

INCRETINE E RISCHIO DI PANCREATITE ACUTA

I farmaci del sistema "incretinico" si sono sviluppati sulla base della dimostrazione che dopo ingestione di carboidrati a livello intestinale viene prodotto il GLP-1 (*glucagon like peptide 1*) che:

- stimola la produzione di insulina da parte della β cellula,
- riduce la produzione di glucagone da parte dell' α cellula,
- rallenta lo svuotamento gastrico, modula la sensazione di sazietà e di appetito, a favore della prima e probabilmente "protegge" la cellula β .

I farmaci del sistema incretinico si distinguono in:

- agonisti del recettore del GLP-1 (exenatide \rightarrow *short-acting*, liraglutide \rightarrow *long-acting*)
- inibitori della DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin).

È auspicabile un loro utilizzo precoce, spesso in aggiunta alla metformina. Alcune linee guida (per es. AACE) sul trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) ne prevedono un uso in prima battuta, accanto al cambiamento dello stile di vita. Il loro successo è legato alla discreta tollerabilità, alla buona riduzione di Hb glicata (- 0.8/-1%), all'azione sulla perdita di peso positiva (agonisti GLP-1 R) o comunque neutrale (DPP-4 I), alla riduzione delle ipoglicemie e alla possibilità di uso nell'insufficienza renale anche di grado severo (specie DPP-4 I).

Per quanto riguarda la **safety**, i risultati non sono del tutto soddisfacenti in senso cardiovascolare, o per lo meno sono ancora interlocutori (studio SAVOR Timi \rightarrow saxagliptin; EXAMINE \rightarrow alogliptin). Inoltre, sono stati accusati di aumentare il rischio di pancreatite acuta (e non solo). Elashoff M. e coll. hanno dimostrato, basandosi sull'esame di un numero limitato di campioni di tessuto pancreatico provenienti da soggetti, diabetici e non, deceduti per cause diverse dal diabete, che l'uso di sitagliptin ed exenatide aumentava di 6 volte (vs altre terapie ipoglicemizzanti) il rischio di pancreatite acuta e che il loro uso prolungato poteva accompagnarsi a rischio di sviluppare cancro del pancreas. Gier B. e coll. hanno mostrato che l'attivazione cronica nel ratto del recettore del GLP-1 da parte di exendin-4 (da cui deriva exenatide) accelerava la formazione di lesioni displasiche e pancreatite cronica. L'AIFA (Agenzia Italiana del farmaco) nel febbraio 2013 ha segnalato 11 casi di pancreatite acuta nel primo semestre 2012 (5 con agonisti GLP-1 e 6 con inibitori DPP-4).

L'EMA (*European Medicines Agency*) nel luglio u.s. ha pubblicato un documento in cui veniva ribadito "*no new concerns for GLP-1 therapies identified on the basis of available evidence*", sia per quanto riguarda il rischio pancreatite che il tumore pancreatico, pur consigliando stretta sorveglianza su possibili effetti collaterali a carico del pancreas. Inoltre, non consigliava la sospensione del farmaco in utilizzo e sottolineava che nella primavera del 2014 sono attesi i dati preliminari di due importanti studi indipendenti.

La recente pubblicazione di Giorda C.B. e coll. ha confermato quanto espresso dal documento EMA. Gli Autori hanno identificato nell'ambito di una popolazione non selezionata di pazienti europei (database Regione Piemonte) di circa 300.000 persone trattate con farmaci per DMT2, 1003 casi (età > 41 anni) ricoverati per pancreatite acuta nel periodo 2008-2012 e 4012 controlli, quindi hanno paragonato i tempi di esposizione alle incretine nei casi e nei controlli. Dopo aggiustamento per le variabili disponibili, **l'uso delle incretine nei 6 mesi precedenti il ricovero in ospedale non era associato ad aumentato rischio di pancreatite acuta.**

In conclusione, in attesa di nuovi studi, l'utilizzo dei farmaci della famiglia delle incretine appare sicuro per quanto riguarda il rischio di pancreatite e cancro del pancreas. Prima di iniziare la terapia, è **comunque indispensabile un'accurata anamnesi in senso "pancreatico"** (es pancreopatia, etilismo, grave ipertrigliceridemia).

Bibliografia

1. 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](#).
2. EMA. Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded. No new concerns for GLP-1 therapies identified on the basis of available evidence. [EMA/463027/2013](#).
3. Giorda CB, Picariello R, Nada E, et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2013, DOI 10.1016/S2213-8587\(13\)70147-5](#).
4. Commissione Farmaci AME. Precisazione AIFA su incretine. *AME Farmaci* [n 19/2013](#).
5. Castello R. Ingiustificate secondo EMA le preoccupazioni su incretino-mimetici. *AME breaking news* [n 18/2013](#).