

Congresso Regionale SID-AMD Umbria 2022
CENT'ANNI DI DIABETOLOGIA:
UNA SCIENZA IN CONTINUA EVOLUZIONE



I GLP-1RAs: potenziali candidati per un ruolo di neuroprotezione?

Dr.ssa Livia M. R. Marcon,
Specializzanda in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Università degli Studi di Perugia

La sottoscritta Dr.ssa Livia M. R. Marcon dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Sanofi
Eli-Lilly
MSD

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

GLP-1RAs e riduzione del rischio di stroke

	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)		Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Three-component MACE						
ELIXA	400/3034 (13%)	392/3034 (13%)		1.02 (0.89–1.17)		0.78
LEADER	608/4668 (13%)	694/4672 (15%)		0.87 (0.78–0.97)		0.015
SUSTAIN-6	108/1648 (7%)	146/1649 (9%)		0.74 (0.58–0.95)		0.016
EXSCEL	839/7356 (11%)	905/7396 (12%)		0.91 (0.83–1.00)		0.061
Harmony Outcomes	338/4731 (7%)	428/4732 (9%)		0.78 (0.68–0.90)		<0.0001
REWIND	594/4949 (12%)	663/4952 (13%)		0.88 (0.79–0.99)		0.026
PIONEER 6	61/1591 (4%)	76/1592 (5%)		0.79 (0.57–1.11)		0.17
Overall ($I^2=40.9\%$, $p=0.118$)	2948/27977 (11%)	3304/28027 (12%)		0.88 (0.82–0.94)	75 (50–151)	<0.0001

Riduzione del 12% del RR di MACE (HR 0.88, 95% CI 0.82–0.94; $p<0.0001$)

GLP-1RAs e riduzione del rischio di stroke

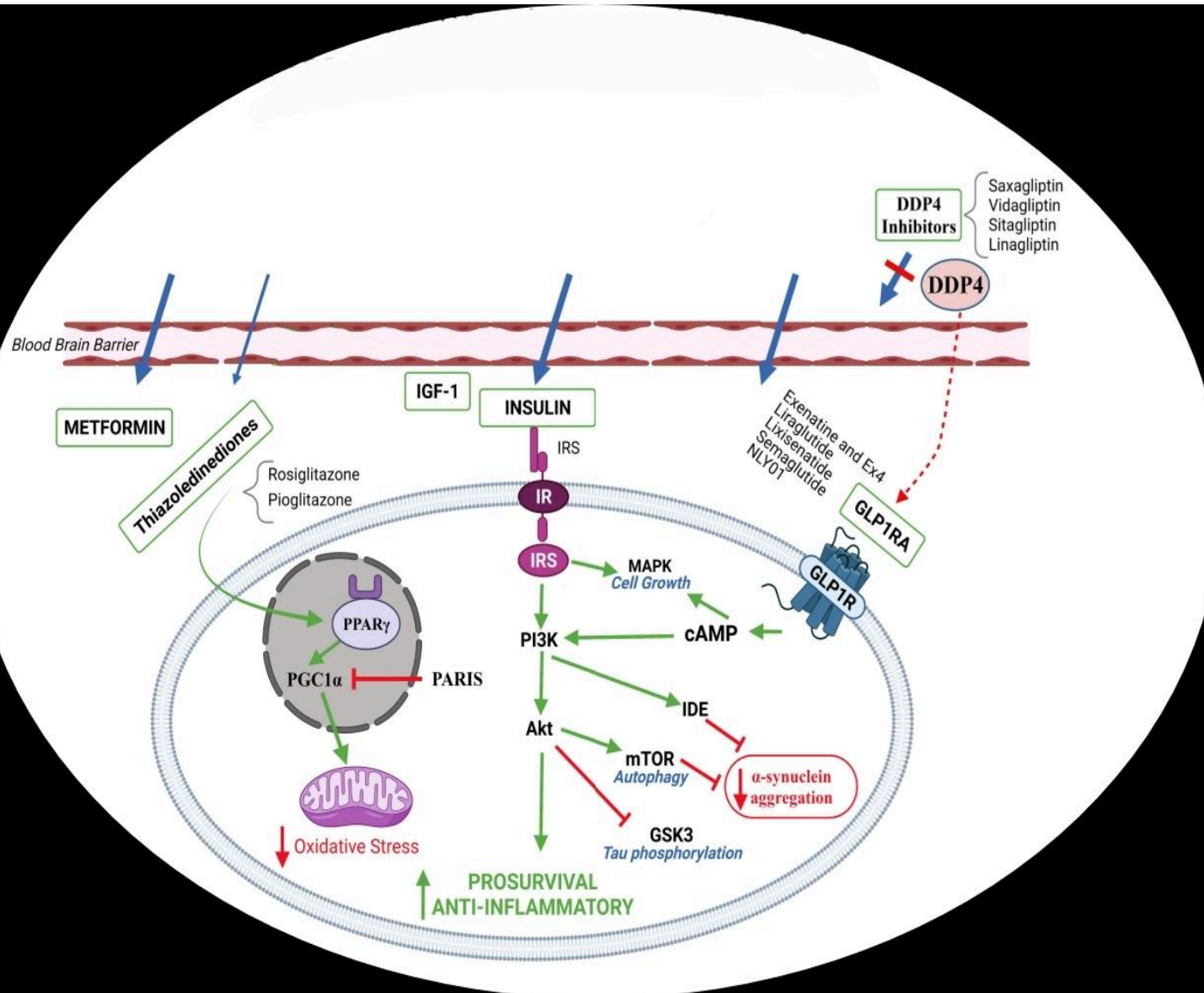
	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)		Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Three-component MACE						
ELIXA	400/3034 (13%)	392/3034 (13%)		1.02 (0.89–1.17)		0.78
LEADER	608/4668 (13%)	694/4672 (15%)		0.87 (0.78–0.97)		0.015
SUSTAIN-6	108/1648 (7%)	146/1649 (9%)		0.74 (0.58–0.95)		0.016
EXSCEL	839/7356 (11%)	905/7396 (12%)		0.91 (0.83–1.00)		0.061
Harmony Outcomes	338/4731 (7%)	428/4732 (9%)		0.78 (0.68–0.90)		<0.0001
REWIND	594/4949 (12%)	663/4952 (13%)		0.88 (0.79–0.99)		0.026
PIONEER 6	61/1591 (4%)	76/1592 (5%)		0.79 (0.57–1.11)		0.17
Overall ($I^2=40.9\%$, $p=0.118$)	2948/27977 (11%)	3304/28027 (12%)		0.88 (0.82–0.94)	75 (50–151)	<0.0001

Riduzione del 12% del RR di MACE (HR 0.88, 95% CI 0.82–0.94; $p<0.0001$)

Fatal or non-fatal stroke						
ELIXA	67/3034 (2%)	60/3034 (2%)		1.12 (0.79–1.58)		0.54
LEADER	173/4668 (4%)	199/4672 (4%)		0.86 (0.71–1.06)		0.16
SUSTAIN-6	30/1648 (2%)	46/1649 (3%)		0.65 (0.41–1.03)		0.066
EXSCEL	187/7356 (3%)	218/7396 (3%)		0.85 (0.70–1.03)		0.095
Harmony Outcomes	94/4731 (2%)	108/4732 (2%)		0.86 (0.66–1.14)		0.30
REWIND	158/4949 (3%)	205/4952 (4%)		0.76 (0.62–0.94)		0.01
PIONEER 6*	12/1591 (1%)	16/1592 (1%)		0.74 (0.35–1.57)		0.43
Overall ($I^2=0.0\%$, $p=0.557$)	721/27977 (3%)	852/28027 (3%)		0.84 (0.76–0.93)	209 (139–477)	<0.0001

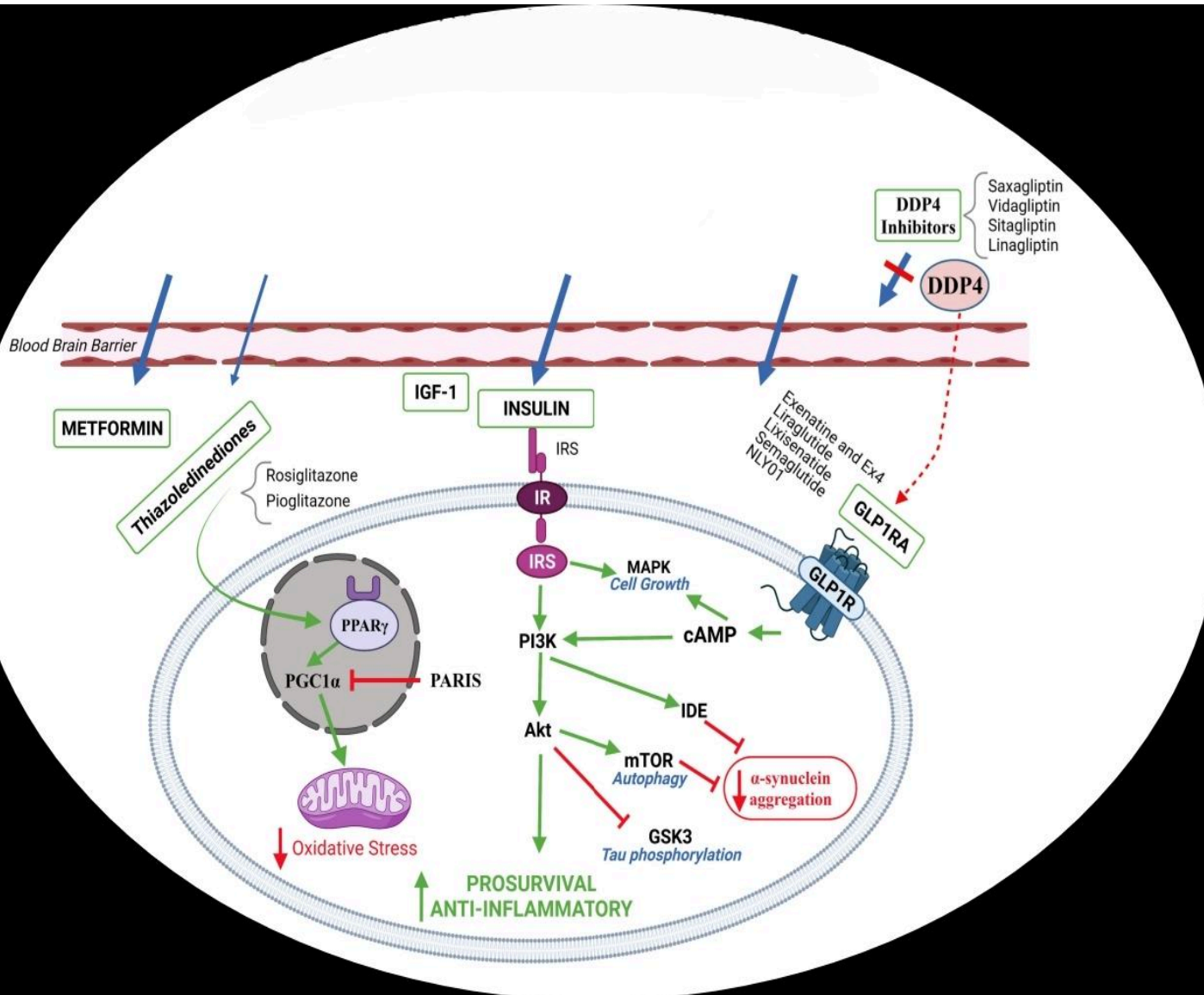
Riduzione del rischio di stroke fatale o non-fatale (HR 0.84, CI 0.76–0.93; $p<0.0001$)

Insulino-resistenza e Sistema Nervoso Centrale



L'insulina può attraversare la barriera emato-encefalica e regolare funzioni vitali per la sopravvivenza dei neuroni come la trasmissione dopaminergica, il mantenimento delle sinapsi e di vie coinvolte nell'apprendimento

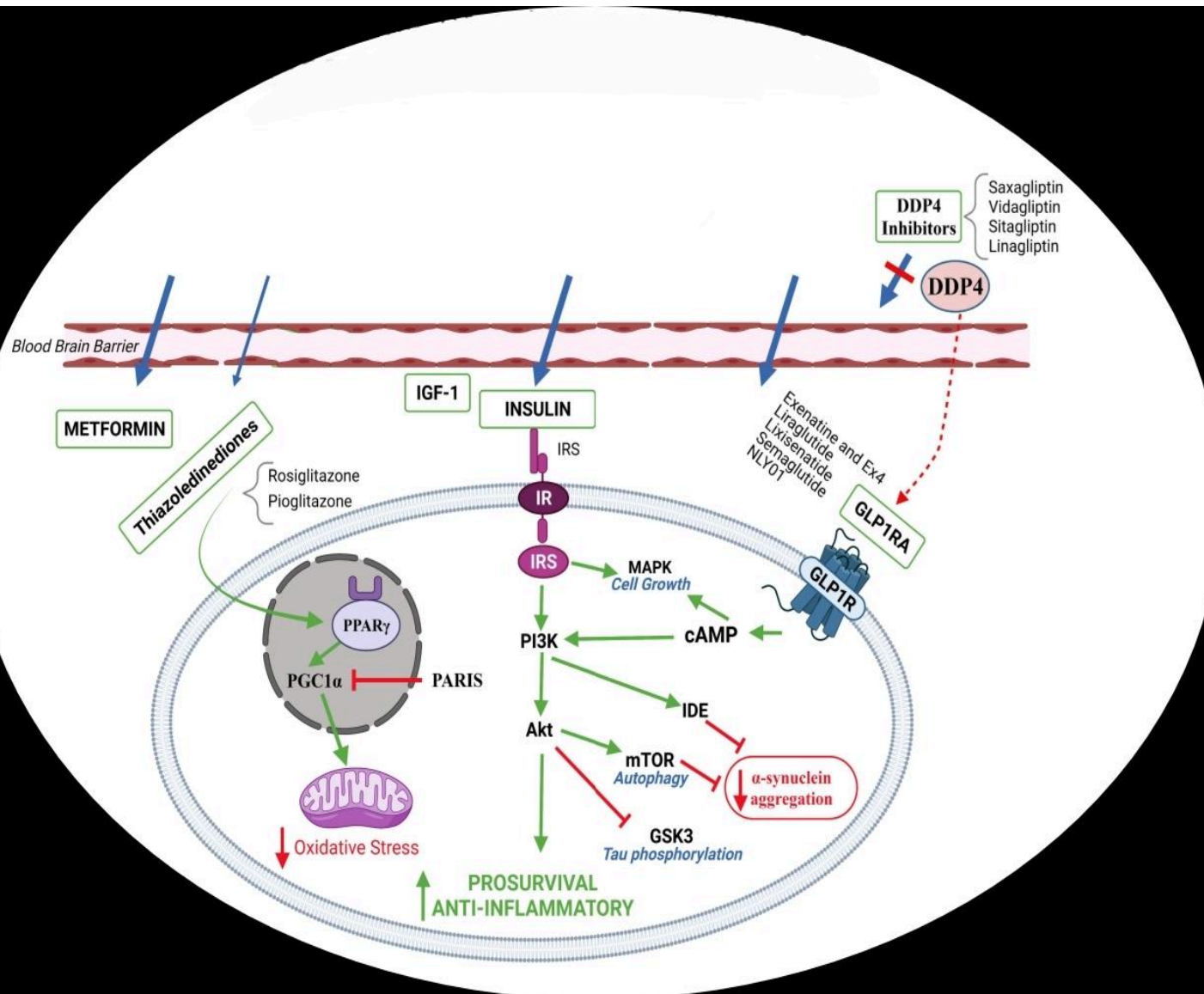
Insulino-resistenza e Sistema Nervoso Centrale



L'insulina può attraversare la barriera emato-encefalica e regolare funzioni vitali per la sopravvivenza dei neuroni come la trasmissione dopaminergica, il mantenimento delle sinapsi e di vie coinvolte nell'apprendimento

Iperglicemia e insulino-resistenza favoriscono la produzione di placche di A β , di grovigli di proteina tau e l'accumulo degli Advanced Glycation Endproducts

Insulino-resistenza e Sistema Nervoso Centrale



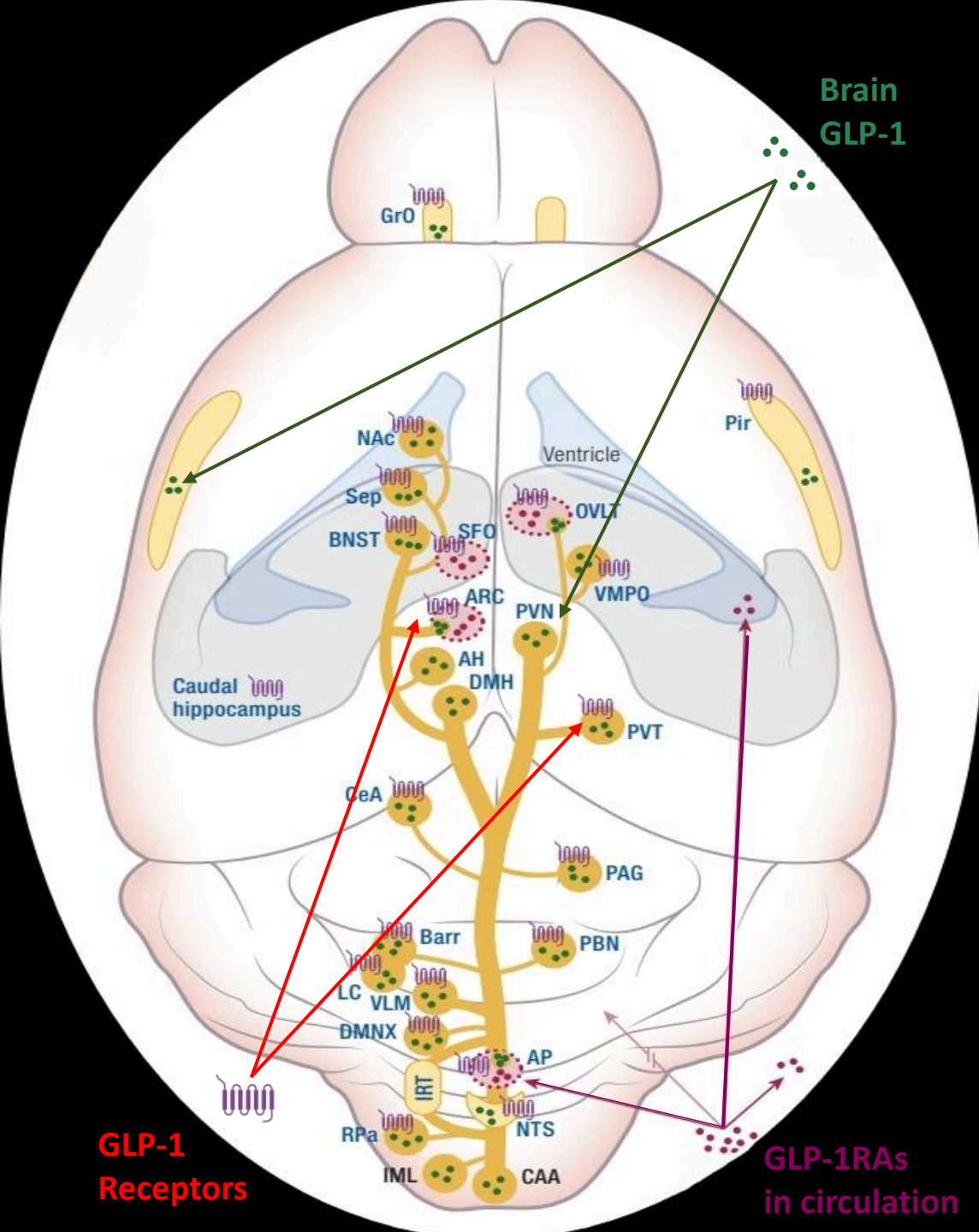
L'insulina può attraversare la barriera emato-encefalica e regolare funzioni vitali per la sopravvivenza dei neuroni come la trasmissione dopaminergica, il mantenimento delle sinapsi e di vie coinvolte nell'apprendimento

Iperglicemia e insulino-resistenza favoriscono la produzione di placche di A β , di grovigli di proteina tau e l'accumulo degli Advanced Glycation Endproducts

Molecole usate nel DM2 sono attualmente tra i farmaci più promettenti nel trattamento delle patologie neurodegenerative

Distribuzione a livello del SNC del GLP-1 derivato dall'encefalo e dei GLP-1 receptors

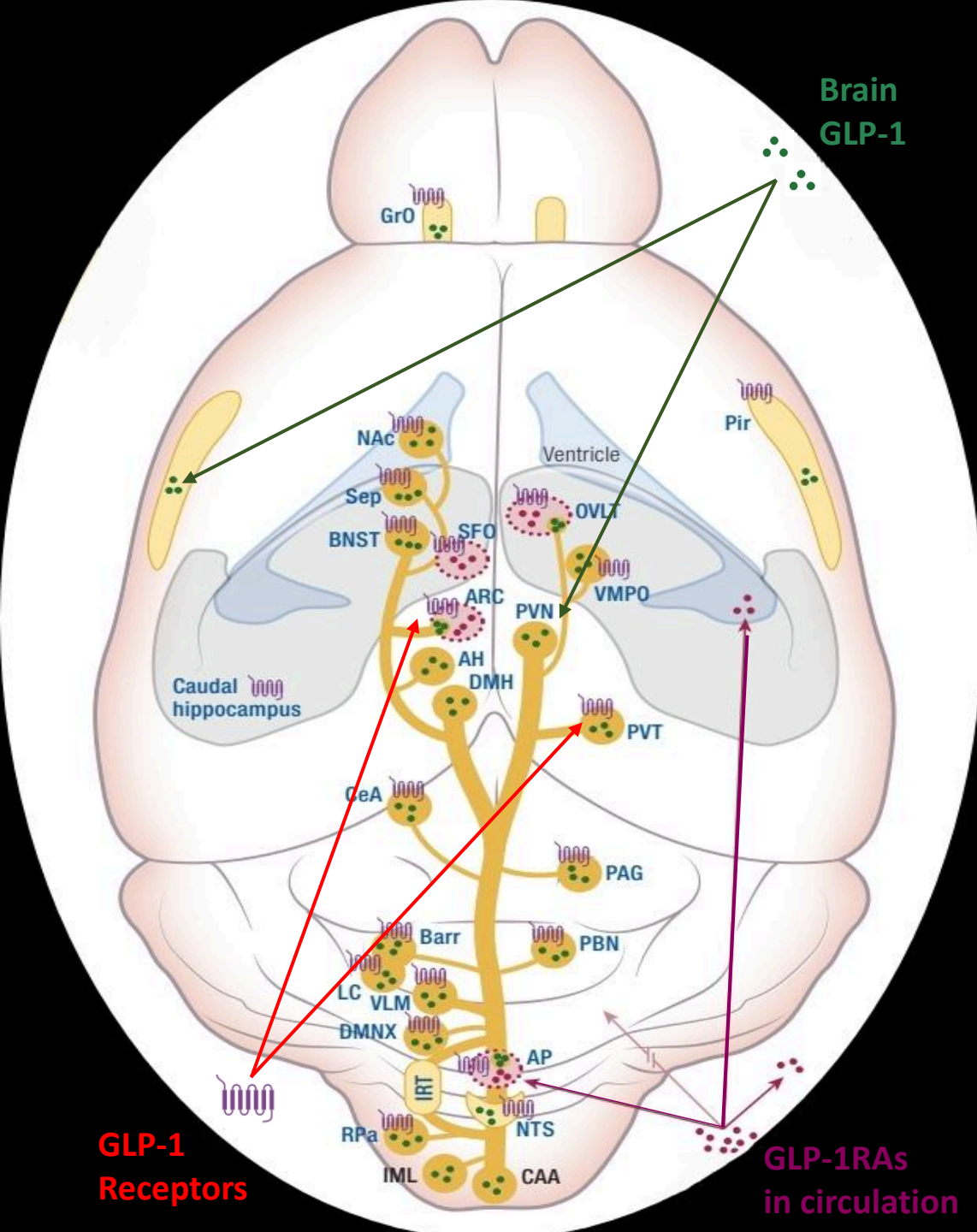
A livello dell'encefalo il GLP-1 è prodotto da alcuni neuroni del tronco encefalico, in particolare dal nucleo del tratto solitario, e dalla microglia M2

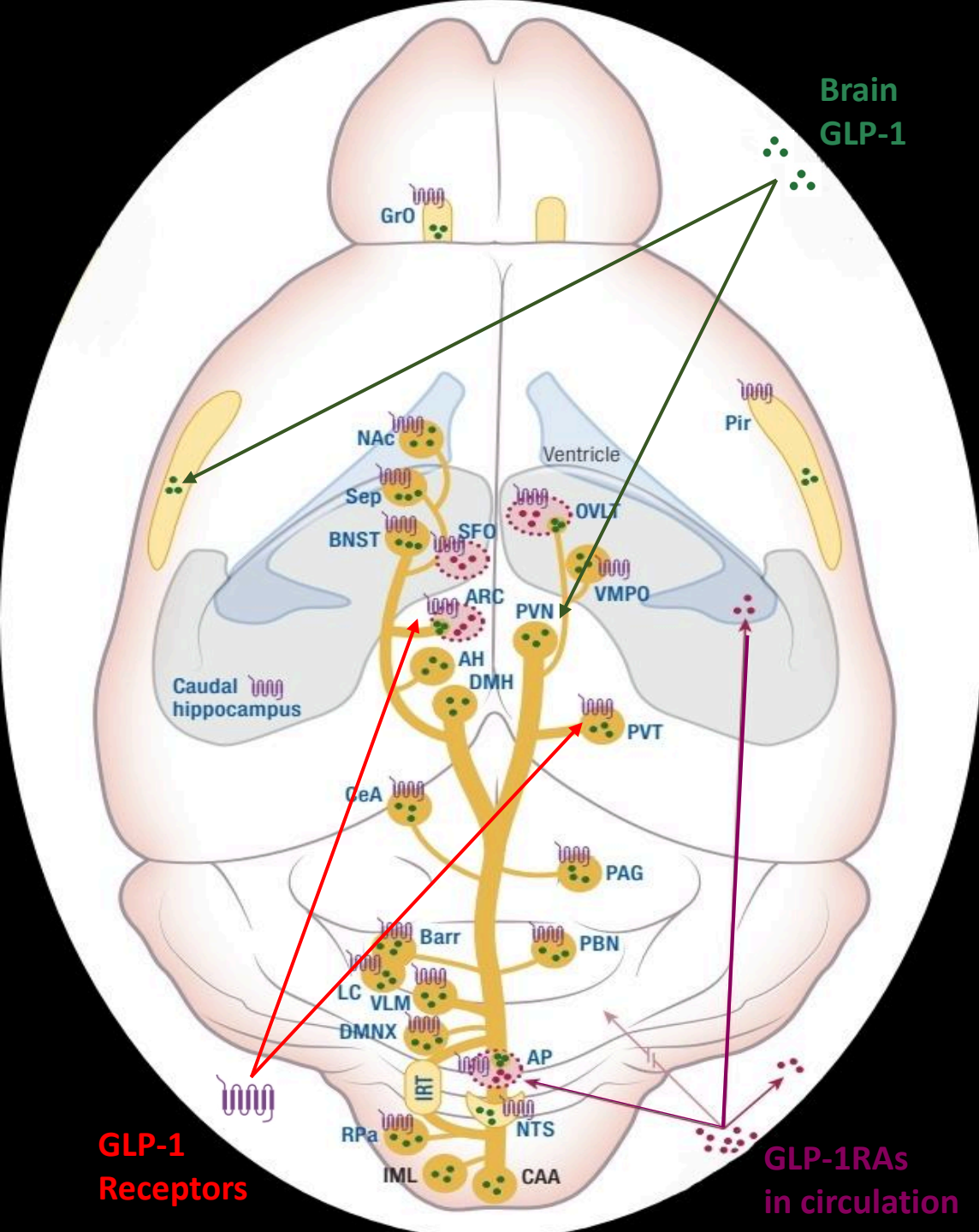


Distribuzione a livello del SNC del GLP-1 derivato dall'encefalo e dei GLP-1 receptors

A livello dell'encefalo il GLP-1 è prodotto da alcuni neuroni del tronco encefalico, in particolare dal nucleo del tratto solitario, e dalla microglia M2

Il GLP-1 viene ampiamente distribuito a molteplici recettori del GLP-1 (GLP-1Rs) presenti nel SNC, su astrociti e microglia, ma viene anche impiegato come neurotrasmettitore





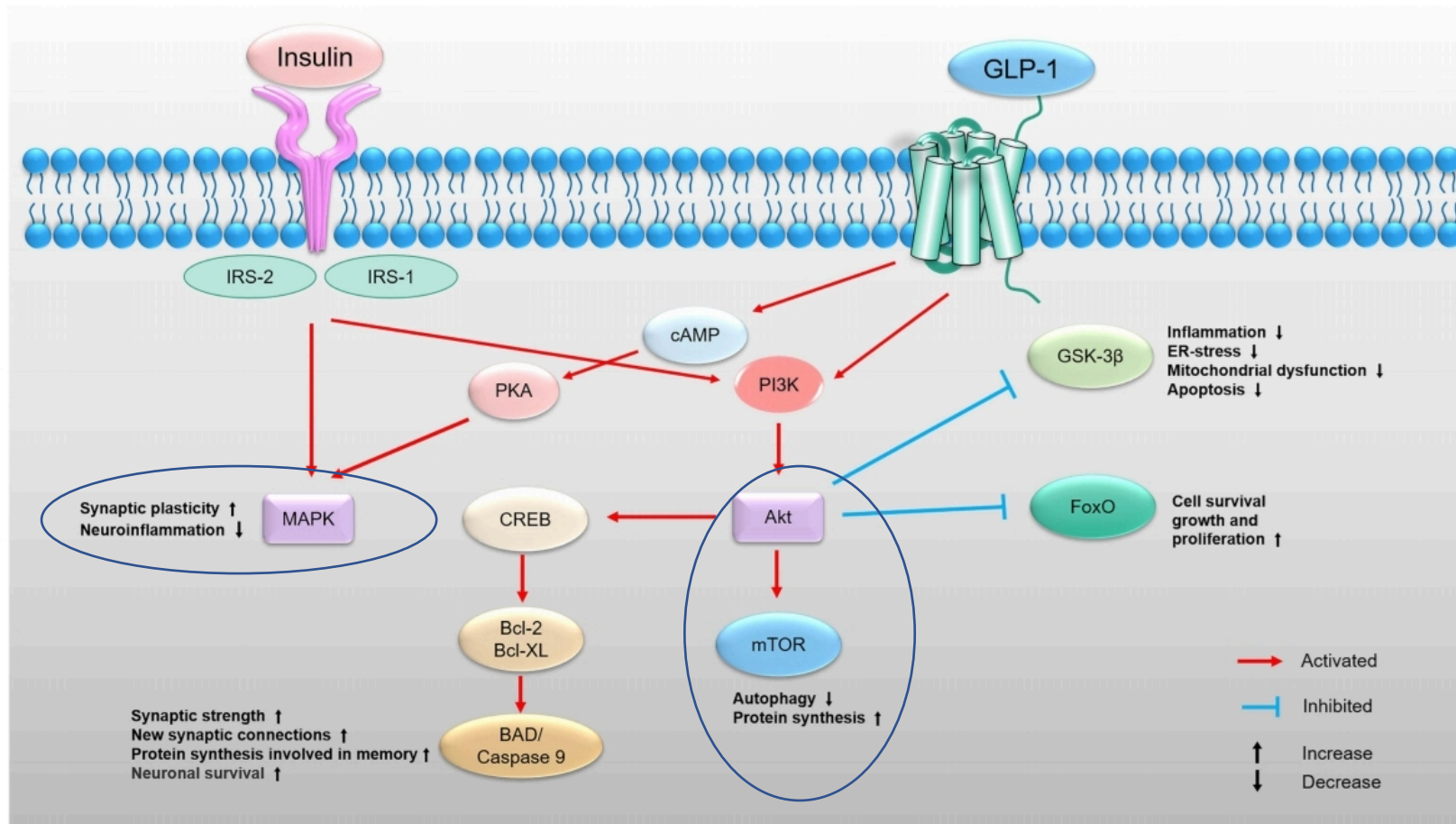
Distribuzione a livello del SNC del GLP-1 derivato dall'encefalo e dei GLP-1 receptors

A livello dell'encefalo il GLP-1 è prodotto da alcuni neuroni del tronco encefalico, in particolare dal nucleo del tratto solitario, e dalla microglia M2

Il GLP-1 viene ampiamente distribuito a molteplici recettori del GLP-1 (GLP-1Rs) presenti nel SNC, su astroцити e microglia, ma viene anche impiegato come neurotrasmettitore

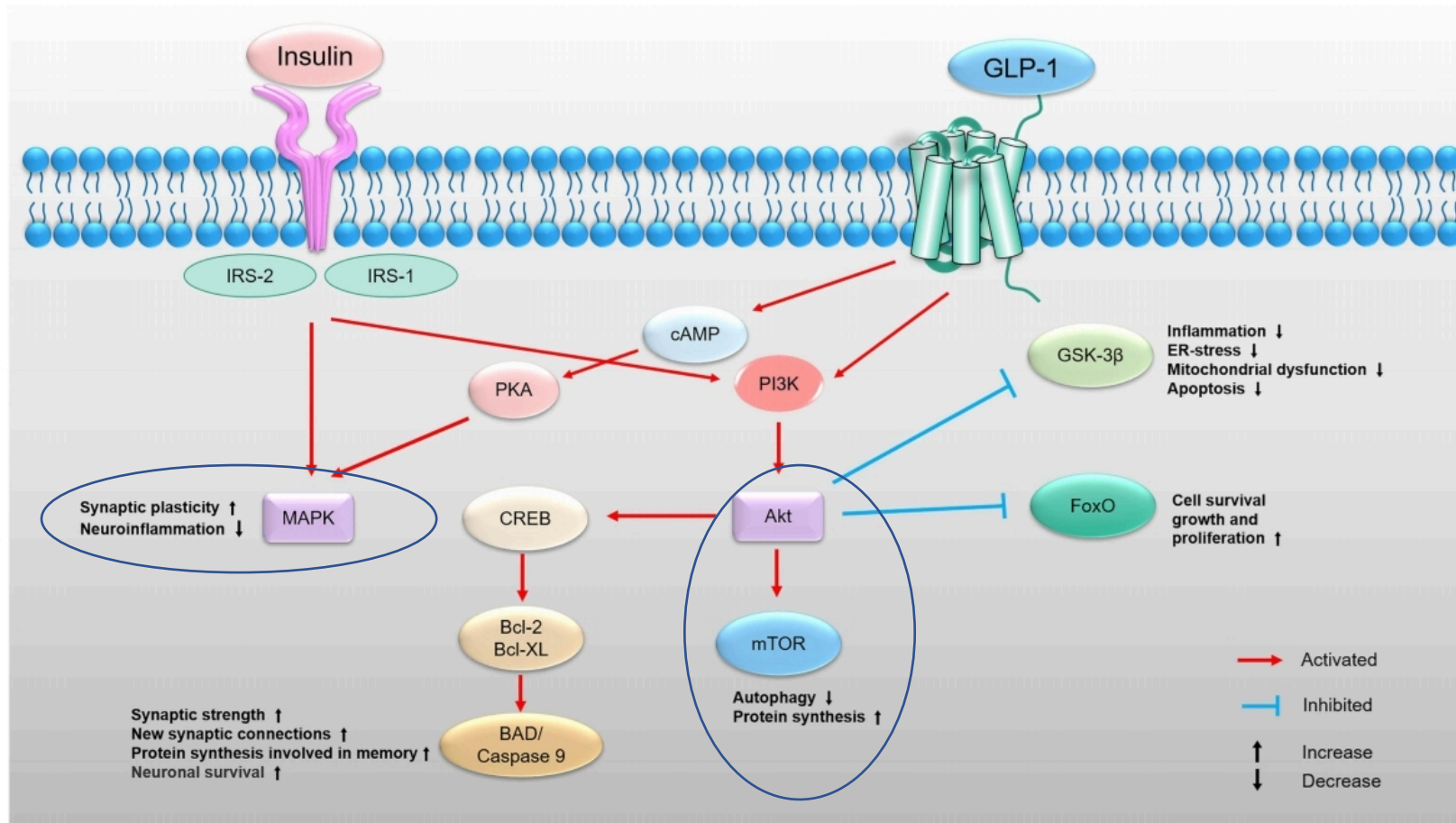
I GLP-1Rs all'interno del SNC possono essere stimolati sia dal GLP-1 prodotto dall'encefalo sia dal GLP-1 presente nella circolazione sistemica, compresi gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RAs)

Meccanismi sottesi ai benefici neurologici legati all'azione dei GLP-1 RAs



La stimolazione dei GLP-1Rs porta all'attivazione di due importanti vie di segnale: quella del MAPK e quella di Akt/mTOR

Meccanismi sottesi ai benefici neurologici legati all'azione dei GLP-1 RAs



La stimolazione dei GLP-1Rs porta all'attivazione di due importanti vie di segnale: quella del MAPK e quella di Akt/mTOR

Ne consegue l'attivazione di sintesi proteica, proliferazione cellulare e biogenesi mitocondriale e l'inibizione di apoptosi, infiammazione e aggregazione di prodotti proteici

Malattia di Parkinson e Diabete Mellito: evidenze epidemiologiche

Cereda E., et al. (2011). Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, 34(12), 2614–2623

Conclusioni: in studi prospettici, **il DM rappresenta un fattore di rischio per la malattia di Parkinson** (RR = 1.37, 95% CI: 1.21–1.55; $P < 0.0001$)

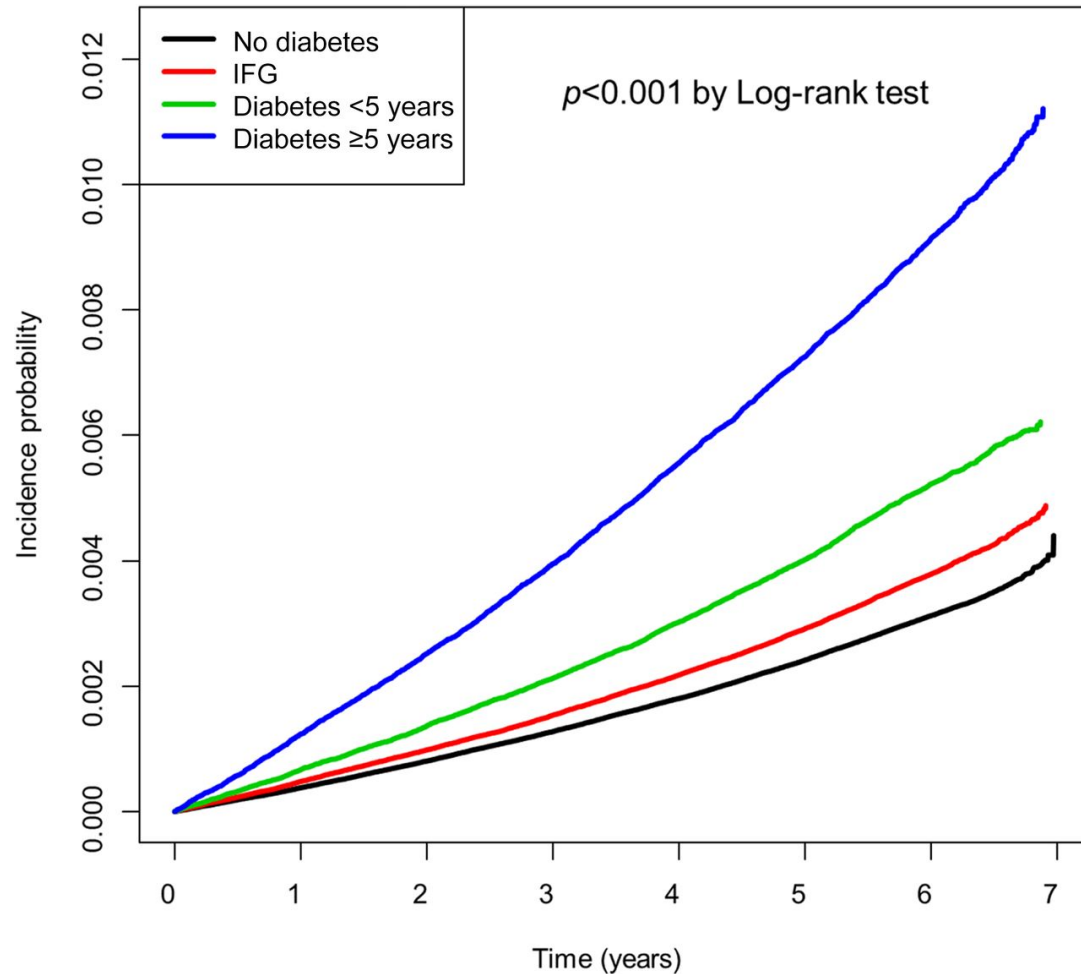
Yue, X., Li, H., Yan, H., Zhang, P., Chang, L., & Li, T. (2016). Risk of Parkinson Disease in Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Medicine*, 95(18), e3549

Conclusioni: dati basati su studi di coorte di popolazione indicano che **il DM è associato a un rischio del 38% di sviluppare la malattia di Parkinson** (RR = 1.38; 95% CI: 1.18–1.62; $P < 0.001$)

De Pablo-Fernandez, E., Sierra-Hidalgo, F., Benito-León, J., & Bermejo-Pareja, F. (2017). Association between Parkinson's disease and diabetes: Data from NEDICES study. *Acta neurologica Scandinavica*, 136(6), 732–736

Conclusioni: la relazione tra DM e malattia di Parkinson non è statisticamente significativa (OR = 1.89, 95% CI: 0.90–3.98, $P = 0.09$), sebbene **una lunga durata di DM (oltre 10 anni) abbia un'associazione positiva con la malattia di Parkinson** (OR = 3.27; 95% CI: 1.2 –8.85; $P = 0.02$)

Malattia di Parkinson e Diabete Mellito: evidenze epidemiologiche



Rhee, S. Y., et al. (2020). Association Between Glycemic Status and the Risk of Parkinson Disease: A Nationwide Population-Based Study. Diabetes care, 43(9), 2169–2175

Il rischio di malattia di Parkinson aumenta significativamente con la durata del DM ed è aumentato anche per i soggetti con IFG

Malattia di Parkinson e GLP-1RAs: i trial clinici (I)

Table 2

Changes in MDS-UPDRS score between baseline and month 14

	Baseline	6 months	12 months	Difference, baseline to 12 months Mean (SD); 95% CI	14 months	Difference, baseline to 14 months Mean (SD); 95% CI
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	
Blinded MDS-UPDRS part 3 "off-medication"^A						
Exenatide	31.0 (11.2)	25.2 (9.0)	28.3 (9.9)	-2.7 (7.6); -6.3, 0.9	29.3 (8.5)	-1.7 (7.4); -5.1, 1.8
Conventional PD medication	34.0 (16.1)	34.4 (15.0)	36.2 (15.4)	2.2 (7.3); -0.9, 5.3	36.8 (15.2)	2.8 (6.7); -0.0, 5.6
MDS-UPDRS part 3 "on-medication"^B						
Exenatide	23.5 (6.3)	22.9 (7.4)	20.8 (6.8)	-2.7 (7.7); -6.3, 0.9	20.7 (8.1)	-2.8 (7.0); -6.0, 0.5
Conventional PD medication	25.3 (10.7)	29.3 (11.8)	29.0 (11.0)	3.6 (6.7); -0.8, 6.5	32.3 (12.5)	7.0 (8.8); 3.3, 10.7
MDS-UPDRS part 1						
Exenatide	10.4 (4.1)	8.8 (2.8)	10.6 (3.8)	0.2 (4.4); -1.9, 2.3	11.4 (6.7)	1.0 (7.6); -2.6, 4.6
Conventional PD medication	11.6 (4.7)	11.5 (6.3)	14.3 (6.0)	2.8 (4.7); -0.8, 4.7	16.3 (7.0)	4.7 (4.3); 2.9, 6.5
MDS-UPDRS part 2						
Exenatide	10.2 (5.2)	9.2 (6.1)	9.6 (6.0)	-0.6 (3.9); -2.4, 1.3	12.3 (7.2)	2.1 (6.3); -0.8, 5.0
Conventional PD medication	12.9 (6.2)	14.1 (6.6)	17.0 (7.4)	4.1 (4.4); 2.3, 6.0	17.9 (8.1)	5.0 (5.4); 2.7, 7.3
MDS-UPDRS part 4						
Exenatide	6.3 (2.4)	5.4 (2.9)	5.8 (3.3)	-0.5 (2.5); -1.7, 0.7	5.7 (3.7)	-0.6 (2.8); -1.9, 0.8
Conventional PD medication	6.3 (3.4)	7.6 (4.0)	7.4 (3.5)	1.1 (2.6); -0.0, 2.2	7.0 (3.2)	0.6 (2.7); -0.5, 1.8

^ABlinded rating does not include rigidity scoring. ^BOpen-label rating includes rigidity scoring.

Aviles-Olmos I, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest.* 2013;123(6):2730-2736

- L'exenatide comporta un miglioramento della sintomatologia legata alla malattia di Parkinson.
- I benefici persistono anche oltre 2 mesi dal periodo di washout.
- Effetti positivi sono stati osservati sulle funzioni cognitive.

Malattia di Parkinson e GLP-1RAs: i trial clinici (I)

Table 2

Changes in MDS-UPDRS score between baseline and month 14

	Baseline	6 months	12 months	Difference, baseline to 12 months Mean (SD); 95% CI	14 months	Difference, baseline to 14 months Mean (SD); 95% CI
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	
Blinded MDS-UPDRS part 3 "off-medication"^A						
Exenatide	31.0 (11.2)	25.2 (9.0)	28.3 (9.9)	-2.7 (7.6); -6.3, 0.9	29.3 (8.5)	-1.7 (7.4); -5.1, 1.8
Conventional PD medication	34.0 (16.1)	34.4 (15.0)	36.2 (15.4)	2.2 (7.3); -0.9, 5.3	36.8 (15.2)	2.8 (6.7); -0.0, 5.6
MDS-UPDRS part 3 "on-medication"^B						
Exenatide	23.5 (6.3)	22.9 (7.4)	20.8 (6.8)	-2.7 (7.7); -6.3, 0.9	20.7 (8.1)	-2.8 (7.0); -6.0, 0.5
Conventional PD medication	25.3 (10.7)	29.3 (11.8)	29.0 (11.0)	3.6 (6.7); -0.8, 6.5	32.3 (12.5)	7.0 (8.8); 3.3, 10.7
MDS-UPDRS part 1						
Exenatide	10.4 (4.1)	8.8 (2.8)	10.6 (3.8)	0.2 (4.4); -1.9, 2.3	11.4 (6.7)	1.0 (7.6); -2.6, 4.6
Conventional PD medication	11.6 (4.7)	11.5 (6.3)	14.3 (6.0)	2.8 (4.7); -0.8, 4.7	16.3 (7.0)	4.7 (4.3); 2.9, 6.5
MDS-UPDRS part 2						
Exenatide	10.2 (5.2)	9.2 (6.1)	9.6 (6.0)	-0.6 (3.9); -2.4, 1.3	12.3 (7.2)	2.1 (6.3); -0.8, 5.0
Conventional PD medication	12.9 (6.2)	14.1 (6.6)	17.0 (7.4)	4.1 (4.4); 2.3, 6.0	17.9 (8.1)	5.0 (5.4); 2.7, 7.3
MDS-UPDRS part 4						
Exenatide	6.3 (2.4)	5.4 (2.9)	5.8 (3.3)	-0.5 (2.5); -1.7, 0.7	5.7 (3.7)	-0.6 (2.8); -1.9, 0.8
Conventional PD medication	6.3 (3.4)	7.6 (4.0)	7.4 (3.5)	1.1 (2.6); -0.0, 2.2	7.0 (3.2)	0.6 (2.7); -0.5, 1.8

^ABlinded rating does not include rigidity scoring. ^BOpen-label rating includes rigidity scoring.

Aviles-Olmos I, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest.* 2013;123(6):2730-2736

- L'exenatide comporta un miglioramento della sintomatologia legata alla malattia di Parkinson.
- I benefici persistono anche oltre 2 mesi dal periodo di washout.
- Effetti positivi sono stati osservati sulle funzioni cognitive.

- Aviles-Olmos I, et al. Motor and cognitive advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(3):337-344

A 12 mesi dalla cessazione dell'exenatide si è osservata la persistenza dei benefici sia sul piano motorio sia su quello cognitivo.

Malattia di Parkinson e GLP-1RAs: i trial clinici (II)

	Baseline	12 weeks	24 weeks	36 weeks	48 weeks	Change (0-48 weeks)	Adjusted difference (0-48 weeks)	p value	60 weeks	Change (0-60 weeks)	Adjusted difference (0-60 weeks)	p value
MDS-UPDRS part 3 (off medication)												
Exenatide	32.8 (9.7)	30.3 (10.9)	30.6 (10.8)	31.2 (11.3)	30.2 (11.1)	-2.3 (-4.1 to -0.7)	-4.3 (-7.1 to -1.6)	0.0026	31.9 (12.0)	-1.0 (-2.6 to 0.7)	-3.5 (-6.7 to -0.3)	0.0318
Placebo	27.1 (10.3)	27.6 (11.8)	28.5 (11.0)	28.6 (9.5)	28.8 (10.8)	1.7 (-0.6 to 4.0)	..	..	29.2 (12.0)	2.1 (-0.6 to 4.8)	..	..
MDS-UPDRS part 1 (on medication)												
Exenatide	9.8 (4.8)	8.6 (4.2)	8.3 (3.6)	8.0 (4.2)	8.8 (4.4)	-1.0 (-2.4 to 0.4)	-1.3 (-3.4 to 0.8)	0.21	9.3 (4.0)	-0.5 (-2.0 to 1.1)	-1.2 (-3.2 to 0.8)	0.22
Placebo	9.2 (3.8)	8.7 (5.0)	8.9 (4.4)	9.3 (4.6)	9.7 (5.6)	0.5 (-1.2 to 2.2)	..	..	10.1 (5.3)	0.7 (-0.8 to 2.3)	..	..
MDS-UPDRS part 2 (on medication)												
Exenatide	12.5 (6.7)	10.9 (7.0)	11.2 (7.4)	11.7 (7.8)	11.7 (6.3)	-0.7 (-2.1 to 0.7)	-0.6 (-2.7 to 1.5)	0.58	11.6 (6.6)	-0.8 (-2.2 to 0.6)	-0.6 (-2.7 to 1.5)	0.55
Placebo	10.7 (5.3)	10.2 (5.6)	11.1 (6.0)	10.1 (6.1)	10.8 (5.6)	0.1 (-1.6 to 1.9)	..	..	11.0 (6.7)	0.2 (-1.4 to 1.8)	..	..
MDS-UPDRS part 3 (on medication)												
Exenatide	19.4 (8.4)	19.3 (9.1)	20.4 (9.7)	19.6 (8.8)	20.5 (9.5)	1.1 (-0.8 to 3.0)	-0.002 (-2.4 to 2.4)	0.99	19.9 (10.3)	0.5 (-1.9 to 3.0)	0.7 (-2.1 to 3.6)	0.61
Placebo	14.4 (8.2)	15.4 (8.3)	16.0 (7.1)	16.7 (7.7)	15.7 (7.1)	1.3 (-0.4 to 3.0)	..	..	14.5 (7.1)	-0.02 (-1.8 to 1.8)	..	..
MDS-UPDRS part 4 (on medication)												
Exenatide	4.7 (3.1)	4.1 (3.4)	4.2 (2.0)	4.6 (2.5)	4.9 (2.5)	0.3 (-0.9 to 1.4)	-0.5 (-1.8 to 0.9)	0.48	5.2 (2.3)	0.5 (-0.5 to 1.6)	-0.6 (-2.1 to 0.9)	0.42
Placebo	5.3 (3.0)	5.8 (2.7)	5.2 (3.2)	5.3 (3.4)	5.6 (3.0)	0.3 (-0.9 to 1.5)	..	..	6.1 (3.7)	0.7 (-0.7 to 2.1)	..	..

Athauda D, Maclagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390(10103):1664-1675

- L'exenatide migliora la sintomatologia legata alla malattia di Parkinson.
- I benefici persistono anche oltre il periodo di washout.
- È incerto se l'exenatide agisca sul meccanismo patofisiologico della malattia o abbia un effetto sintomatico.

Malattia di Parkinson e GLP-1RAs: i trial clinici (II)

	Baseline	12 weeks	24 weeks	36 weeks	48 weeks	Change (0-48 weeks)	Adjusted difference (0-48 weeks)	p value	60 weeks	Change (0-60 weeks)	Adjusted difference (0-60 weeks)	p value
MDS-UPDRS part 3 (off medication)												
Exenatide	32.8 (9.7)	30.3 (10.9)	30.6 (10.8)	31.2 (11.3)	30.2 (11.1)	-2.3 (-4.1 to -0.7)	-4.3 (-7.1 to -1.6)	0.0026	31.9 (12.0)	-1.0 (-2.6 to 0.7)	-3.5 (-6.7 to -0.3)	0.0318
Placebo	27.1 (10.3)	27.6 (11.8)	28.5 (11.0)	28.6 (9.5)	28.8 (10.8)	1.7 (-0.6 to 4.0)	..	..	29.7 (12.0)	2.1 (-0.6 to 4.8)	..	..
MDS-UPDRS part 1 (on medication)												
Exenatide	9.8 (4.8)	8.6 (4.2)	8.3 (3.6)	8.0 (4.2)	8.8 (4.4)	-1.0 (-2.4 to 0.4)	-1.3 (-3.4 to 0.8)	0.21	9.3 (4.0)	-0.5 (-2.0 to 1.1)	-1.2 (-3.2 to 0.8)	0.22
Placebo	9.2 (3.8)	8.7 (5.0)	8.9 (4.4)	9.3 (4.6)	9.7 (5.6)	0.5 (-1.2 to 2.2)	..	..	10.1 (5.3)	0.7 (-0.8 to 2.3)	..	..
MDS-UPDRS part 2 (on medication)												
Exenatide	12.5 (6.7)	10.9 (7.0)	11.2 (7.4)	11.7 (7.8)	11.7 (6.3)	-0.7 (-2.1 to 0.7)	-0.6 (-2.7 to 1.5)	0.58	11.6 (6.6)	-0.8 (-2.2 to 0.6)	-0.6 (-2.7 to 1.5)	0.55
Placebo	10.7 (5.3)	10.2 (5.6)	11.1 (6.0)	10.1 (6.1)	10.8 (5.6)	0.1 (-1.6 to 1.9)	..	..	11.0 (6.7)	0.2 (-1.4 to 1.8)	..	..
MDS-UPDRS part 3 (on medication)												
Exenatide	19.4 (8.4)	19.3 (9.1)	20.4 (9.7)	19.6 (8.8)	20.5 (9.5)	1.1 (-0.8 to 3.0)	-0.002 (-2.4 to 2.4)	0.99	19.9 (10.3)	0.5 (-1.9 to 3.0)	0.7 (-2.1 to 3.6)	0.61
Placebo	14.4 (8.2)	15.4 (8.3)	16.0 (7.1)	16.7 (7.7)	15.7 (7.1)	1.3 (-0.4 to 3.0)	..	..	14.5 (7.1)	-0.02 (-1.8 to 1.8)	..	..
MDS-UPDRS part 4 (on medication)												
Exenatide	4.7 (3.1)	4.1 (3.4)	4.2 (2.0)	4.6 (2.5)	4.9 (2.5)	0.3 (-0.9 to 1.4)	-0.5 (-1.8 to 0.9)	0.48	5.2 (2.3)	0.5 (-0.5 to 1.6)	-0.6 (-2.1 to 0.9)	0.42
Placebo	5.3 (3.0)	5.8 (2.7)	5.2 (3.2)	5.3 (3.4)	5.6 (3.0)	0.3 (-0.9 to 1.5)	..	..	6.1 (3.7)	0.7 (-0.7 to 2.1)	..	..

Athauda D, Maclagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390(10103):1664-1675

- L'exenatide migliora la sintomatologia legata alla malattia di Parkinson.
- I benefici persistono anche oltre il periodo di washout.
- È incerto se l'exenatide agisca sul meccanismo patofisiologico della malattia o abbia un effetto sintomatico.

Athauda D, et al. Post hoc analysis of the Exenatide-PD trial-Factors that predict response. *Eur J Neurosci* 2019; 49:410-421

L'exenatide è associato a un miglioramento dei sintomi di natura motoria, non motoria, cognitiva e in generale della qualità della vita; pazienti con > 65 anni e durata di malattia >10 anni hanno avuto risposta peggiore.

Malattia di Parkinson e GLP-1RAs: le metanalisi

Wang SY, Wu SL, Chen TC, Chuang CS. **Antidiabetic Agents for Treatment of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis.** *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(13):4805

L'uso di exenatide è associato al miglioramento dei sintomi cognitivi, motori e non-motori

Mulvaney CA, Duarte GS, Handley J, et al. **GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD012990

Il livello di evidenza che suggerisce che l'exenatide migliori il danno motorio è basso o molto basso

Il miglioramento del danno motorio osservato a 3 mesi dal termine della terapia con exenatide potrebbe suggerirne un effetto in grado di modificare la malattia

Malattia di Alzheimer e Diabete Mellito: evidenze epidemiologiche

Wang KC, Woung LC, Tsai MT, Liu CC, Su YH, Li CY. **Risk of Alzheimer's disease in relation to diabetes: a population-based cohort study.** Neuroepidemiology. 2012;38(4):237-244

Conclusioni: **il diabete può aumentare il rischio di AD in entrambi i sessi e a tutte le età. Un HR per AD più alto si osserva in particolare nelle donne diabetiche anziane**

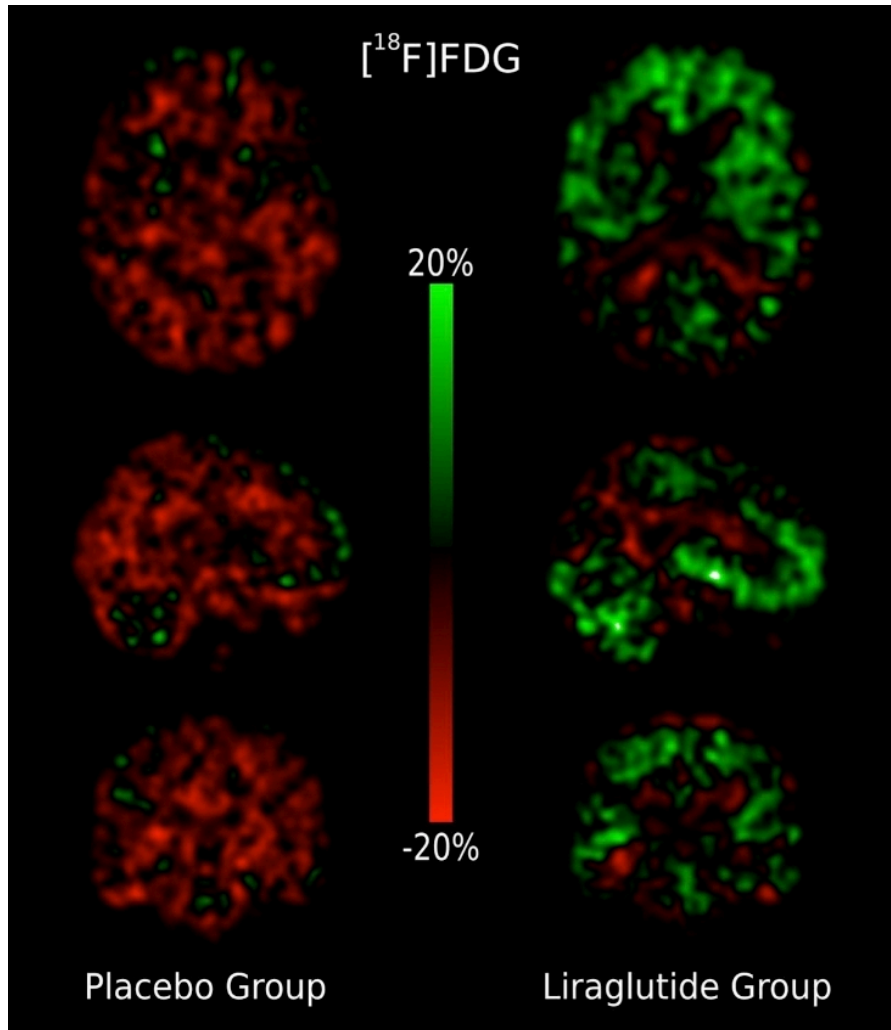
Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. **Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function.** Arch Neurol. 2004;61(5):661-666

Conclusioni: **il diabete può associarsi ad un aumentato rischio di sviluppare AD**

Zhang J, Chen C, Hua S, et al. **An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease.** Diabetes Res Clin Pract. 2017;124:41-47

Conclusioni: **rispetto alla popolazione generale il rischio di AD è più alto nei soggetti con diabete, specialmente nei soggetti di etnia asiatica**

Malattia di Alzheimer e Diabete Mellito: gli studi (I)

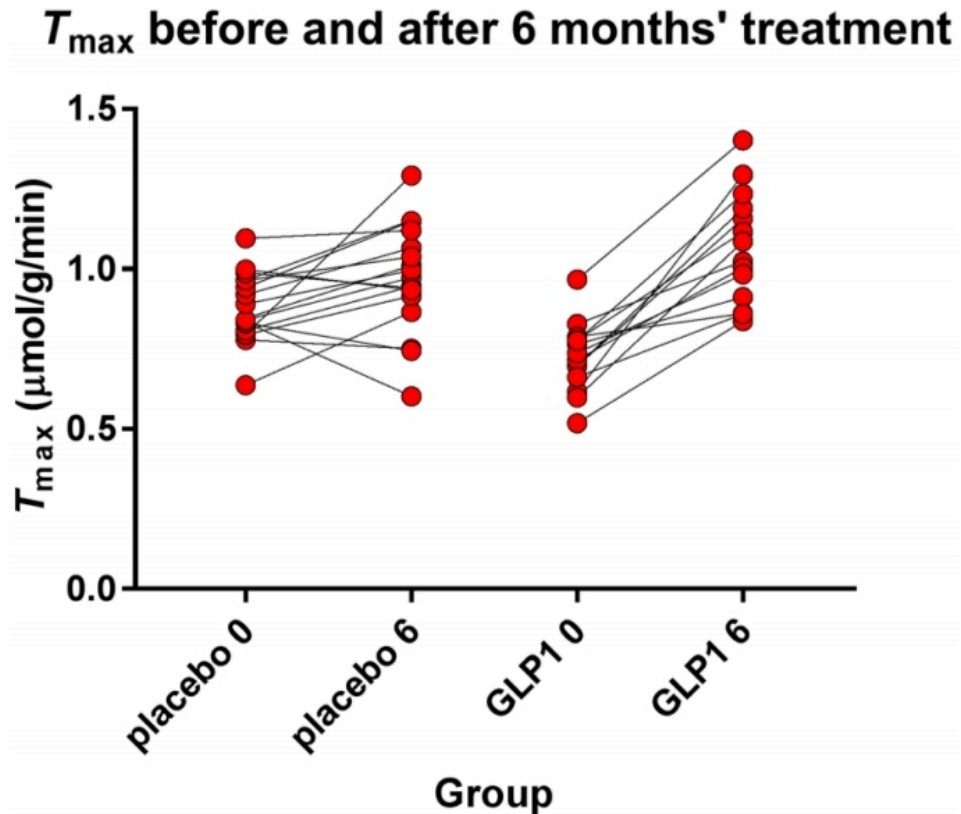


Gejl M, et al. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:108

Il trattamento con liraglutide previene il declino del metabolismo cerebrale del glucosio, e quindi il danno cognitivo, la disfunzione sinaptica e l'evoluzione di malattia. Non si osservano differenze rispetto alla deposizione di amiloide e all'apprendimento

Modifica in percentuale della captazione del glucosio tra il baseline e il controllo a 6 mesi

Malattia di Alzheimer e Diabete Mellito: gli studi (II)



Gejl M, et al. Blood-Brain Glucose Transfer in Alzheimer's disease: Effect of GLP-1 Analog Treatment. Sci Rep. 2017;7(1):17490

- Liraglutide, rispetto al placebo, aumenta significativamente il $T_{\max}$ (blood-brain glucose transfer capacity) della corteccia cerebrale da 0.72 a 1.1 $\mu\text{mol/g/min}$ ($T_{\max}$ dei volontari sani)
- Il risultato è coerente con l'affermazione che il trattamento con liraglutide ripristini il trasporto del glucosio attraverso la barriera emato-encefalica

Malattia di Alzheimer e Diabete Mellito: lo studio ELAD (III)

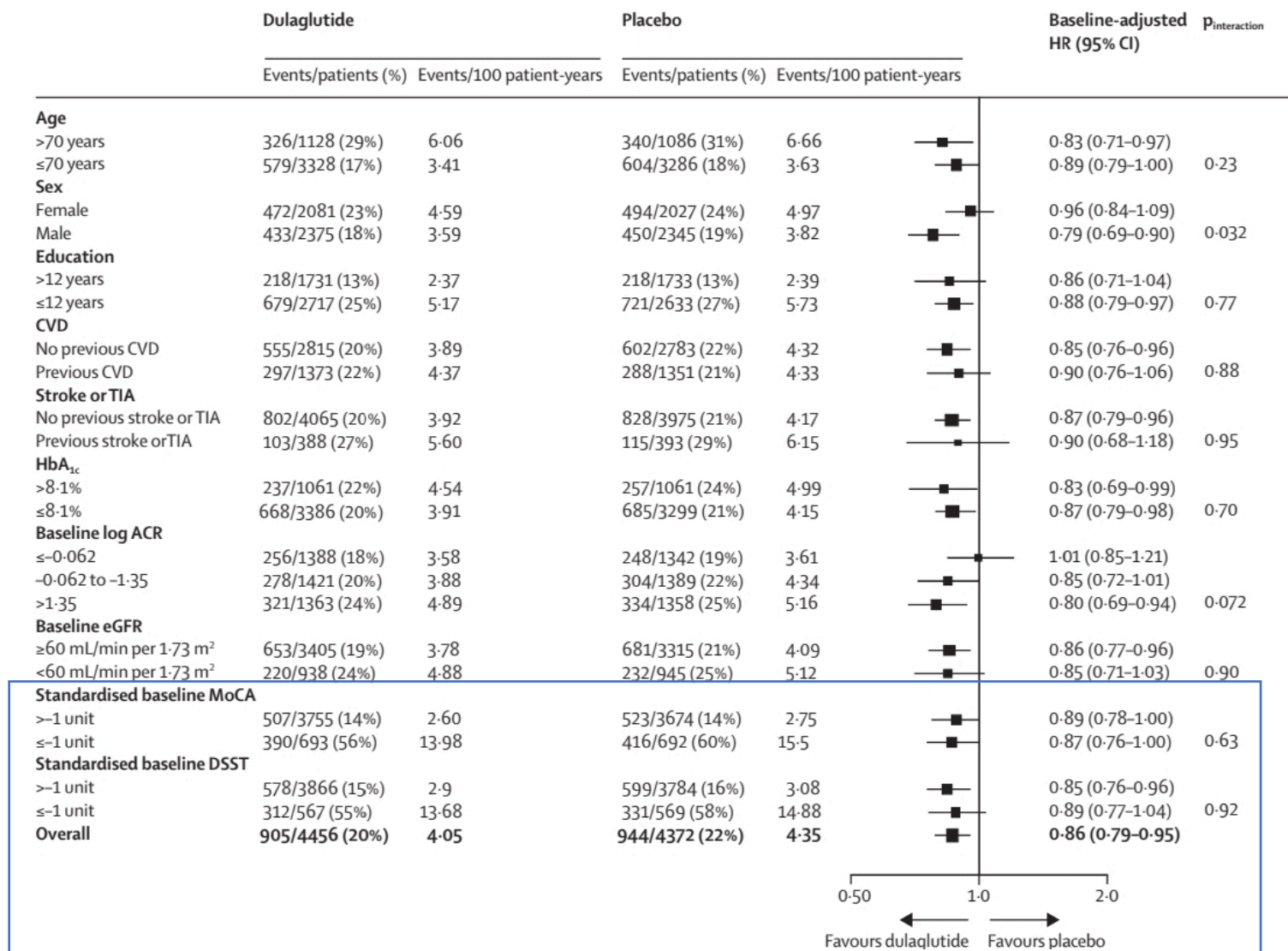
Femminella GD, et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study), *Trials*. 2019;20(1):191

ELAD: trial di fase IIb di 12 mesi, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con 2 bracci, liraglutide versus placebo e un totale di 206 partecipanti con demenza di Alzheimer lieve

Outcome primario: il cambiamento nel rate del metabolismo cerebrale del glucosio in alcune regioni corticali dal baseline al follow-up nei due gruppi

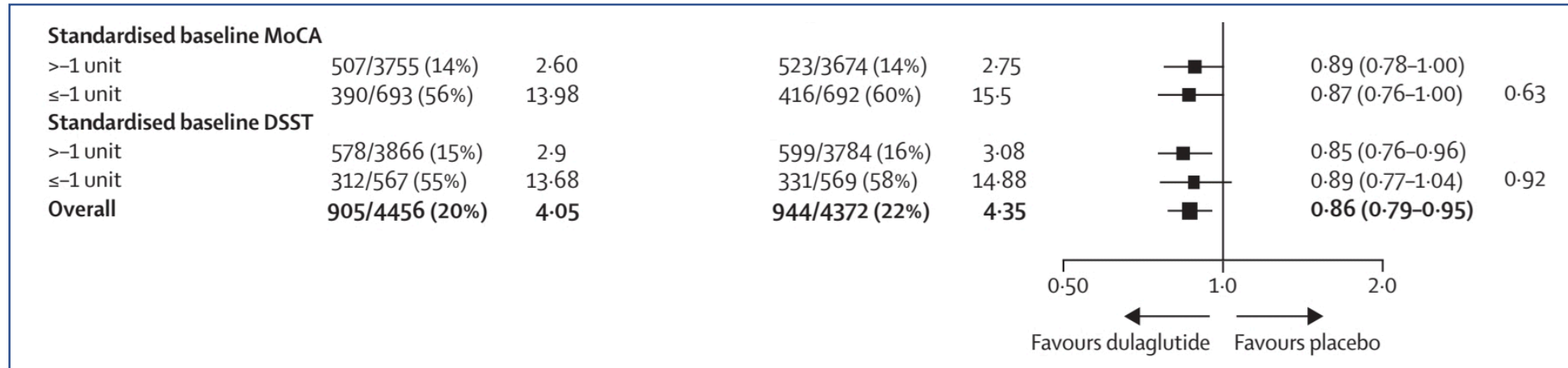
Lo studio non ha riportato una differenza significativa nel rate del metabolismo cerebrale tra liraglutide e placebo

Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial



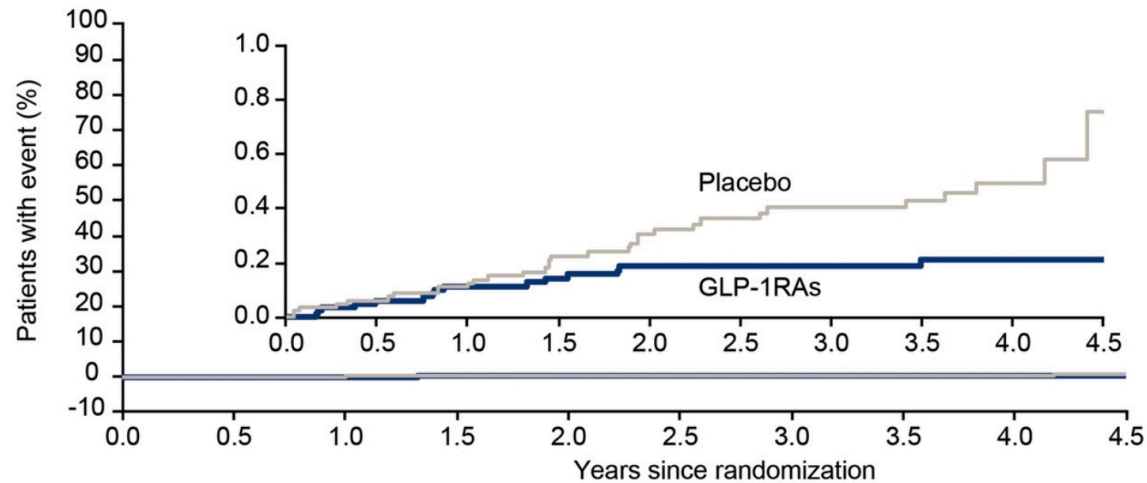
Effetti del trattamento con dulaglutide sul substantive cognitive impairment, aggiustato per il punteggio al baseline di MoCA, DSST e di altre variabili

Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial



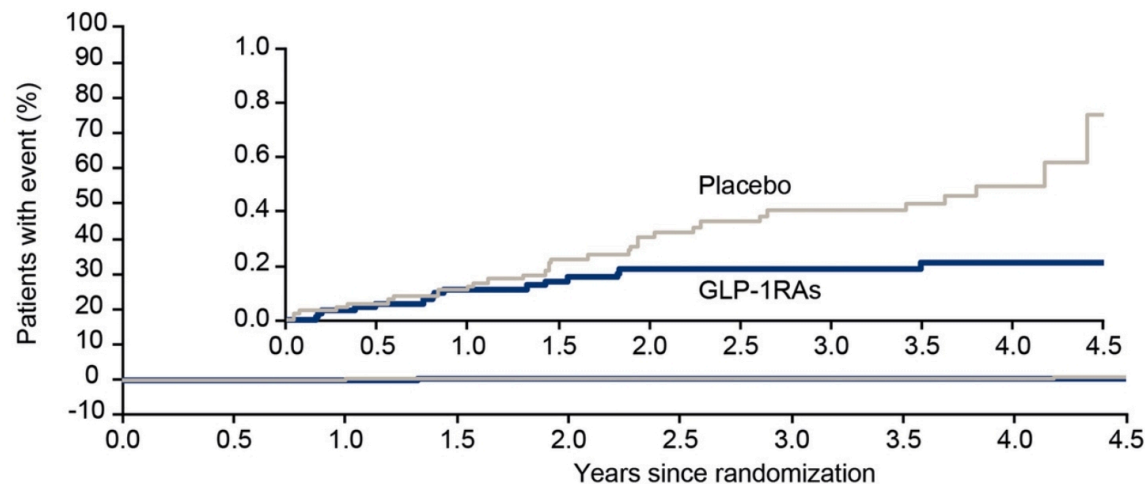
I risultati dell'analisi esplorativa mostrano che dopo circa 5 anni di trattamento con dulaglutide, il rischio di substantive cognitive impairment potrebbe essere ridotto del 14% rispetto al placebo in persone di età pari o superiore a 50 anni con diabete di tipo 2

GLP-1RAs e incidenza di demenza

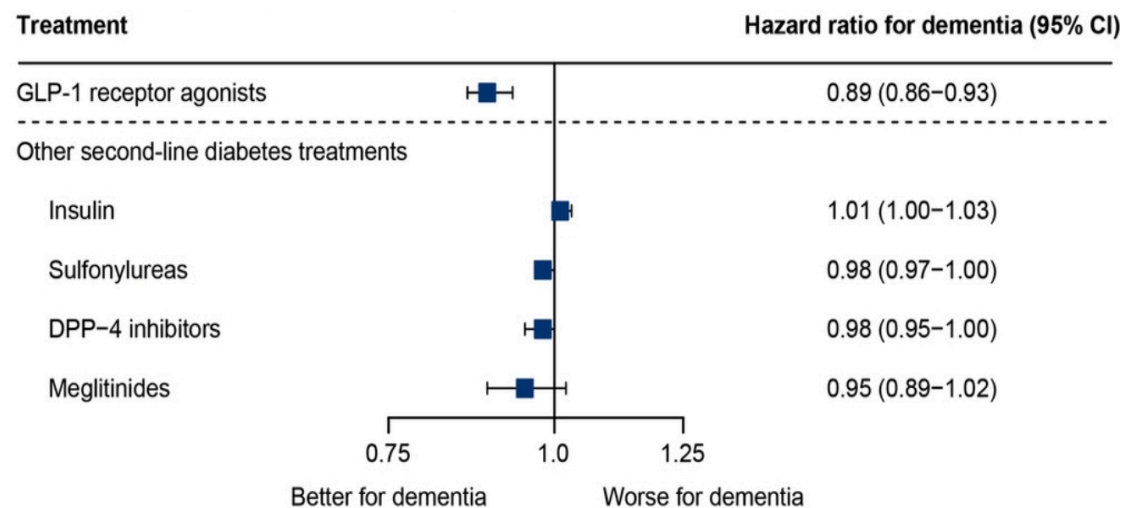


Tempo alla comparsa di demenza con GLP-1RAs versus placebo in pooled RCTs

GLP-1RAs e incidenza di demenza

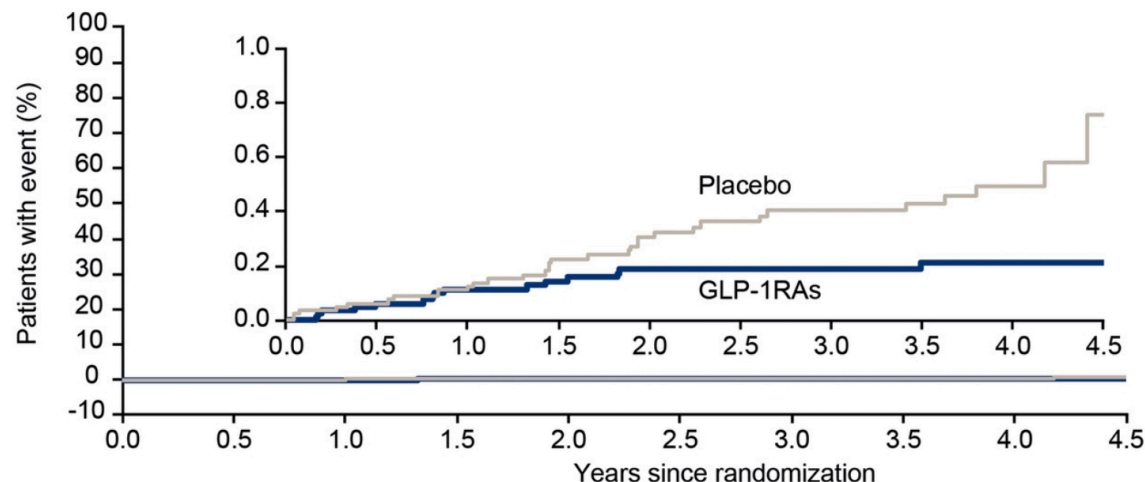


Tempo alla comparsa di demenza con GLP-1RAs versus placebo in pooled RCTs



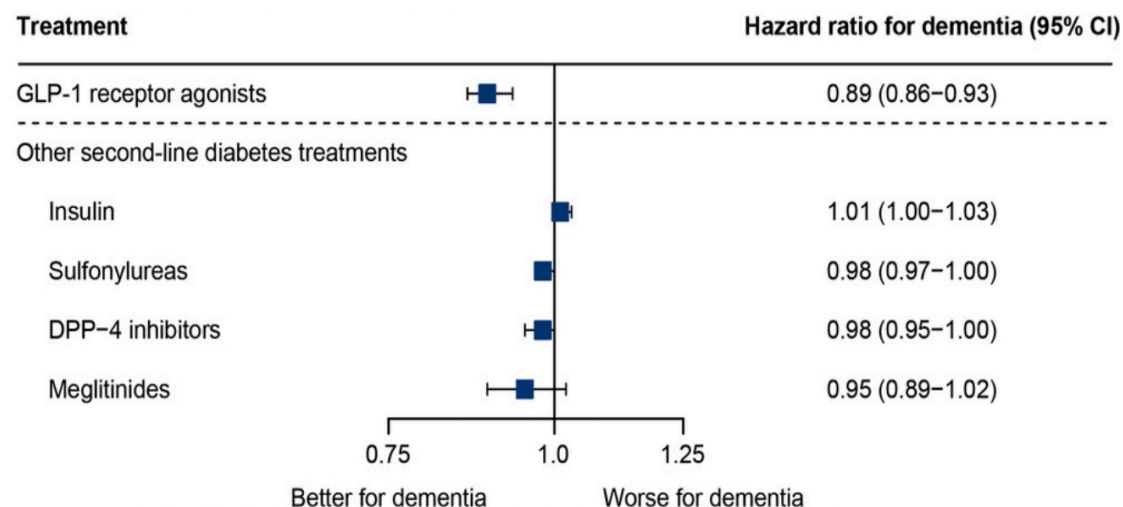
HR per la demenza con aumento annuale della durata dell'esposizione a GLP-1RAs e altri trattamenti per il diabete di seconda linea nella coorte nazionale danese

GLP-1RAs e incidenza di demenza



Tempo alla comparsa di demenza con GLP-1RAs versus placebo in pooled RCTs

Il trattamento con GLP-1RAs si associa a una ridotta incidenza di demenza nei pazienti con DM2 in tre pooled RCTs e in una coorte nazionale



HR per la demenza con aumento annuale della durata dell'esposizione a GLP-1 Ras e altri trattamenti per il diabete di seconda linea nella coorte nazionale danese

Conclusioni

I trial con i GLP-1RAs hanno mostrato di ridurre l'incidenza di stroke fatale e non fatale. Il trattamento con GLP-1RAs sembrerebbe inoltre associato a una riduzione del danno cognitivo e dell'incidenza di demenza.

Il diabete e le malattie neurodegenerative condividono meccanismi fisiopatologici simili, come l'insulino-resistenza, lo stress ossidativo e l'infiammazione, motivo per cui esiste una forte associazione epidemiologica tra le due entità e viene indagato l'impiego di farmaci diabetologici in ambito neurologico.

Studi pre-clinici e clinici condotti finora hanno messo in luce il potenziale positivo degli agonisti recettoriali del GLP-1 nel campo del trattamento delle malattie neurodegenerative, in particolare della malattia di Parkinson e della malattia di Alzheimer.

Ulteriori studi sono in corso al fine di confermare l'effetto protettivo esercitato dagli agonisti recettoriali del GLP-1 a livello del sistema nervoso centrale.