2.2.3. Inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4)**

Gli inibitori della DPP-4 o gliptine sono piccole molecole assunte per via orale con profili sostanzialmente sovrapponibili di efficacia clinica e sicurezza in pazienti affetti da DM2. Sebbene essi abbiano lo stesso meccanismo d'azione, differiscono per caratteristiche chimiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche, che possono essere clinicamente rilevanti in alcuni pazienti.

#### **2.2.3.1. Aspetti regolari**

Attualmente sono disponibili in commercio i seguenti inibitori della DPP-4: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin. La prima gliptina autorizzata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2006 è stata sitagliptin, che ora è disponibile in tutto il mondo **(41)**. I successivi inibitori sono stati vildagliptin e saxagliptin, autorizzati dall'EMA rispettivamente nel 2007 e nel 2009 **(42,43)**. Dal 2010 è disponibile anche alogliptin, ma per ora solo in Giappone;

linagliptin è, invece, il farmaco autorizzato più di recente dalla FDA e dall'EMA (2011) **(44,45)**. Gli inibitori della DPP-4 possono essere usati in monoterapia e in duplice o triplice associazione con altri ipoglicemizzanti orali, come metformina, tiazolidinedione o sulfaniluree. Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin sono ad oggi disponibili sia come agenti singoli che in combinazione fissa con metformina.

### **2.2.3.2. Caratteristiche chimiche**

Le gliptine sono potenti inibitori che interagiscono in maniera competitiva e reversibile con l'enzima DPP-4. Nonostante il loro comune meccanismo d'azione, esse presentano una marcata eterogeneità strutturale **(1,46)**. Sitagliptin, la prima gliptina autorizzata nell'Unione Europea (UE), è simile al substrato della DPP-4 (presenta una struttura triazolopiperazinica) e inibisce tale enzima in maniera non covalente, formando un legame reversibile tra il suo gruppo carbonilico e il residuo tirosinico in posizione 547 del sito attivo della DPP-4. Anche alogliptin (con struttura pirimidindionica) e linagliptin (con struttura imidazolica) formano un legame non covalente con il sito catalitico dell'enzima, pur non essendo simili al substrato della DPP-4. A differenza di queste tre molecole, l'inibizione della DPP-4 esercitata da vildagliptin e saxagliptin (entrambe con struttura cianopirrolidinica) è stata descritta come un processo bifasico, che coinvolge la lenta formazione di un complesso enzima-inibitore di tipo covalente e reversibile, seguito da una lenta dissociazione di tale complesso **(1,46)**.

### **2.2.3.3. Caratteristiche farmacodinamiche**

Gli inibitori della DPP-4 sono farmaci che potenziano l'azione delle incretine prevenendo la degradazione del GLP-1 nativo, poiché bloccano in modo reversibile l'enzima in questione. L'inibizione della DPP-4 di circa l'80% per 24 ore determina un aumento di circa 3 volte delle

concentrazioni plasmatiche del GLP-1, che contribuisce in maniera significativa alla stimolazione di insulina glucosio-dipendente e all'inibizione della secrezione di glucagone **(20)**. Pertanto, tali farmaci, con l'eccezione di vildagliptin **(47)**, possono essere somministrati una volta al giorno. Inoltre, gli inibitori della DPP-4 presentano alcune differenze farmacodinamiche. In particolare, linagliptin, tra le più recenti gliptine, ha mostrato la maggiore potenza d'inibizione enzimatica ( $IC_{50}=1$  nM) rispetto a tutte le altre (sitagliptin  $IC_{50}=19$  nM; alogliptin  $IC_{50}=24$  nM; saxagliptin  $IC_{50}=50$  nM; vildagliptin  $IC_{50}=62$  nM). Questa caratteristica potrebbe essere importante da un punto di vista clinico, ma la mancanza di confronti diretti tra i vari inibitori della DPP-4 non permette di affermare alcuna superiorità di un inibitore sull'altro in termini di efficacia. La durata d'azione degli inibitori della DPP-4 può essere fortemente influenzata dalla forza e reversibilità di legame con l'enzima e dalla metabolizzazione del farmaco **(46)**. Tutti gli inibitori mostrano una più alta selettività nei confronti della DPP-4 rispetto agli altri enzimi della stessa famiglia (DPP-8 e DPP-9) (vildagliptin e saxagliptin  $<100$ ; sitagliptin  $> 2.600$ ; linagliptin  $>10.000$ ; alogliptin  $>14.000$ ) **(20,48)**. Tuttavia, poiché gli enzimi DPP-8 e DPP-9 sono proteasi responsabili dell'attivazione delle cellule T che giocano un ruolo importante nelle risposte immunitarie, l'inibizione di tali enzimi può essere causa di alcuni eventi avversi associati a questa classe di farmaci, come alterazioni nella risposta immunitaria e nei processi di cicatrizzazione e reazioni cutanee **(48)**.

#### ***2.2.3.4. Caratteristiche farmacocinetiche***

I vari inibitori della DPP-4 differiscono per caratteristiche farmacocinetiche **(Tabella 4) (49)**. Dopo somministrazione orale, tutti gli inibitori della DPP-4 sono ben assorbiti con una biodisponibilità orale che varia dal 70% al 87% tra le varie molecole, tranne per linagliptin che presenta una biodisponibilità del 30%. La biodisponibilità non è, inoltre, influenzata dall'assunzione di cibo **(50)**. Saxagliptin e vildagliptin hanno l'emivita più breve (rispettivamente di 2,2-3,8 ore e 2-3 ore).

Saxagliptin forma un metabolita attivo, la 5-idrossi saxagliptin, che ne prolunga l'emivita. Sitagliptin e alogliptin hanno un'emivita discretamente lunga, rispettivamente di 8-14 ore e 12,4-21,4 ore, mentre linagliptin presenta l'emivita più lunga (120-184 ore). L'emivita influenza la frequenza di somministrazione; infatti, data l'inibizione prolungata della DPP-4 e la lunga emivita, sitagliptin, alogliptin e linagliptin sono generalmente assunte una volta al giorno. Anche saxagliptin è somministrata giornalmente, ma ciò è dovuto alla presenza di un metabolita attivo (5-idrossi saxagliptin), anche se è 2 volte meno potente di saxagliptin. Vildagliptin richiede, invece, due somministrazioni giornaliere a causa della sua breve emivita **(51)**.

La gran parte di questi farmaci ha uno scarso legame con le proteine plasmatiche (dal 9,3% al 38%), ad eccezione di linagliptin (70%) **(52)**. Gli inibitori della DPP-4 presentano, inoltre, un ampio volume apparente di distribuzione ( $V_d$ ), variabile tra le varie molecole (da 71 L di vildagliptin a 918 L di linagliptin) **(49)**.

Gli inibitori della DPP-4 differiscono anche in termini di metabolismo. In generale, tutti gli inibitori della DPP-4 non sono substrati del citocromo P450, ad eccezione di saxagliptin. Infatti, come detto, saxagliptin è principalmente metabolizzato dall'isoforma CYP3A4/5 nel suo maggiore metabolita attivo, la 5-idrossi saxagliptin. Sebbene entrambi presentino uno scarso potenziale d'interazione, il loro profilo farmacocinetico potrebbe essere influenzato dalla concomitante somministrazione di forti induttori (come rifampicina) o inibitori (come ketoconazolo) del CYP3A4/5. Nonostante questi aspetti, i dati clinici a disposizione sono a supporto di un basso rischio di interazione di saxagliptin con farmaci in terapia concomitante. Anche vildagliptin subisce un ampio metabolismo epatico (es. idrolisi, glucuronidazione, ossidazione, ecc.), non mediato però dal citocromo P450, con la produzione di una grande quantità di metaboliti inattivi **(52-54)**. Sitagliptin presenta, infine, uno scarso metabolismo. A differenza di saxagliptin, il profilo farmacocinetico degli altri inibitori della

DPP-4 suggerisce un basso rischio d'interazioni farmacologiche **(52)**, che è particolarmente vantaggioso nei pazienti anziani **(55)**.

L'escrezione renale è il principale processo di eliminazione di tutti gli inibitori della DPP-4 (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, vildagliptin), con circa l'80% della dose eliminata immodificata nelle urine. Pertanto, in caso di alterata funzionalità renale moderata/grave, è necessario ridurre la dose degli inibitori con prevalente escrezione renale, ad eccezione di linagliptin **(48,49,52)**. Tale inibitore è, infatti, eliminato principalmente (circa il 90%) immodificato nelle feci per via biliare **(46,49)**. Nonostante l'escrezione epatica del linagliptin, non è necessario un aggiustamento del suo dosaggio nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata **(49)**.

#### **2.2.3.5. Profilo di efficacia clinica**

##### ***Effetti glicemici***

*Emoglobina glicata.* L'azione sui livelli glicemici degli inibitori della DPP-4 è stata ampiamente studiata negli studi clinici randomizzati e controllati. Le analisi più recenti indicano che gli inibitori della DPP-4 riducono in maniera significativa l'HbA1c rispetto al placebo (differenza media di -0,7; IC95%: da -0,8 a -0,6), con efficacia simile sia in monoterapia che in terapia di associazione. La riduzione della HbA1c è simile sia negli studi a breve (<26 settimane) che a lungo termine (≥26 settimane). Gli effetti della riduzione della HbA1c non sono, inoltre, influenzati dalla differente durata della patologia diabetica (<5 anni vs ≥5 anni), mentre sembra che lo siano dai livelli basali di HbA1c (<7% vs ≥7%) **(56-58)**. I dati disponibili derivanti dagli studi di confronto con gli altri farmaci antidiabetici suggeriscono che il controllo metabolico con gli inibitori della DPP-4 è paragonabile a quello ottenuto con i tiazolidinedioni; è, invece, leggermente inferiore rispetto alla metformina, ma con il vantaggio di una migliore tollerabilità gastrointestinale ed, infine, è comparabile rispetto



alle sulfaniluree con il vantaggio di un minor rischio di ipoglicemia ed un effetto più favorevole sul peso corporeo rispetto a queste ultime **(46,59)**.

Gli inibitori della DPP-4 mostrano, inoltre, un profilo vantaggioso nelle terapie di associazione con gli altri farmaci antidiabetici, quali metformina (con minori eventi gastrointestinali), sulfaniluree (con minor rischio di ipoglicemia, specialmente negli anziani) e tiazolidinedioni (con minor rischio di ipoglicemia e aumento di peso), con una riduzione del dosaggio di tali farmaci. Diversi studi suggeriscono, inoltre, una consistente riduzione dei livelli di HbA1c quando gli inibitori della DPP-4 sono aggiunti alla terapia con insulina basale, senza incremento del rischio di ipoglicemia **(49,59)**.

*Glicemia a digiuno e post-prandiale.* Gli inibitori della DPP-4 riducono la glicemia a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG) (differenza media -18 mg/dL; IC95%: -22 a -14 mg/dL), con maggiore efficacia da parte di sitagliptin rispetto a vildagliptin. Generalmente, si osserva una riduzione della glicemia post-prandiale (*post-prandial glucose*, PPG) di circa due volte rispetto alla diminuzione della FPG, in maniera simile tra le varie molecole di questa classe **(59)**. Si ritiene che il miglioramento nella secrezione di insulina stimolata dalle incretine riduca le fluttuazioni glicemiche post-prandiali, mentre la riduzione della secrezione di glucagone determina una riduzione nella produzione epatica di glucosio e, pertanto, una diminuzione dei livelli di FPG **(46)**.

### ***Effetti sulla funzionalità delle cellule beta pancreatiche***

Nei pazienti con DM2 vi è un progressivo declino della funzionalità delle cellule beta pancreatiche. Negli studi pre-clinici, è stato osservato che gli inibitori della DPP-4 possono promuovere la proliferazione delle cellule beta, la neogenesi e l'inibizione dell'apoptosi **(49)**. Anche negli studi clinici sembra vi sia un miglioramento dei marcatori della funzionalità pancreatica per sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin, ma ciò non è stato osservato per alogliptin **(46)**. Ad oggi, è ancora difficile, tuttavia, stabilire il reale effetto protettivo degli inibitori della DPP-4 sulla

funzionalità delle cellule beta **(49)**. Sembra, inoltre, che gli inibitori della DPP-4 possano migliorare la sensibilità delle cellule alfa pancreatiche, regolando di conseguenza i livelli di glucagone post-prandiali **(46)**.

### ***Effetti non glicemici***

**Peso corporeo.** Tutti gli inibitori della DPP-4 hanno mostrato un effetto vantaggioso sul peso corporeo, anche se la maggior parte dei dati sono relativi agli effetti di sitagliptin e vildagliptin. Negli studi clinici, sitagliptin ha mostrato un lieve aumento del peso rispetto al placebo (differenza media di 0,5 kg; IC 95%: 0,3-0,7 kg) e un profilo comparabile alla glipizide (-2,5 kg vs 1,0 kg). Vildagliptin presenta, invece, un profilo migliore rispetto ai tiazolidinedioni (differenza media di -1,7 kg; IC 95%: -2,2 a -1,2 kg), ma non alla metformina (-2,2 kg a favore della metformina) **(60)**. Ad ogni modo, variazioni del peso corporeo sono generalmente minime (<1 kg) sia nei pazienti che assumono per la prima volta inibitori della DPP-4 sia in pazienti trattati in associazioni con metformina. Gli inibitori della DPP-4 hanno, pertanto, un effetto neutrale sul peso corporeo **(61)**. Alcuni studi hanno suggerito un potenziale meccanismo d'azione mediante il quale essi esplicano tale effetto. Infatti, è stato osservato che, dopo un pasto ricco di grassi, gli inibitori della DPP-4 riducono i livelli ematici dei chilomicroni (apolipoproteina (apo) B-48), suggerendo un'inibizione dell'assorbimento dei trigliceridi a livello intestinale. Inoltre, gli inibitori della DPP-4 sembrano associati ad un aumento dei livelli di catecolamine nella fase post-prandiale, della lipolisi e dell'ossidazione degli acidi grassi nel muscolo scheletrico **(62)**.

**Profilo lipidico.** Sono stati riscontrati miglioramenti dei livelli di trigliceridi, colesterolo totale e LDL-C dovuti agli inibitori della DPP-4 in confronto al placebo. In particolare, un recente studio clinico ha mostrato un effetto positivo sul profilo lipidico da parte di sitagliptin **(63)**. Analogamente, in

confronto ai tiazolidinedioni i parametri lipidici diminuiscono, ma si osserva solo un lieve incremento di HDL-C.

*Profilo pressorio.* Pochi dati sono disponibili relativamente agli effetti degli inibitori della DPP-4 sulla pressione arteriosa. Nello studio DURATION-2, sitagliptin ha ridotto di circa 5 mmHg la pressione sistolica nei pazienti con DM2 precedentemente trattati con metformina e con pressione arteriosa > 130 mmHg **(64)**. Vildagliptin è stato, invece, associato ad una riduzione significativa della pressione diastolica ma non di quella sistolica **(65)**. Alcuni studi su modelli animali suggeriscono che tali farmaci riducono il riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale, incrementando la natriuresi e riducendo conseguentemente la pressione arteriosa **(66)**.

*Profilo cardiovascolare.* E' noto che i pazienti diabetici sono ad alto rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari. Negli ultimi anni, molti studi hanno suggerito che gli ipoglicemizzanti orali, comunemente usati per migliorare il controllo glicemico, possono incrementare il rischio di eventi cardiovascolari. In particolare, tale rischio sembra correlato non solo alle sulfaniluree, ma anche ai tiazolidinedioni. Infatti, nel 2010 il rosiglitazone è stato ritirato dal commercio nell'UE **(67)**, a causa di un aumento del rischio di patologie cardiache di tipo ischemico **(68)**. Tuttavia, contrariamente a queste classi di antidiabetici, diversi dati pre-clinici e clinici suggeriscono un potenziale beneficio sul rischio cardiovascolare associato all'uso dei farmaci che agiscono sul sistema incretinico. Infatti, studi pre-clinici indicano che il GLP-1 possiede un'azione antiapoptotica sulle cellule secernenti insulina, promuovendo l'attività della fosfoinositide 3-chinasi (PI3K), una chinasi della cascata antiapoptotica coinvolta nella protezione miocardica in modelli di danno ischemico. L'attivazione di PI3K porta alla fosforilazione con conseguente inattivazione del peptide proapoptotico BAD. Tale peptide è un membro della famiglia di Bcl-2, che rimuove Bax dal legame con Bcl-2 e Bcl-xl, con conseguente morte cellulare **(69)**. Inoltre, il GLP-1 induce, nei cardiomiociti,

un incremento dei livelli di cAMP che attiva, a sua volta, la protein chinasi A. Pertanto, si ipotizza che il GLP-1 svolga un'azione antiapoptotica mediata sia da cAMP che da PI3K **(70)**. Diversi studi hanno dimostrato che gli inibitori della DPP-4 possono avere anche effetti cardioprotettivi indipendenti dal sistema incretinico **(71)**. Infatti, poiché il fattore alfa derivante dalle cellule stromali (*Stromal cell-Derived Factor alpha*, SDF-1 alpha) è un noto substrato della DPP-4, l'inibizione di tale enzima aumenta i livelli di SDF-1 alpha, che a sua volta regola la mobilizzazione delle cellule endoteliali progenitrici dal midollo osseo ai tessuti danneggiati promuovendo la riparazione del danno vascolare e la neoangiogenesi **(71)**. Come già detto, le gliptine possono influire anche su alcuni fattori di rischio cardiovascolare (es. riduzione della pressione arteriosa, dei livelli post-prandiali di lipidi e della proteina C reattiva) **(49,71)**. L'inibizione della DPP-4 migliora anche la vasodilatazione endotelio-dipendente e il reclutamento delle cellule endoteliali progenitrici **(72)**. Diverse meta-analisi hanno esaminato il rischio cardiovascolare correlato agli inibitori della DPP-4. Schweizer e coll. hanno condotto una meta-analisi di 25 studi clinici in pazienti trattati con vildagliptin (n=7509) contro placebo o altro antidiabetico (n=6061), mostrando che non vi è alcuna associazione tra l'assunzione di vildagliptin e un aumento del rischio di eventi cardio- o cerebrovascolari rispetto al gruppo controllo **(73)**. Anche la meta-analisi di Johansen e coll., condotta su pazienti che assumevano linagliptin o altra terapia (glimepiride, voglibose o placebo), ha rilevato un beneficio o nessun effetto sugli esiti cardiovascolari rispetto al controllo **(74)**. Ad oggi, non è ancora nota la reale correlazione tra l'uso degli inibitori della DPP-4 e gli esiti cardiovascolari. Pertanto, diversi studi clinici randomizzati di fase III e di ampie dimensioni (es. SAVOR-TIMI 53, TECOS, EXAMINE e CAROLINA) sono attualmente in corso o sono terminati di recente al fine di comprendere meglio il profilo cardiovascolare degli inibitori della DPP-4. Dai risultati pubblicati sullo studio SAVOR, condotto su 16.492 pazienti diabetici con pregressa storia di patologia cardiovascolare accertata o con multipli fattori di rischio, trattati con saxagliptin vs

placebo, è emerso che saxagliptin non incrementa né diminuisce la percentuale di eventi ischemici, sebbene il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco sia maggiore nel gruppo trattato con saxagliptin rispetto a quello di controllo **(75)**. Nello studio EXAMINE, condotto su 5.380 pazienti diabetici con recente sindrome coronarica acuta in trattamento con alogliptin vs placebo, la terapia con alogliptin non incrementa la percentuale di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo **(76)**.

### ***Popolazioni speciali***

Gli inibitori della DPP-4 sembrano più efficaci nei pazienti più anziani con iperglicemia a digiuno da lieve a moderata **(59)**.

### ***2.2.3.6. Profilo di tollerabilità e sicurezza***

Gli inibitori della DPP-4 presentano un profilo di tollerabilità ben diverso dagli altri ipoglicemizzanti orali (es. metformina e sulfaniluree) **(17)**. Infatti, contrariamente ai tradizionali farmaci antidiabetici, essi non sembrano correlati ad aumento di peso e ipoglicemia **(33)**. Ciò è molto importante poiché, avendo una scarsa influenza sul peso corporeo, il loro impiego può risultare particolarmente vantaggioso nei pazienti con DM2 obesi o in sovrappeso; avendo un basso rischio di ipoglicemia, il loro uso può essere, invece, vantaggioso nei pazienti anziani **(49)**. Gli episodi ipoglicemici sono, peraltro, più frequenti quando gli inibitori della DPP-4 sono associati ad una sulfanilurea **(20,77)**.

### ***Studi clinici***

Negli studi clinici, gli inibitori della DPP-4 sono risultati sicuri e ben tollerati. Tali farmaci sono stati correlati soprattutto ad eventi avversi di natura gastrointestinale, che progressivamente tendono

ad attenuarsi **(20,48)**. Tuttavia, gli inibitori della DPP-4 determinano una minore insorgenza di *reazioni gastrointestinali* (diarrea, nausea e vomito) rispetto sia agli agonisti del recettore del GLP-1 che alla metformina. Infatti, nei pazienti in trattamento con tali inibitori è stata osservata una minore sospensione del trattamento dovuto ad eventi avversi **(77,78)**. Nessuna differenza riguardo all'incidenza di eventi gastrointestinali è emersa tra le gliptine e le sulfaniluree o il pioglitazone **(77)**.

Come evidenziato in alcune meta-analisi di studi clinici, il *rischio di infezioni* (es. nasofaringite, infezioni del tratto urinario-UTIs, infezioni delle alte vie respiratorie-URTIs, ecc.) sembra sia correlato al trattamento con gli inibitori della DPP-4 **(60,79-82)**. Tuttavia, vi sono evidenze contrastanti riguardo a tale rischio **(77)**. Studi pre-clinici effettuati per valutare un'eventuale interferenza della DPP-4 con il sistema immunitario non hanno confermato questa ipotesi **(83-85)**. Inoltre, alcuni autori, come Lankas e coll., hanno documentato che gli inibitori selettivi della DPP-4 non determinano alcun grado di alterazione della risposta immunitaria, laddove questa risulta invece alterata in caso di inibitori non selettivi per la DPP-4 in grado di inibire le DPP-8 e DPP-9 **(86)**.

### ***Fase post-marketing***

Gli inibitori della DPP-4 sono caratterizzati da un buon profilo di tollerabilità, soprattutto per il basso rischio d'ipoglicemia, lo scarso effetto sul peso corporeo e la monosomministrazione giornaliera **(87)**. Tuttavia, nella fase *post-marketing* sono emerse e continuano a emergere nuove informazioni sulla loro sicurezza d'uso, che richiedono un maggior approfondimento, data la loro recente introduzione sul mercato.

*Reazioni di ipersensibilità.* Segnalazioni *post-marketing* hanno evidenziato episodi di anafilassi, angioedema e rash (inclusa la sindrome di Stevens-Johnson) in pazienti trattati con sitagliptin

**(17,49)**. Le reazioni di ipersensibilità sono peraltro le reazioni più frequentemente riportate nella fase post-marketing di numerosi farmaci.

*Rischio di infezioni.* Nella fase *post-marketing*, è stato riportato un aumento del rischio di infezioni, già emerso negli studi clinici **(81)**. Infatti, Willemen e coll. hanno osservato che su 106.469 sospette reazioni avverse da antidiabetici, selezionate dalla banca dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 8.083 riguardavano gli inibitori della DPP-4 in monoterapia. Nel complesso, le segnalazioni di infezioni erano maggiori per i pazienti in trattamento con gli inibitori della DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin) in confronto agli utilizzatori di biguanidi (metformina) (ROR 2.3; IC 95%: 1.9-2.7) e, in particolare, tali inibitori erano associati in maniera significativa a episodi di infezioni delle alte vie respiratorie (ROR 12.3; IC95%: 8.6-17.5) **(88)**. Come già riportato in precedenza, sussistono evidenze contrastanti riguardo tale rischio, poiché i risultati di diverse meta-analisi sull'incidenza di infezioni non evidenziano alcuna differenza tra gli inibitori della DPP-4 e gli altri ipoglicemizzanti **(89)**. Anche dai dati di sicurezza riportati in corso di monitoraggio d'uso da parte dell'Agenzia regolatoria italiana (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) non è stato rilevato un aumento dell'incidenza di infezioni nei pazienti trattati con farmaci incretinici **(90)**. Minori informazioni sono disponibili relativamente ad alogliptin e linagliptin, che richiedono una sorveglianza più stretta poiché sono gli ultimi inibitori introdotti sul mercato **(51)**.

*Rischio di pancreatite.* Il rischio d'insorgenza di pancreatite acuta è 3 volte maggiore nei pazienti affetti da DM2 **(91)**. Anche il trattamento con i farmaci che agiscono sul sistema incretinico sembra sia correlato ad episodi di pancreatite, soprattutto con exenatide e, più raramente, con gli inibitori della DPP-4 **(53)**. L'argomento è però molto dibattuto poiché alcuni studi riportano una possibile correlazione tra la terapia incretinica e sviluppo di pancreatite, mentre altri ne escludono il rischio. Da una recente analisi di Singh e coll. è emerso che, dalla banca dati amministrativa statunitense che, in quattro anni (2005-2008), ha incluso 1269 pazienti ospedalizzati per pancreatite acuta, i

farmaci che agiscono sul sistema incretinico (sitagliptin ed exenatide) sono associati ad un rischio doppio di insorgenza di pancreatite in confronto ai non utilizzatori di incretine **(92)**. Questa meta-analisi presenta, però, vari limiti legati al non corretto bilanciamento della popolazione analizzata; infatti, i pazienti trattati con terapia incretinica presentano anche diversi molteplici fattori di rischio (ipertrigliceridemia, obesità, calcolosi biliare) per pancreatite rispetto ai pazienti non trattati. Come suggerito dagli stessi autori, tale limitazione non ha permesso di trarre conclusioni sull'incidenza di pancreatiti correlate all'uso di farmaci incretinici.

Al contrario, diverse meta-analisi di studi clinici **(89,93)** e studi indipendenti retrospettivi **(51,94-96)** effettuati su ampi campioni di pazienti trattati con farmaci incretinici non hanno evidenziato alcuna correlazione tra il rischio di pancreatite e l'assunzione di tali farmaci. La FDA non è pervenuta ancora ad alcuna conclusione sul potenziale rischio associato alla terapia incretinica, ma è in corso una valutazione dei dati ad oggi disponibili al fine di comprendere ulteriormente i problemi di sicurezza correlati a tale terapia **(97)**. La Commissione Europea per la Valutazione dei Medicinali ad Uso Umano (CHMP) ha emesso il 26 luglio 2013 un comunicato in cui, in seguito ad una revisione delle evidenze attuali, non conferma le recenti preoccupazioni sul possibile aumento del rischio di pancreatite correlato alla terapia incretinica **(98)**. Il CHMP ha, inoltre, sottolineato che gli studi che riportano una correlazione tra terapia incretinica e pancreatite presentano numerosi bias e limiti metodologici che ne precludono una corretta interpretazione dei risultati.

*Rischio di cancro.* Studi tossicologici pre-clinici suggeriscono che l'attivazione del GLP-1 promuova lo sviluppo di iperplasia delle cellule C e carcinoma midollare della tiroide (CMT); tuttavia, ciò non è stato osservato sulle CMT umane **(99)**. Altri studi mostrano, su modelli animali, che l'inibizione della DPP-4 è associata all'insorgenza di melanoma, cancro della prostata e dell'ovaio, neuroblastoma e cancro del polmone. Comunque, i dati presenti in letteratura sono contrastanti **(100-102)**. In seguito ad un'analisi condotta sulla banca dati del sistema di segnalazione di eventi



avversi a farmaci della FDA, è stato evidenziato che la percentuale di segnalazioni per cancro del pancreas è circa 3 volte maggiore nei pazienti trattati con sitagliptin e exenatide (unici farmaci in commercio negli Stati Uniti al momento della rilevazione) piuttosto che con altre terapie non incretiniche. Come dichiarato dagli autori, il limite principale di tale analisi è strettamente correlato alla tipologia di banca dati utilizzata, poiché non specificamente indicata per la valutazione e comparazione dell'incidenza di eventi avversi tra i farmaci. L'analisi della banca dati statunitense non consente, pertanto, di stabilire una reale correlazione tra l'assunzione dei farmaci incretinici e il rischio di pancreatite e cancro del pancreas e della tiroide. Tuttavia, secondo gli autori, è importante mantenere un elevato livello di attenzione sulla sicurezza d'uso di tali farmaci e intraprendere studi prospettici appropriati al fine di escludere eventuali rischi strettamente correlati a queste terapie **(103)**. Anche i dati del recente studio SAVOR, riguardante la valutazione del rischio cardiovascolare associato a saxagliptin, hanno evidenziato che non vi è alcuna differenza nell'incidenza di pancreatite e di tumore pancreatico **(75)**.

Quindi, i dati ad oggi disponibili non permettono di definire il possibile contributo dei farmaci incretinici allo sviluppo di cancro ed anche di pancreatite, con evidenze contrastanti in letteratura e opinioni in continuo cambiamento e non ancora definitive da parte delle Agenzie Regolatorie, anche se il CHMP "ha stabilito che i dati attualmente disponibili non confermano le recenti preoccupazioni per un aumento del rischio di eventi avversi pancreatici con questi medicinali".

### ***Registro dei Farmaci antidiabetici***

Poiché i Registri riflettono l'uso effettivo dei farmaci nella pratica clinica, l'AIFA ha predisposto, nel febbraio del 2008, un Registro per farmaci antidiabetici, in particolare per gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori della DPP-4, che è terminato nell'agosto del 2010 e che è tuttora in corso solo per liraglutide e saxagliptin **(90)**. Dai dati del Registro, è emerso che la prescrizione è stata

prevalentemente a carico delle strutture ospedaliere (61,8%) piuttosto che convenzionate o territoriali (38,2%). La prescrizione è risultata analoga tra i due sessi, ma con una maggiore prescrizione di exenatide nelle donne, dove maggiore è la prevalenza di obesità. Il fallimento terapeutico è stato la causa principale d'interruzione del trattamento per entrambe le classi. Exenatide ha avuto una percentuale più alta di interruzioni sia per la scarsa *compliance* alla terapia (probabilmente perché somministrata per via iniettiva e non per via orale come per degli inibitori della DPP-4), sia per insorgenza di eventi avversi. Il passaggio ad una nuova terapia è stato effettuato, invece, maggiormente per vildagliptin e sitagliptin che per exenatide. Nonostante gli interventi intrapresi, l'incompletezza delle schede di *follow-up* è stata uno dei punti deboli del Registro, con un'adesione al follow-up a 24 mesi leggermente maggiore per exenatide rispetto a sitagliptin e vildagliptin. Dall'analisi dei dati è emerso, inoltre, un uso *off-label* (in 2.239 casi, 2,7%) di tali farmaci in associazione ad antidiabetici (glinidi o inibitori dell'alfa-glucosidasi) non previsti nelle indicazioni d'uso autorizzate. L'associazione inappropriata più frequente ha riguardato le glinidi con exenatide o sitagliptin. La segnalazione di eventi avversi durante il trattamento con questi farmaci è stata un altro punto debole del Registro. Infatti, solo il 65% degli eventi avversi riportati nel Registro è stato segnalato alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA.

#### **2.2.3.7. Confronto nell'ambito della classe degli inibitori della DPP-4**

Il numero esiguo di studi di confronto tra le varie molecole non permette di definire la superiorità di un agente rispetto all'altro, anche se confronti indiretti suggeriscono un profilo di efficacia e sicurezza sostanzialmente paragonabile (effetto di classe) **(49)**. Infatti, in una meta-analisi di 12 studi con sitagliptin e 11 studi con vildagliptin, la differenza media in termini di riduzione dei livelli di HbA1c è stata di -0.79% (IC 95%: da -0.93 a -0.65) per sitagliptin e di -0.67% (IC95%: da -0.83 a -0.52) per vildagliptin rispetto al placebo **(104)**. In un confronto indiretto di studi clinici condotti in

Giappone su pazienti con DM2, vildagliptin (50 mg/2 volte/die) ha mostrato una riduzione di HbA1c lievemente maggiore ma significativa rispetto a sitagliptin 50 mg (differenza: 0.28%) o 100 mg (differenza: 0.35%) una volta/die **(105)**. Gross e coll. hanno recentemente sviluppato un approccio, basandosi sul modello Bayesiano, per stimare indirettamente l'efficacia comparativa tra sitagliptin e linagliptin emersa da 25 studi clinici randomizzati e controllati, in doppio cieco e con una durata  $\geq$  di 12 settimane su 11.234 pazienti con DM2 e HbA1c $>$ 7%. I risultati indicano che linagliptin è efficace quanto sitagliptin nel ridurre i livelli di HbA1c, con una riduzione media rispetto al placebo di circa 0.81% dopo 24 settimane di trattamento **(106)**.

L'unico confronto diretto riguarda uno studio clinico multicentrico di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco e della durata di 18 settimane, che ha valutato l'efficacia di sitagliptin e saxagliptin in associazione alla metformina. L'*outcome* primario era la variazione dei livelli di HbA1c dal basale. Saxagliptin e sitagliptin hanno ridotto rispettivamente di -0.52% e -0.62% i livelli di HbA1c, il che indica una non inferiorità di saxagliptin rispetto al sitagliptin. Entrambi i trattamenti sono risultati, inoltre, ben tollerati; l'incidenza e la tipologia di eventi avversi erano comparabili tra i due gruppi. Gli eventi ipoglicemici, per la gran parte di moderata entità, sono stati riportati nel 3% dei pazienti in ciascun gruppo, mentre si è osservata una riduzione media del peso corporeo di 0.4 kg in entrambi i gruppi **(107)**.

### **3. Conclusioni**

Ad oggi, la metformina rappresenta il farmaco di prima scelta nel trattamento del DM2, ad eccezione dei casi in cui non sia tollerata (es. per insorgenza di eventi avversi gastrointestinali) o sia controindicata (es. per insufficienza renale). In attesa dei risultati di studi clinici a lungo termine attualmente in corso non è ancora possibile stabilire il ruolo degli inibitori della DPP-4 nel trattamento del diabete in fase iniziale. I dati di efficacia attualmente disponibili non supportano

l'iniziale assunzione degli inibitori della DPP-4 al posto della metformina, ma indirizzano il loro utilizzo come agenti di seconda scelta, spesso in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali o all'insulina. Infatti, tali farmaci hanno mostrato un miglior profilo di efficacia nelle terapie di associazione, permettendo anche la riduzione del dosaggio dei concomitanti ipoglicemizzanti e, pertanto, una minor insorgenza di eventi avversi. Dal punto di vista pratico, l'associazione con metformina risulta quella più vantaggiosa poiché esistono in commercio formulazioni già precostituite. Gli inibitori della DPP-4 sembrano, inoltre, più efficaci nei pazienti più anziani con iperglicemia a digiuno lieve/moderata **(59)**.

Il numero esiguo di studi di confronto tra le varie molecole non permette di definire la superiorità di un agente rispetto all'altro, anche se confronti indiretti suggeriscono un sostanziale effetto di classe con un profilo di efficacia e sicurezza paragonabile **(49)**. Tuttavia, significative differenze farmacocinetiche potrebbero influire sulla scelta di una molecola piuttosto che di un'altra **(46)**. Infatti, il profilo farmacocinetico dei vari inibitori suggerisce un basso rischio d'interazioni farmacologiche, che risulta particolarmente vantaggioso nei pazienti anziani. In generale, i vantaggi correlati all'impiego di questi farmaci sono un miglioramento del controllo glicemico, nessuna o scarsa influenza sull'incremento del peso corporeo e sul rischio d'ipoglicemia. Altro punto di forza di questa classe è rappresentato dal loro potenziale beneficio sulla riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici.

D'altra parte, l'alto costo di queste terapie rappresenta un limite importante per il loro utilizzo nella pratica clinica, anche se il costo degli inibitori della DPP-4 è inferiore rispetto a quello dei "parenti" più immediati (agonisti del recettore del GLP-1). Inoltre, rispetto a questi ultimi, gli inibitori della DPP-4 presentano una via di somministrazione più accettabile per i pazienti (via orale vs via iniettiva) e una minore incidenza di nausea. Tutto ciò potrebbe chiaramente tradursi in un aumento della *compliance* dei pazienti. Tuttavia, è importante continuare a monitorare

attentamente l'impiego di questi farmaci nella pratica clinica al fine di arricchire le conoscenze sul profilo di tollerabilità a lungo termine **(108)**.

Alla luce di ciò, è importante attendere gli esiti degli studi a lungo termine ancora in corso, per la gran parte condotti contro placebo, e condurre ulteriori studi volti a confrontare direttamente gli inibitori della DPP-4 sia con le altre classi di antidiabetici che nell'ambito della stessa classe. Infatti, nonostante la condivisione dello stesso meccanismo d'azione e simile profilo di efficacia, gli inibitori della DPP-4 presentano differenze strutturali e farmacocinetiche, per cui non è possibile trarre conclusioni in mancanza di studi comparativi diretti di efficacia.

I dati discussi nella presente *position paper* suggeriscono una certa cautela nel definire gli inibitori della DPP-4 una classe terapeutica omogenea. Solo ulteriori studi potranno delineare con maggiore accuratezza il loro profilo di efficacia, poiché essi non incidono solamente sui livelli glicemici, ma esplicano altri molteplici effetti che potrebbero influenzare positivamente la gestione della malattia diabetica e delle sue stesse complicanze.

## 4. Bibliografia

1. Havale SH, Pal M. Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorg Med Chem*. 2009;17(5):1783-802.
2. World Health Organization (WHO). Diabetes. 2012. Disponibile al seguente indirizzo web: <http://www.who.int/diabetes/en/index.html>.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e1-e240.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes, provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1997;15:539.
5. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835, ix.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-53.
8. Braunwald E, Fauci AS, Kasper SL, Longo DL, Jameson JL. In: Harrison: principi di medicina interna. Edizioni McGraw-Hill, 1<sup>a</sup> edizione italiana della 15<sup>a</sup> edizione originale, volume 2, 2002.
9. Esposito K, Bellastella G, Giugliano D. When metformin fails in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2011;171: 365-366.
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
11. Ong KL, Cheung BM, Wong LY, et al. Prevalence, treatment, and control of diagnosed diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Ann Epidemiol*. 2008;18(3):222-9.

12. Xu L, Man CD, Charbonnel B, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(12):1212-20.
13. Pospislik J, Stafford SG, Demuth HU, et al. Long-term therapy with the DP-IV inhibitor P32/P98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinemia and beta-cell glucose responsiveness in VDF (fa/fa) Zucker rats. *Diabetes* 2002; 51:943-50.
14. Takeda Y, Fujita Y, Honjo J, et al. Reduction of both beta cell death and alpha cell proliferation by dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a streptozotocin-induced model of diabetes in mice. *Diabetologia.* 2012;55(2):404-12.
15. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Petrizzo M, Improta MR, Giugliano D. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2698-2705.
16. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care,* 2010; 33: 428-33.
17. Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2009; 124: 113-38. Review.
18. Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc, (2003) 2009; 49 (Suppl. 1): S16-29.* Review.
19. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705. Review.
20. Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:1-9.
21. Sinclair EM, Drucker DJ. Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology (Bethesda).* 2005; 20: 357-65.
22. Leon DD, Crutchlow MF, Ham JY et al. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38: 845-59.
23. Holz GG. Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagonlike peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes.* 2004; 53: 5-13.
24. Holz GG, Kang G, Harbeck M et al. Cell physiology of cAMP sensor Epac. *J Physiol.* 2006; 577: 5-15.

25. Kashima Y, Miki T, Shibasaki T et al. Critical role of cAMP-GEFII–Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion. *J Biol Chem*. 2001; 276: 46046-53.
26. Wang X, Zhou J, Doyle ME et al. Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-dependent mechanism. *Endocrinology*. 2001; 142: 1820-7.
27. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2929-40.
28. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*. 2011;124:S3-S18.
29. Morales J. The pharmacologic basis for clinical differences among GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2011; 123:189-201. Erratum in: *Postgrad Med*. 2012; 124: 177-8.
30. Sportiello L, Capuano A, Rossi F. Incretine e gliptine: nuove opportunità terapeutiche e criticità. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (GIFF)*. 2012;4(3):11-20.
31. Bosi E, Davalli A, Monti L et al. GLP-1 e incretino-mimetici: una nuova classe di farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2. *GIDM Editoriale*. 2005; 25: 113-6.
32. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008; 372: 1240-50.
33. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallelgroup, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009; 374: 39-47.
34. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE et al. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1300-3.
35. Christensen M, Knop FK, Holst JJ et al. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs*. 2009; 12: 503-13.
36. 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*. 2012; 14(8):762-7.
37. Sebokova E, Christ AD, Wang H et al. Taspoglutide, an analog of human glucagon-like peptide-1 with enhanced stability and in vivo potency. *Endocrinology*. 2010; 151: 2474-82.



38. Rosenstock J, Reusch J, Bush M et al. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1880-6.
39. Jimenez-Solem E, Rasmussen MH, Christensen M, Knop FK. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Mol Ther*. 2010;12(6):790-7.
40. Lilly's Investigational GLP-1 Receptor Agonist, Dulaglutide, Showed Superior Glycemic Control Versus Comparators in Patients with Type 2 Diabetes. Safety and Efficacy Results from Three Phase III Registration Clinical Trials Presented at the 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions®. [22/06/2013]. Disponibile all'indirizzo: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=773117>.
41. Dhillon S. Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70:489-512.
42. Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70:2089-112.
43. Neumiller JJ, Campbell RK. Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1515-25.
44. Scott LJ. Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70:2051-72.
45. Scott LJ. Linagliptin: in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2011;71:611-24.
46. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs*. 2011;71:1441-67.
47. He YL, Wang Y, Bullock JM, et al. *J Clin Pharmacol*. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. 2007;47(5):633-41.
48. Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(4):298-308.
49. Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(1):81-99.
50. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(8):501-14. Erratum in *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(12):831.
51. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review. *Clin Ther*. 2011;33(11):1609-29.

52. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(8):648-58.
53. Kania DS, Gonzalvo JD, Weber ZA. Saxagliptin: a clinical review in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2011;33(8):1005-22.
54. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(9):573-88.
55. Brown DX, Evans M. Choosing between GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: A pharmacological perspective. *J Nutr Metab.* 2012;2012:381713.
56. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(3):228-33.
57. Esposito K, Mosca C, Brancario C, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(8):1519-28.
58. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(7):594-603.
59. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab.* 2012;38(2):89-101.
60. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(2):194-206.
61. Campbell IW. Comparing the actions of older and newer therapies on body weight: to what extent should these effects guide the selection of antidiabetic therapy? *Int J Clin Pract.* 2010;64(6):791-801.
62. Ogawa S, Ishiki M, Nako K, Okamura M, Senda M, Mori T, Ito S. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223(2):133-5.
63. Derosa G, Ragonesi PD, Fogari E, et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012 Sep 11.
64. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, Wilhelm K, Malone J, Porter LE; 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(9739):431-9.

65. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007;30(4):890-5.

66. Tanaka T, Nangaku M, Nishiyama A. The role of incretins in salt-sensitive hypertension: the potential use of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(5):476-81.

67. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. [cited 2011 May 30]. Disponibile all'indirizzo web:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/09/WC500096996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf).

68. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356 (24): 2457-71.

69. Rao AD et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1672-8.

70. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*. 2005;54(1):146-51.

71. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(2):109-16.

72. 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.

73. Schweizer A et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(6):485-94.

74. Johansen OE et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:3.

75. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.

N Engl J Med. 2013 Sep 2. [Epub ahead of print].

76. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2013 Sep 2. [Epub ahead of print].

77. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344:e1369.

78. White WB, MD, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, Heller S, Mehta C, Nissen SE. EXamination of CARdiovascular OutcoMes with AlogliptIN versus Standard of CarE in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): A cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. Am Heart J. 2011;162:620-626.e1.

79. Ansorge S, Bank U, Heimburg A et al. Recent insights into the role of dipeptidyl aminopeptidase IV (DPIV) and aminopeptidase N (APN) families in immune functions. Clin Chem Lab Med. 2009; 47: 253-61.

80. Thompson MA, Ohnuma K, Abe M et al. CD26/dipeptidyl peptidase IV as a novel therapeutic target for cancer and immune disorders. Mini Rev Med Chem. 2007; 7: 253-73.

81. Mikhail N. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. Curr Drug Saf. 2011;6(5):304-9.

82. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2013;15(2):112-20.

83. Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(12):6874-9.

84. Hühn J, Ehrlich S, Fleischer B, et al. Molecular analysis of CD26-mediated signal transduction in T cells. Immunol Lett. 2000; 72(2):127-32.

85. Boonacker EP, Wierenga EA, Smits HH, et al. CD26/DPPIV signal transduction function, but not proteolytic activity, is directly related to its expression level on human Th1 and Th2 cell lines as detected with living cell cytochemistry. J Histochem Cytochem. 2002;50(9):1169-77.

86. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes*. 2005; 54(10):2988-94.
87. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2010;30(5):463-84.
88. Willemen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase. *Diabetes Care*. 2011;34(2):369-74.
89. Engel SS, Round E, Golm GT, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther*. 2013;4(1):119-45.
90. Italian Medicines Agency (AIFA). Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori (25/01/2011). Disponibile al sito: <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/incretine.pdf>. Ultimo accesso il 15 maggio 2012.
91. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32(5):834–838.
92. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: A population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;25:1-6.
93. Macconell L, Brown C, Gurney K, et al. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:29-41.
94. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010; 33(11):2349-54.
95. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):1019-27.
96. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2011;27 Suppl 3:57-64.

97. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes (14/03/2013). Disponibile all'indirizzo web: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>.
98. European Medicines Agency (EMA). Press release: Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded [26/08/2013]. Disponibile all'indirizzo web: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146619.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf).
99. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care*. 2010; 33(2): 428-33.
100. Stanley Schwartz, Ralph A. DeFronzo. Is Incretin-Based Therapy Ready for the Care of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes?: The time has come for GLP-1 receptor agonists!. *Diabetes Care* July 2013;36:2107-2111.
101. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EAM. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* July 2013 36:2118-2125.
102. Cefalu WT, Rosenstock J, Henry RR, Riddle M. Signals and Noise in Drug Safety Analyses: The incretin therapy debate provides the rationale for revamping epidemiologic pharmacovigilance. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1804-6.
103. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150-6.
104. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*. 2010;86(1):44-57.
105. Signorovitch JE, Wu EQ, Swallow E, Kantor E, Fan L, Gruenberger JB. Comparative efficacy of vildagliptin and sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Clin Drug Investig*. 2011;31(9):665-74.
106. Gross JL, Rogers J, Polhamus D, Gillespie W, Friedrich C, Gong Y, Monz BU, Patel S, Staab A, Retlich S. A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open*. 2013;3(3).
107. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with

metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(7):540-9.

108. [No authors listed] Linagliptin. Avoid gliptins! *Prescrire Int.* 2013;22(135):36-7.

## 5. Tabelle

**Tabella 1. Specialità medicinali, contenenti agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori della DPP-4, autorizzate dall’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).**

Agonisti del recettore del GLP-1	Data di prima autorizzazione	Specialità medicinale
<b>Ormoni naturali simil-GLP-1</b>		
Exenatide	20/11/2006	Byetta®
Exenatide a rilascio prolungato	17/06/2011	Bydureon® *
Lixisenatide	01/02/2013	Lyxumia®
<b>Analoghi sintetici del GLP-1</b>		
Liraglutide	30/06/2009	Victoza®
Inibitore della DPP-4	Data di prima autorizzazione	Specialità medicinale §
Sitagliptin	21/03/2007	Januvia® °°
Sitagliptin + metformina	16/07/2008	Efficib® °°°
Vildagliptin	26/09/2007	Galvus® °°°°
Vildagliptin + metformina	14/11/2007	Eucreas® °°°°°
Saxagliptin	01/10/2009	Onglyza®
Saxagliptin+metformina	24/11/2011	Komboglyze®
Linagliptin	24/08/2011	Trajenta® *
Linagliptin+metformina	20/07/2012	Jentaduetto®

Fonte dei dati: EMA 2013. Sezione “European public assessment reports (EPAR)”.

\* non disponibile in Italia

§ Sono state successivamente approvate altre specialità: °°Xelevia®, Tesavel® e Ristaben®; °°°Janumet®, Velmetia® e Ristfor®; °°°°Jalra® e Xiliarx®; °°°°°Icandra® e Zomarist®.

**Tabella 2. Associazioni di farmaci incretinici con altri antidiabetici, autorizzate dall’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).**

Farmaci incretinici	Associazioni					
	Metformina (Met)	Sulfanilurea (SU)	Tiazolidinedione (TDZ)	Met+SU	Met+TDZ	Insulina
Exenatide	X	X	X	X	X	X
Liraglutide	X	X		X	X	
Lixisenatide	X	X	X			X
Sitagliptin	X	X	X	X	X	X
Vildagliptin	X	X	X	X		X
Saxagliptin	X	X	X	X		X
Linagliptin	X			X		X



**Tabella 3. Agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori della DPP-4: principali differenze.**

Proprietà/azioni	Agonisti del recettore del GLP-1	Inibitori della DPP-4
<b>Via di somministrazione</b>	Parenterale (sc)	Orale
<b>Livelli di GLP-1</b>	Farmacologici (> 5x)	Fisiologici (2-3x)
<b>Durata d'azione</b>	Breve	Lunga
<b>Selettività d'azione</b>	Target unico (recettore del GLP-1)	Target multipli (GLP-2, NPY, SP ed altri)
<b>Secrezione insulinica</b>	Stimolata	Stimolata
<b>Secrezione del glucagone</b>	Inibita	Inibita
<b>Svuotamento gastrico</b>	Inibito	Nessuno/Scarso
<b>Peso corporeo</b>	Diminuito	Neutrale
<b>Appetito</b>	Ridotto	Raramente influenzato
<b>Ipoglicemia</b>	Si, se in associazione alle SU	No

SU = sulfaniluree.

Dati estrapolati dalla referenza 17,46.

**Tabella 4. Principali caratteristiche farmacocinetiche degli inibitori della DPP-4 disponibili sul mercato europeo.**

Parametri farmacocineticici	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Biodisponibilità orale (%)	87	85	75	70	30
Volume di distribuzione (L)	198	71	151	300	368-918
Legame proteine plasmatiche (%)	38	9.3	<10	20	70
Emivita (T <sub>1/2</sub> ) (h)	8-14	2-3	2.2-3.8	12.4-21.4	120-184
Escrezione epatica (%)	13	4.5	22	13	85
Escrezione renale (%)	87	85	75	76	5
Farmaco escreto immodificato (%)	79	23	24	95	~ 90
Substrato CYP3A4/5	scarso	no	si	no	no
Interazioni farmacologiche	Non note	Non note	Indut./inib. CYP3A4/5	Non note	Non note

Dati estrapolati dalle referenze: 20,46-49,52.