



# Agonisti del recettore del GLP1 e infiammazione: non solo compenso glicemico

Gabriele Costanzo<sup>1</sup> · Francesco Frasca<sup>1</sup>

Accettato: 7 febbraio 2022 / Pubblicato online: 16 maggio 2022  
© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

## Sommario

I farmaci agonisti del recettore del *Glucagon-like peptide 1* (GLP1) sono ormai da diversi anni protagonisti nella gestione terapeutica del paziente affetto da diabete mellito tipo 2. Oltre alla significativa efficacia sull'omeostasi glicemica, alcuni membri di questa categoria di farmaci trovano inoltre indicazione nel trattamento dell'obesità. Ultimamente, le evidenze in letteratura hanno infine suggerito un ruolo protettivo sulla salute cardiovascolare, tanto che le più recenti linee guida italiane e internazionali promuovono il loro impiego nei soggetti diabetici ad alto rischio. Il possibile ruolo dei farmaci agonisti del GLP1R (GLP1RAs) sui meccanismi alla base dell'infiammazione cronica e la pressoché ubiquitaria distribuzione dei recettori per il GLP1 potrebbero, in realtà, spiegare l'enorme versatilità di questi farmaci.

**Parole chiave** GLP1 · DM tipo 2 · GLP1RAs

## Introduzione

Il *Glucagon-like peptide-1* (GLP1) è un ormone prodotto principalmente dalle cellule L intestinali, la maggior parte delle quali distribuite nel tratto distale dell'intestino tenue. Insieme al *Gastric Inhibitory Peptide* (GIP), è uno dei principali mediatori del cosiddetto *effetto incretinico* ed è responsabile, pertanto, della secrezione insulinica in risposta all'ingestione di nutrienti [1]. Nello specifico, attraverso il legame con il suo recettore (GLP1R), il GLP1 stimola la secrezione di insulina e inibisce quella di glucagone e promuove, inoltre, la proliferazione e la differenziazione delle beta-cellule pancreatiche inibendone i processi di apoptosi. Esso è inoltre coinvolto nel determinare senso di sazietà e nel rallentare lo svuotamento gastrico [2].

In considerazione del loro ruolo sull'omeostasi glicemica, dei benefici in termini di riduzione del peso corporeo e degli ormai noti effetti protettivi sulla salute cardiovascolare a fronte di effetti collaterali generalmente ben tollerati, l'impiego di farmaci agonisti del GLP1R (GLP1RAs) ha sicuramente rivoluzionato l'approccio terapeutico del pazien-

te affetto da diabete mellito tipo 2 (DMT2) [3]. Gli standard di cura americani e italiani inseriscono questa categoria di farmaci come seconda linea in aggiunta alla terapia con metformina, specialmente nei pazienti con noto rischio cardiovascolare su base aterosclerotica [4, 5]. L'uso di liraglutide è inoltre approvato in Italia nel trattamento dell'obesità e, più recentemente, anche semaglutide ha dimostrato una significativa efficacia sulla riduzione del peso corporeo nei soggetti obesi non diabetici (Tabella 1) [6].

Il GLP1R appartiene alla famiglia dei recettori accoppiati a proteina G e a livello pancreatico, nello specifico, la sua interazione con il GLP1 determina l'attivazione della via cAMP/PKA [7].

Considerando l'ubiquitaria espressione del GLP1R, è facile supporre come questo ormone intestinale possa in realtà determinare effetti che vanno ben oltre il controllo glicemico [8]. Nello specifico, è stato ipotizzato un possibile ruolo anti-infiammatorio di GLP1 attraverso meccanismi quali la down-regolazione di citochine coinvolte nei processi di flogosi come *interleuchina 1* (IL-1), *interleuchina 6* (IL-6) e *tumor necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ ) e l'inibizione dei processi di infiltrazione delle cellule infiammatorie nei tessuti [9–11]. Tali fenomeni sembrerebbero essere direttamente mediati dall'attivazione del GLP1R e non sarebbero secondari al solo miglioramento del compenso glicemico nei pazienti trattati (Fig. 1). Considerando che l'insulino-resistenza è, di per sé, una condizione associata a infiammazione cronica, l'effetto anti-infiammatorio potrebbe spiegare

---

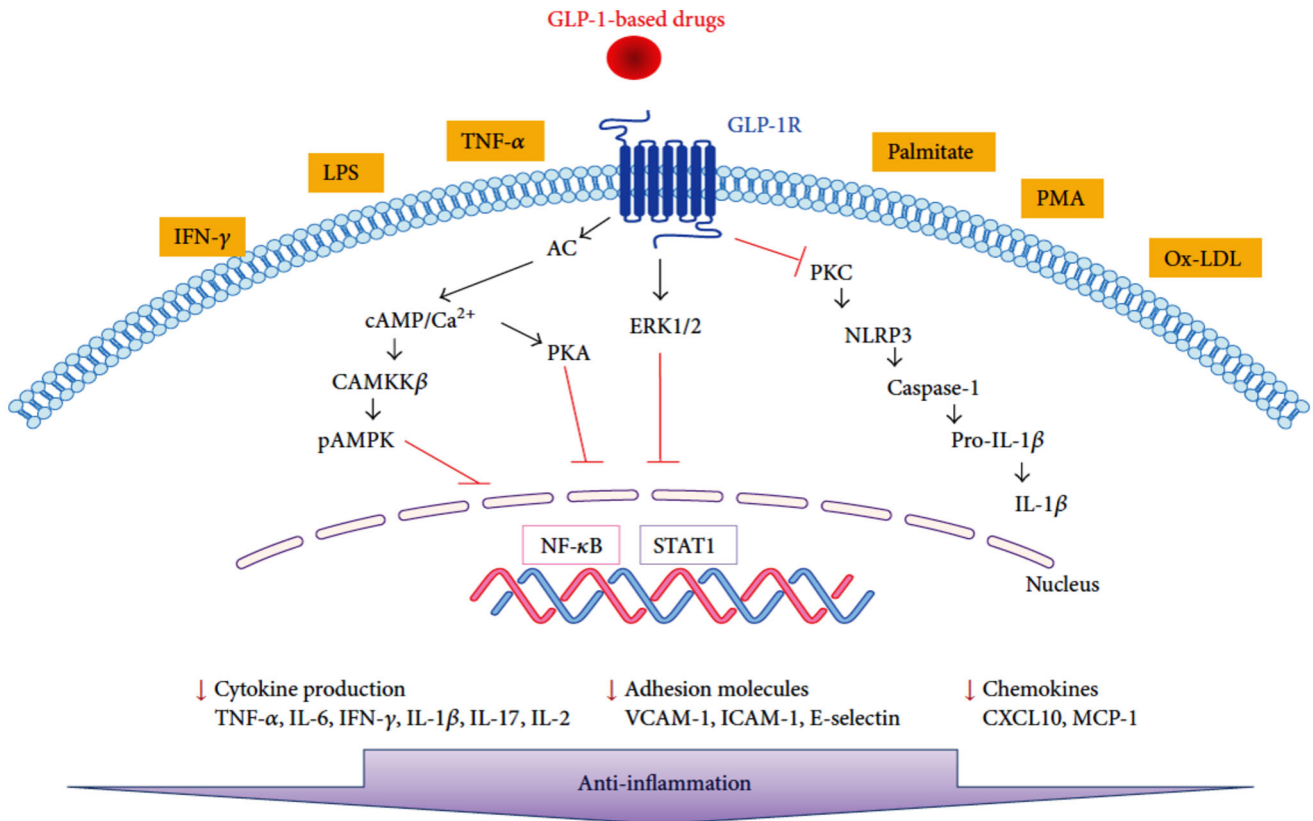
Proposto da Francesco Frasca.

✉ F. Frasca  
f.frasca@unict.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania, Italia

**Tabella 1** Farmaci agonisti del GLP1R (GLP1Ras) prescrivibili in Italia

Molecola	Nome commerciale	Somministrazione
Lixisenatide	Lyxumia® (Sanofi)	Sottocutanea, giornaliera
Exenatide	Byetta® (AstraZeneca)	Sottocutanea, BID
Exenatide LAR	Bydureon® (AstraZeneca)	Sottocutanea, settimanale
Dulaglutide	Trulicity® (Lilly)	Sottocutanea, settimanale
Liraglutide	Victoza® (NovoNordisk)	Sottocutanea, giornaliera
Semaglutide	Saxenda® (NovoNordisk)	Sottocutanea, giornaliera
	Ozempic® (NovoNordisk)	Sottocutanea, settimanale
	Rybelsus® (NovoNordisk)	Orale, giornaliera



**Fig. 1** Il legame con il GLP1R da parte del GLP1 endogeno o dei GLP1RAs determina l’inibizione della *protein-kinasi C* (PKC) o del fattore nucleare NF-κB e la conseguente espressione di citochine in-

fiammatorie, molecole di adesione e chemochine. L’attivazione della via cAMP/PKA è inoltre responsabile degli effetti anti-infiammatori sui fenomeni di adesione leucocitaria (da [43])

ulteriormente la notevole efficacia di questa classe di farmaci in termini di compenso glico-metabolico e protezione cardiovascolare [12, 13].

Lo scopo di questa rassegna è quello di raccogliere le evidenze ad oggi presenti in letteratura e mostrare i possibili impieghi “anti-infiammatori” dei GLP1RAs.

### GLP1 e sistema cardiovascolare

All’interno del sistema cardiovascolare, il GLP1R è distribuito non solo a livello dei cardiomiociti e delle cellule en-

doteliali, ma anche nel sistema nervoso autonomo. I meccanismi attraverso cui il GLP1 garantirebbe una maggiore protezione verso gli eventi cardiovascolari non sono ancora oggi del tutto chiari, ma comprenderebbero la riduzione del danno post-ischemico, la regolazione della sintesi lipidica e il miglioramento della disfunzione endoteliale e dell’ispessimento medio-intimale [14]. Riducendo la produzione di citochine infiammatorie e di specie reattive dell’ossigeno (ROS), i GLP1RAs potrebbero mitigare la produzione di molecole di adesione endoteliale, ridurre la formazione di placche aterosclerotiche e inibire la formazione delle

*foam cells* coinvolte nel processo di aterogenesi [15–17]. Gli effetti protettivi del GLP1 si rifletterebbero anche attraverso un'augmentata produzione di peptide natriuretico atriale (ANP) e ossido nitrico (NO), determinando una riduzione dei livelli pressori arteriosi [18, 19]. Il relativo aumento della frequenza cardiaca indotto dai GLP1RAs, menzionato in diversi lavori in letteratura, non sembra invece avere delle significative ripercussioni cliniche nei soggetti in trattamento [20].

## GLP1 e sistema nervoso

È noto che le malattie neurodegenerative si associano a processi di neuroinfiammazione cronica e studi epidemiologici hanno riconosciuto una correlazione tra DMT2 e malattia di Alzheimer [21]. Il GLP1 è prodotto anche da parte delle cellule della glia e, anche in questo contesto, eserciterebbe un ruolo anti-infiammatorio, favorendo la sopravvivenza cellulare e inibendo la fosforilazione delle proteine tau e l'accumulo di placche amiloidi [22, 23]. Considerando che alcune delle molecole appartenenti a questa classe di farmaci, quali lixisenatide e liraglutide, riescono a superare la barriera ematoencefalica [24], alcuni lavori hanno ipotizzato con entusiasmo un possibile ruolo dei GLP1RAs nel trattamento di patologie neurodegenerative quali malattia di Alzheimer [25, 26] e malattia di Parkinson [27]. Gli effetti neuroprotettivi dei GLP1RAs potrebbero inoltre ridurre i danni correlati ai fenomeni ischemici nei pazienti con episodi di stroke [28, 29].

## GLP1 e NAFLD

La *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) è una condizione strettamente legata all'insulino-resistenza e, in generale, alla sindrome metabolica. Circa il 10–25% dei pazienti affetti da NAFLD può sviluppare steatoepatite non alcolica (*Non-Alcoholic SteatoHepatitis*, NASH) e, quest'ultima, può evolvere a sua volta in cirrosi epatica e/o carcinoma epatico [30]. L'impiego dei GLP1RAs può mitigare i fenomeni di lipotossicità e di conseguenza l'accumulo di lipidi in sede epatica, il danno cellulare, l'infiammazione e la fibrosi [31, 32].

## GLP1 e cancro

I dati oggi presenti in letteratura sembrerebbero suggerire un ruolo protettivo del GLP1 anche nei processi di carcinogenesi. Attraverso l'inibizione di vie quali PI3K/AKT/mTOR, i GLP1RAs eserciterebbero un'attività anti-proliferativa e pro-apoptica, inibendo i fenomeni di migrazione, invasione e crescita tumorale, soprattutto nelle neoplasie ovarica, mammaria, prostatica e pancreatiche [33–35].

## GLP1 e malattie infiammatorie croniche intestinali

Il possibile impatto della terapia con GLP1RAs sulle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) è ancora oggetto di discussione. Alcuni studi hanno dimostrato l'effetto anti-infiammatorio degli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4i) [36], e ciò permetterebbe di supportare un possibile beneficio anche con i GLP1RAs. Un recente lavoro ha invece suggerito che l'impiego di una terapia incretinica nei pazienti affetti da DMT2 e MICI possa ridurre la necessità del paziente di ricorrere a ospedalizzazione o terapia corticosteroidica orale [37].

## GLP1 e psoriasi

L'infiammazione cronica sembra essere la principale causa della correlazione tra DMT2 e psoriasi e i pazienti che manifestano entrambe le condizioni presentano un rischio cardiovascolare più elevato [38]. L'impiego dei GLP1RAs liraglutide e semaglutide ha dimostrato risultati promettenti nel trattamento delle placche psoriasiche nei pazienti affetti da DMT2 [39, 40].

## GLP1 e asma bronchiale

Attraverso l'attivazione del GLP1R, l'impiego di una terapia incretinica potrebbe ridurre l'infiammazione cronica delle vie aeree che caratterizza l'asma bronchiale [41]. L'attivazione di cAMP indotto dal GLP1, inoltre, è lo stesso meccanismo attraverso il quale i farmaci  $\beta$ 2-adrenergici, la prostaglandina E2 e gli inibitori delle fosfodiesterasi determinano il rilascio della muscolatura liscia. L'impiego di tali farmaci potrebbe quindi contribuire alla riduzione del quadro ostruttivo [42].

## Conclusioni

L'avvento dei GLP1RAs ha rivoluzionato la pratica clinica in diabetologia e ha permesso di "riscoprire" il ruolo dell'infiammazione cronica nel paziente con insulino-resistenza/sindrome metabolica. Oltre ai noti effetti sull'omeostasi glicemica e sulla sensazione di sazietà, l'ottima risposta in termini di compenso glico-metabolico è sicuramente da attribuire all'attività anti-infiammatoria che questa classe di farmaci esercita a livello sistemico. Non è impensabile che, in un futuro non troppo remoto, tali molecole possano essere considerate nel trattamento di condizioni per le quali oggi non vi è ancora indicazione. Considerando,

inoltre, che il paziente affetto da DMT2 spesso presenta numerose comorbidità strettamente correlate all'infiammazione cronica, l'impiego dei GLP1RAs dovrebbe essere considerato già in una fase precoce della malattia, in modo da prevenire, o quantomeno rallentare, l'insorgenza di complicanze croniche che impattano notevolmente sulla qualità di vita della persona e sulle spese economiche sanitarie.

L'endocrinologo trova oggi l'opportunità, attraverso l'impiego di una singola classe di farmaci, di poter gestire il paziente diabetico in maniera completa e precoce, sfruttando la notevole efficacia della terapia incretinica sul compenso glicemico e trattando contestualmente obesità, NAFLD, aterosclerosi e tutte le altre condizioni infiammatorie che spesso accompagnano la sindrome metabolica.

**Informazioni Supplementari** La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01064-x>.

**Funding Note** Open access funding provided by Università degli Studi di Catania within the CRUI-CARE Agreement.

## Dichiarazioni etiche

**Conflitto di interesse** Gli autori Gabriele Costanzo e Francesco Frasca dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

- Kjems LL, Holst JJ, Vølund A, Madsbad S (2003) The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 52(2):380–386
- Lee Y-S, Hee-Sook J (2014) Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* 63(1):9–19
- Meier JJ (2012) GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 8(12):728–742
- American Diabetes Association (2021) 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 44(Suppl 1):S111–S124
- Medici A Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID) – Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>. Accessed on 27 Apr 2018
- Wilding JP, Batterham RL, Calanna S et al (2021) Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 384(11):989
- Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ (1999) Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 140(11):5356–5363
- de Graaf C, Donnelly D, Wootten D et al (2016) Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: a long March to therapeutic successes. *Pharmacol Rev* 68(4):954–1013
- Iwai T, Ito S, Tanimitsu K et al (2006) Glucagon-like peptide-1 inhibits LPS-induced IL-1beta production in cultured rat astrocytes. *Neurosci Res* 55(4):352–360
- Blandino-Rosano M, Perez-Arana G, Mellado-Gil JM et al (2008) Anti-proliferative effect of pro-inflammatory cytokines in cultured beta cells is associated with extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway inhibition: protective role of glucagon-like peptide-1. *J Mol Endocrinol* 41(1):35–44
- Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW (2009) A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol* 201(1):59–66
- Lee Y-S, Park M-S, Choung J-S et al (2012) Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes. *Diabetologia* 55(9):2456–2468
- Wellen KE, Hotamisligil GS (2005) Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 115(5):1111–1119
- Sharma A, Verma S (2020) Mechanisms by which glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 44(1):93–102
- Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J (2018) The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> and LDLR<sup>-/-</sup> mice by a mechanism that includes inflammatory pathways. *J Am Coll Cardiol* 3(6):844–857
- Rizzo M, Nikolic D, Patti AM et al (2018) GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1864(9 Pt B):2814–2821
- Yue W, Li Y, Ou D, Yang Q (2019) The GLP-1 receptor agonist liraglutide protects against oxidized LDL-induced endothelial inflammation and dysfunction via KLF2. *IUBMB Life* 71(9):1347–1354
- Wang B, Zhong J, Lin H et al (2013) Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 15(8):737–749
- Ding L, Zhang J (2012) Glucagon-like peptide-1 activates endothelial nitric oxide synthase in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Pharmacol Sin* 33(1):75–81
- Heuvelman VD Van Raalte DH, Smits MM (2020) Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res* 116(5):916–930
- Schrijvers EM, Witteman JC, Sijbrands EJ et al (2010) Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 75(22):1982–1987

22. Kappe C, Tracy LM, Patrone C et al (2012) GLP-1 secretion by microglial cells and decreased CNS expression in obesity. *J Neuroinflamm* 9:276
23. Zhou M, Chen S, Peng P et al (2019) Dulaglutide ameliorates STZ induced AD-like impairment of learning and memory ability by modulating hyperphosphorylation of tau and NFs through GSK3 $\beta$ . *Biochem Biophys Res Commun* 511(1):154–160
24. Hunter K, Hölscher C (2012) Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci* 13:33
25. McClean PL, Hölscher C (2014) Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 76(Pt A):57–67
26. Chang Y-F, Zhang D, Hu W-M et al (2020) Semaglutide-mediated protection against A $\beta$  correlated with enhancement of autophagy and inhibition of apoptosis. *J Clin Neurosci* 81:234–239
27. Victorino DB, Nejm M, Guimarães-Marques M et al (2021) Repurposing GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease: current evidence and future opportunities. *Pharmaceut Med* 35(1):11–19
28. Sato K, Kameda M, Yasuhara T et al (2013) Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. *Int J Mol Sci* 14(11):21513–21524
29. Zhu H, Zhang Y, Shi Z et al (2016) The neuroprotection of liraglutide against ischaemia-induced apoptosis through the activation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. *Sci Rep* 6:26859
30. Sanyal AJ (2019) Past, present and future perspectives in non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16(6):377–386
31. Armstrong MJ, Gaunt P, Aitha GP et al (2016) Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 387(10019):679–690
32. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al (2021) A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 384(12):1113–1124
33. Iwaya C, Nomiyama T, Komatsu S et al (2017) Exendin-4, a glucagonlike peptide-1 receptor agonist, attenuates breast cancer growth by inhibiting NF- $\kappa$ B activation. *Endocrinology* 158(12):4218–4232
34. Eftekhari S, Montazeri H, Tarighi P (2020) Synergistic anti-tumor effects of Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, along with Docetaxel on LNCaP prostate cancer cell line. *Eur J Pharmacol* 878:173102
35. Zhao H et al (2014) Activation of glucagon-like peptide-1 receptor inhibits growth and promotes apoptosis of human pancreatic cancer cells in a cAMP-dependent manner. *Am J Physiol: Endocrinol Metab* 306(12):E1431–1441
36. Abrahami D, Douros A, Yin H et al (2018) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 360:k872
37. Villumsen M, Blicher Schelde A, Jimenez-Solem E et al (2021) GLP-1 based therapies and disease course of inflammatory bowel disease. *EClinicalMedicine* 37:100979
38. Ryan C, Kirby B (2015) Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin* 33(1):41–55
39. Chang G, Chen B, Zhan L (2021) Efficacy of GLP-1rA, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. *J Dermatolog Treat*, 1–10
40. Costanzo G, Curatolo S, Busà B et al (2021) Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021:21-0007
41. Zhu T, Wu X-L, Zhang W, Xiao M (2015) Glucagon like peptide-1 (GLP-1) modulates OVA-induced airway inflammation and mucus secretion involving a protein kinase A (PKA)-dependent nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway in mice. *Int J Mol Sci* 16(9):20195–20211
42. Billington CK, Ojo OO, Penn RB, Ito S (2013) cAMP regulation of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther* 26(1):112–120
43. Lee Y-S, Jun H-S (2016) Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediat Inflamm* 2016:3094642

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.