

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno II - N. 3, 2013
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

**Terapie basate sulle incretine e pancreatiti:
un rapporto controverso**

Edoardo Mannucci, Ilaria Dicembrini

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5 **L'importanza di valutare l'acido urico nella routine clinica
per la valutazione del rischio di mortalità**

Angelo Cignarelli

Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography
Silbernagel G et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013 Jan;23(1):46-52

7 **Il miglioramento del controllo glicemico dopo by-pass gastrico
è dovuto solo in parte al GLP-1**

Patrizia Di Fulvio

GLP-1 Action and Glucose Tolerance in Subjects With Remission of Type 2 Diabetes After Gastric Bypass Surgery
Jiménez A et al. Diabetes Care 2013;36:2062-69

9 **Il calo ponderale mediante modifiche dello stile di vita si associa
ad una riduzione della mortalità cardiovascolare nel diabete tipo 2?**

Ilaria Dicembrini

Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes
Look AHEAD Research Group, Wing RR et al. N Engl J Med. 2013;369(2):145-54

11 **Nuove possibili applicazioni terapeutiche per gli analoghi del GLP-1
nel trattamento delle malattie neurodegenerative: studio pilota
su Exenatide e malattia di Parkinson**

Marta Letizia Hribal

Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease
Aviles-Olmos I et al. J Clin Invest. 2013;123(6):2730-2736. doi:10.1172/JCI68295

13 **Effetti di un breve ciclo di terapia statinica intensiva sul contenuto
lipidico intraplacca**

Mauro Rigato

Changes in Plaque Lipid Content After Short-Term Intensive Versus Standard Statin Therapy
Kini AS et al. Journal of the American College of Cardiology, Vol. 62, No. 1, 2013

Beyond Glycemia

Anno II - N. 3, 2013
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Marco Comaschi
Agostino Consoli
Paola Fioretto
Davide Lauro
Edoardo Mannucci
Gianluca Perseghin
Giorgio Sesti

Board Specialisti Giuseppe Paolisso
Roberto Pontremoli
Paolo Verdecchia

Redazione Scientifica Riccardo Candido
Angelo Cignarelli
Patrizia Di Fulvio
Ilaria Dicembrini
Marta Letizia Hribal
Mauro Rigato

Redazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

Impaginazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura 4.000 copie

Copyright ©2013 SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

EDITORIALE

Le malattie cardiovascolari sono, caratteristicamente, la conseguenza dell'interazione tra molteplici fattori di rischio, su un terreno geneticamente suscettibile. Di conseguenza, la prevenzione efficace passa attraverso un controllo accurato di molti parametri (la pressione arteriosa, il colesterolo LDL, la glicemia, eccetera). D'altro canto, anche quando tutti i fattori di rischio siano riportati entro livelli ottimali, il rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare non si riduce mai a zero; al contrario, la maggior parte degli eventi cardiovascolari maggiori si verificano in soggetti che definiremmo "a basso rischio". Da questa osservazione nasce il concetto di "rischio residuo", che indica quella quota (rilevante) di morbilità cardiovascolare che non può essere spiegata dai fattori di rischio classici. Tra i molti parametri candidati alla spiegazione del rischio residuo, l'iperuricemia è uno dei più interessanti, sia sul piano epidemiologico che fisiopatologico. Pur essendo i dati derivanti da trial clinici ancora limitati, la ricerca in questo settore si sta sviluppando in maniera vivace, grazie anche alla disponibilità di nuovi presidi farmacologici. Un altro possibile fattore di rischio è l'obesità; uno degli articoli analizzati in questo numero prende proprio in considerazione l'effetto del calo ponderale sull'incidenza di eventi cardiovascolari, peraltro senza giungere a conclusioni definitive. E' certo, però, che la riduzione del peso cor-

poreo nei soggetti obesi, con metodi medici o chirurgici, determina un marcato miglioramento di molti fattori di rischio, con meccanismi solo in parte noti.

Anche tra i fattori di rischio consolidati, come ad esempio l'ipercolesterolemia, è possibile che, oltre ai livelli raggiunti con la terapia, anche le modalità del trattamento influiscano sugli esiti. E' interessante notare, ad esempio, che una terapia con statine ad alte dosi per periodi di tempo circoscritti può stabilizzare la placca. Là dove esistono più classi di farmaci che agiscono sullo stesso fattore di rischio (ad esempio, il diabete di tipo 2), dobbiamo essere consapevoli che la scelta dell'una o dell'altra molecola può avere effetti diversificati sull'incidenza di malattie cardiovascolari. Proprio per questo motivo, le autorità regolatorie richiedono trial di grandi dimensioni su outcome cardiovascolari per tutti i nuovi farmaci approvati per il diabete di tipo 2. Da questi trial, oltre che dati di grande importanza per le malattie cardiovascolari, si possono ricavare informazioni preziose anche sugli eventi avversi rari. Questo è il caso, ad esempio, delle pancreatiti, che alcuni autori hanno associato alle terapie basate sulle incretine; la questione è stata meglio inquadrata grazie ai casi riportati nei primi trial cardiovascolari con gli inibitori della DPP4, come riassunto nel "Leading article" di questo numero.

Il Board Scientifico

La scheda del Board

ILARIA DICEMBRINI



Ilaria Dicembrini nata ad Arezzo nel 1975, si è laureata in Medicina e Chirurgia con 110 e lode presso l'Università degli Studi di Firenze, specializzandosi in Endocrinologia e Malattie del Ricambio nel 2007.

Nel 2013 ha conseguito il titolo di Dottore di Ricerca in Biotecnologie Endocrinologiche, Molecolari e Rigenerative discutendo i risultati di uno studio sperimentale, realizzato con la collaborazione del National Institute of Health (Bethesda, Maryland, USA), su modelli animali di obesità/diabete tipo 2 nei quali è stata ottenuta una persistente secrezione di un analogo del GLP-1 da parte delle ghiandole salivari mediante terapia genica.

Ha pubblicato 35 articoli su riviste scientifiche internazionali concentrando la propria attività clinica e di ricerca oltre che nell'ambito del sistema delle incretine, anche sulle innovazioni tecnologiche in campo di terapia del diabete tipo 1 (microinfusori e monitoraggio in continuo della glicemia) e sull'approccio multidisciplinare di gruppo a patologie croniche come obesità e diabete.

Dal 1999 fa parte dell'equipe diretta da Prof. Carlo Maria Rotella, lavorando attualmente presso l'Agenzia Diabetologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, sotto la direzione del Dr. Edoardo Mannucci.

E' socio ordinario della Società Italiana di Diabetologia e della Società italiana dell'Obesità.

L'importanza di valutare l'acido urico nella routine clinica per la valutazione del rischio di mortalità

Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography

Silbernagel G, Hoffmann MM, Grammer TB, Boehm BO, März W
Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013 Jan;23(1):46-52

Angelo Cignarelli

Elevati livelli sierici di acido urico (AU) sono associati alla patogenesi di malattie cardiovascolari. Tuttavia non è ancora chiaro se l'aumento di AU possa rappresentare di per sé un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattie cardiovascolari o se sia solo un fattore associato, ma non abbia ruolo patogenetico. È stato osservato come alcuni degli effetti benefici cardiovascolari del losartan nel trial clinico Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) e di atorvastatina nel trial GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) siano da attribuire agli effetti modulatori di questi farmaci sui livelli di AU. Nel presente studio, gli Autori si propongono di valutare nei soggetti per i quali è stata programmata una coronarografia se i livelli di AU possano predire in modo indipendente non solamente la mortalità per tutte le cause, ma anche quella cardiovascolare e per morte cardiaca improvvisa.

Per questo studio, sono stati analizzati i parametri dei partecipanti della coorte oggetto dello studio Ludwigshafen Risk and Cardiovascular health (LURIC) nel quale sono stati arruolati un totale di 3245 individui.

I criteri di inclusione sono stati: stabilità dal punto di vista clinico ad eccezione delle sindromi coronariche acute, e disponibilità dei dati di una coronarografia. Le indicazioni per coronarografia a individui in condizioni clinicamente stabili erano rappresentate da dolori retrosternali o toracici e/o risultati di test non invasivi suggestivi per ischemia miocardica.

Dei 3245 partecipanti inclusi nell'analisi, 1023 (31,5%) erano diabetici di tipo 2, e 9 (0,3%) diabetici di tipo 1, mentre 2360 dei 3245 soggetti erano ipertesi.

Sono stati determinati quartili sesso-specifici di AU che sono stati utilizzati per modelli statistici multivariati.

È stato effettuato un follow-up per mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare, e per morte cardiaca improvvisa con una durata media (\pm deviazione standard) di 7,3 (\pm 2,3) anni.

Alla visita basale, i livelli di AU erano correlati con la gravità dell'aterosclerosi coronarica valutata mediante angiografia quantitativa.

L'impiego di diuretici, ACE-inibitori, beta-bloccanti e acido acetilsalicilico è risultato più frequente nei soggetti con elevati livelli di AU, ed i livelli di proteina C reattiva erano più elevati nel quarto quartile di AU. Inoltre, la funzionalità renale, valutata con la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) stimata, ed i livelli di colesterolo HDL, sono risultati inversamente correlati ai quartili di AU.

In linea con precedenti lavori, gli Autori hanno messo in evidenza come i pazienti appartenenti ai quartili di AU più elevati fossero maggiormente affetti da ipertensione, diabete di tipo 2 e maggiormente avvezzi al fumo di sigaretta, in maniera indipendente da sesso, età, ed indice di massa corporea (IMC), così come dal l'impiego di farmaci. È stato quindi confermato che elevati livelli di AU sono associati ad altri noti fattori di rischio cardiovascolare come aumento dell'IMC, dei trigliceridi, degli acidi grassi liberi, insulino-resistenza, ridotte concentrazioni di HDL-colesterolo, ridotta funzionalità renale valutata mediante GFR-stimata, ed infiammazione sistemica valutata tramite PCR.

Dall'analisi statistica dei dati basali dello studio trasversale è emerso che il rischio (O.R.) di essere affetto da ipertensione e diabete mellito tipo 2 per i soggetti appartenenti al quarto quartile di AU vs coloro che rientravano nel primo quartile è 1,84 (1,42-2,39)

Elevati livelli di AU sono significativamente associati ad un aumento della mortalità sia per tutte le cause che cardiovascolare.

I meccanismi patogenetici alla base di tale associazione non sono ancora chiari.

I risultati dello studio sottolineano l'importanza di misurare l'AU nella routine clinica per la valutazione del rischio di mortalità.

e 1,50 (1,13-1,98), rispettivamente, in maniera indipendente dai comuni fattori confondenti.

Durante il follow-up si sono verificati 730 decessi, di cui 473 (64,8%) per malattie cardiovascolari; in 184 (25,2%) casi per morte cardiaca improvvisa.

Gli Autori, eseguendo un'analisi univariata, hanno evidenziato una forte associazione tra elevati livelli di AU e mortalità per tutte le cause e cardiovascolare.

Aggiustando per sesso ed età, i soggetti appartenenti al quarto quartile di AU hanno mostrato un aumento della mortalità per tutte le cause (Hazard Ratio (HR) = 1.68) e cardiovascolare (HR = 2.00) rispetto ai soggetti del primo quartile. Inoltre, livelli elevati di AU sono risultati anche un fattore di rischio significativo per morte cardiaca improvvisa (HR = 2.27, $p < 0.001$) (Fig. 1). Tali associazioni sono rimaste significative anche inserendo come covariate nel modello statistico i comuni fattori di rischio cardiovascolare (GFR, IMC, diabete, ipertensione, fumo, tri-

gliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL) ed anche la gravità dell'aterosclerosi coronarica. Anche dopo l'inclusione dell'impiego di farmaci (in particolare l'uso di diuretici, acido acetilsalicilico, e beta-bloccanti noti per essere alla base di un aumento dei livelli AU) nel modello statistico le associazioni tra i quartili di AU e la mortalità cardiovascolare e per morte cardiaca improvvisa sono risultate ancora significative. Da questo studio prospettico emerge pertanto che elevati valori di AU sono predittivi di un aumento della mortalità cardiovascolare e alta incidenza di morte cardiaca improvvisa nei soggetti caratterizzati da intermedio ed elevato rischio cardiovascolare. I risultati sull'associazione tra AU e mortalità cardiovascolare sono in linea con i dati di coorti di popolazione di numerosi trial clinici tra cui the National Health And Nutrition Examination Survey cohort, il Kuopio Ischemic Heart Disease risk factor study, il MONItoring trends and determinants on Cardiovascular diseases Augsburg study. Le basi molecolari di tale associazione non sono però chiare: le analisi genetiche non supportano

infatti un ruolo causale dell'AU nella patogenesi della malattia vascolare. In uno studio tedesco (Myocardial Infarction Family Study), diversi polimorfismi sono risultati significativamente associati alle concentrazioni di AU, ma nessuno di essi è risultato associato con il rischio di malattia coronarica. Inoltre, i polimorfismi che mostravano interazioni con i livelli di AU non erano correlati con la sindrome metabolica o diabete mellito tipo 2. Tuttavia, gli Autori sottolineano come questi studi non possiedano una sufficiente potenza statistica per rispondere in maniera conclusiva ad una ipotesi patogenetica.

Sono quindi certamente necessari futuri studi meccanicistici per affrontare questo tema, tuttavia gli Autori dimostrano che esiste una forte associazione tra AU e mortalità cardiovascolare e per morte improvvisa nei soggetti avviati a coronarografia, indipendente da fattori di rischio noti per la patologie cardiovascolari e pertanto dimostrano l'importanza di misurare l'AU nella routine clinica per la valutazione del rischio di mortalità.

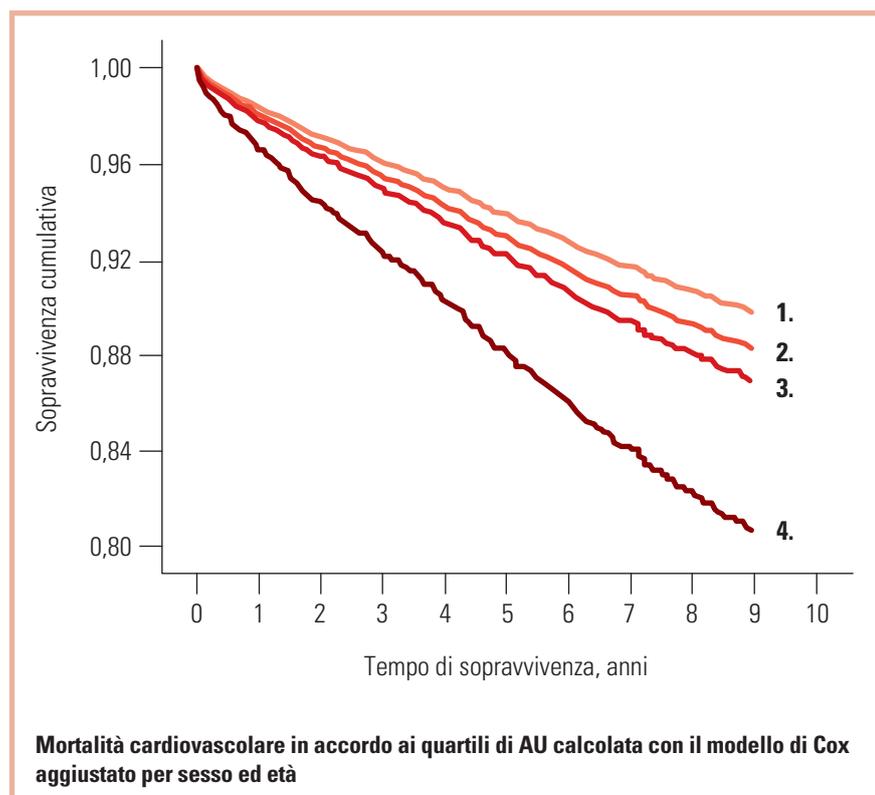


Figura 1

Il miglioramento del controllo glicemico dopo by-pass gastrico è dovuto solo in parte al GLP-1

GLP-1 Action and Glucose Tolerance in Subjects With Remission of Type 2 Diabetes After Gastric Bypass Surgery

Jiménez A, Casamitjana R, Viaplana-Masclans J, Lacy A, Vidal J
Diabetes Care 2013;36:2062-69

Patrizia Di Fulvio

È noto che il by-pass chirurgico alla Roux-en-Y (RYGBP) induce un miglioramento del compenso glicemico in pazienti obesi affetti da Diabete Mellito tipo 2 (DM2), ma non è ancora chiaro mediante quale meccanismo. Finora sono state chiamate in causa la restrizione calorica e la perdita di peso, tuttavia numerose evidenze supportano l'ipotesi che in realtà siano coinvolti meccanismi indipendenti dal dimagrimento; di certo in seguito all'intervento di bypass gastrico la secrezione di Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) aumenta in maniera importante, con conseguente normalizzazione, e talvolta aumento esagerato, della secrezione insulinica postprandiale; questa associazione però non prova di per sé l'effetto causale del GLP-1 nella remissione del DM2. Per la comprensione del ruolo metabolico del GLP-1 è di grande utilità il blocco farmacologico della sua attività, mediante infusione di un potente antagonista del suo recettore, exendin-(9-39). Lo scopo di questo lavoro è stato di esaminare l'effetto del blocco dell'azione di GLP-1 sulla glicemia e sulla risposta di vari ormoni coinvolti nella regolazione del metabolismo glucidico dopo l'ingestione di un pasto in soggetti diabetici sottoposti a RYGBP, con una remissione prolungata di malattia. A tal fine, 8 donne diabetiche sottoposte a RYGBP e 7 donne di controllo sane di peso normale, appaiate per età, sono state sottoposte, dopo il digiuno notturno, all'infusione di exendin-(9-39) e salina in due giorni diversi; durante il test i soggetti hanno ingerito un pasto liquido standard e sono stati prelevati campioni ematici ogni 10 minuti per i dosaggi descritti e per il calcolo dell'indice insulinogenico e della sensibilità insulinica (come HOMA-IR). Le caratteristiche clini-

Il blocco farmacologico dell'azione del GLP-1 altera solo in parte la glicemia dopo l'ingestione di cibo.

che delle pazienti studiate sono riassunte nella tabella 1. La scelta da parte degli Autori di pazienti in follow-up chirurgico da oltre 2 anni serve ad evitare il potenziale effetto confondente della restrizione calorica intensa e/o della perdita di peso rapida sulla tolleranza glucidica. L'infusione di exendin-(9-39) ha prodotto un aumento significativo dell'AUC del glucosio dopo l'ingestione del pasto in entrambi i gruppi in studio, tuttavia con un pattern temporale differente (Fig. 1); le pazienti presentavano un picco glicemico più precoce e più elevato rispetto alle donne di controllo ma l'infusione del farmaco non

Caratteristica	RYGBP	Controlli	P
n	8	7	
Età (anni)	54,1±8,4	47,0±10,8	n.s.
Durata del DM2 prima della RYGBP	2,1±1,1	-	
BMI prima dell'intervento (kg/m2)	46,8±6,6	-	
BMI al momento dello studio (kg/m2)	30,8±4,7	21,1±1,3	<0,001
Glicemia a digiuno prima dell'intervento (mg/dL)	125±27,5	-	
Glicemia a digiuno al momento dello studio (mg/dL)	85,7±6,7	88,1±8,3	n.s.
HbA1c prima dell'intervento (%)	6,6±0,9	-	
HbA1c al momento dello studio (%)	5,7±0,2	5,6±0,1	n.s.
Perdita di peso (% al basale)	33,9±5,6	-	
HOMA-IR (al momento dello studio)	1,15±0,3	1,10±0,4	n.s.

Caratteristiche dei pazienti studiati

Tabella 1

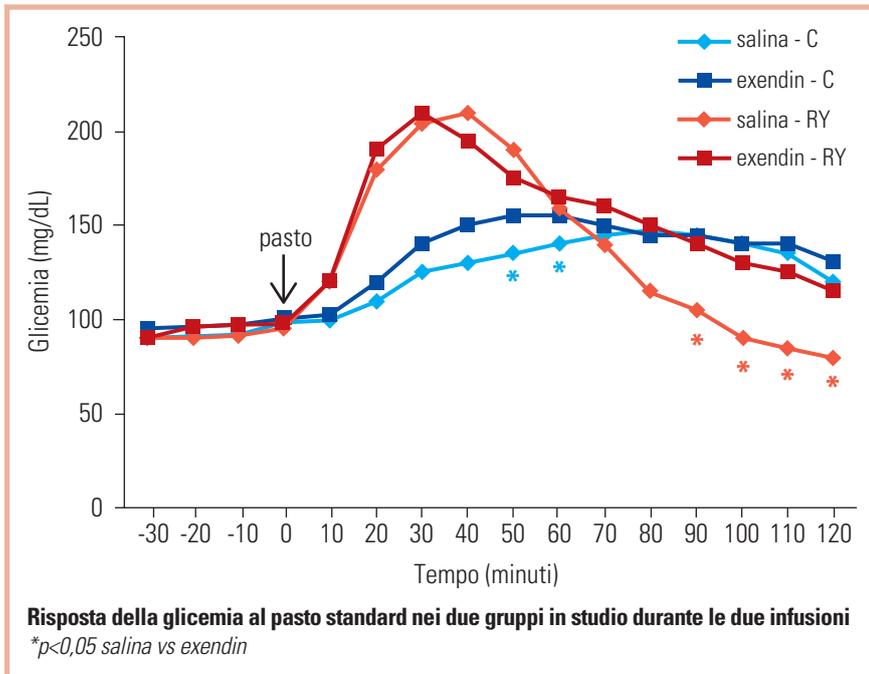


Figura 1

modificava l'AUC del glucosio rispetto all'infusione di salina, se non per un lieve ma significativo, rialzo dei valori di glicemia durante la seconda ora del test. L'infusione di exendin-(9-39) produceva una diminuzione significativa del picco di concentrazione sia dell'insulinemia sia del C-peptide in risposta al pasto nel gruppo RYGBP, nonostante un HOMA-IR confrontabile (nel gruppo di controllo le due curve erano sovrapponibili). Le concentrazioni di glucagone, subivano un aumento paradossale dopo l'ingestione del pasto in entrambe le condizioni di infusione nelle pazienti RYGBP, con una risposta dell'ormone più ampia rispetto al controllo nonostante una tolleranza glucidica comparabile. L'infusione di exendin-(9-39) non modificava l'andamento della curva di risposta al pasto del GLP-1, significativamente più ampia nel gruppo chirurgico rispetto al gruppo di controllo, in cui invece è stato evidente l'effetto del trattamento con valori aumentati dell'ormone fino alla fine del test. Una situazione analoga si è verificata per il GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide).

Gli autori concludono quindi che il blocco farmacologico dell'azione del GLP-1 nei pazienti RYGBP non influenza in maniera determinante la risposta glicemica al pasto, forse perché l'aumentata secrezione dell'ormone non è l'elemento chiave della risoluzione del DM2 dopo questo tipo di approccio chirurgico. Lo schema sperimentale dello studio non permette però di indagare il rapporto relativo tra i vari fattori in gioco nel determinare la glicemia postprandiale (a differenza degli studi fatti mediante clamp iperglicemico). Questi risultati permettono però di va-

lutare i profondi effetti metabolici derivanti dall'intervento di bypass gastrico: infatti se, come è noto, nei pazienti operati il glucosio viene assorbito di più (vedi picco precoce nel gruppo chirurgico, che probabilmente riflette un rapido svuotamento del moncone gastrico dopo pasto liquido), contemporaneamente durante l'infusione di exendin-(9-39), a parità di glicemia si verifica una minore produzione di insulina, mentre non si evidenziano cambiamenti della secrezione di GLP-1, GIP e glucagone, che invece aumentano nel gruppo di controllo durante il trattamento con il farmaco. Il dato interessante, per cui non è stato ancora trovato un meccanismo giustificativo, è rappresentato dai livelli elevati di glucagone presenti in queste pazienti, nonostante la glicemia si trovasse entro limiti di normalità e i livelli di GLP-1 fossero elevati. Evidentemente la normalizzazione dell'iperglicemia non è il meccanismo sotteso alla risoluzione

del DM2 dopo l'approccio chirurgico.

Il presente studio è tuttavia limitato dal numero esiguo di soggetti arruolati, con una differenza molto ampia di BMI tra i due gruppi di sole donne considerate; l'osservazione inoltre è stata limitata a 120 minuti dopo il pasto, quando la glicemia nelle donne di controllo non era ancora ai livelli basali; non è stata inoltre valutata la velocità di svuotamento gastrico, recentemente chiamata in causa nel controllo della glicemia.

Nonostante tali limiti lo studio offre una precisa valutazione dei meccanismi endocrini coinvolti nella regolazione della glicemia nei pazienti trattati con bypass gastrico, conferma il ruolo del GLP-1 nella regolazione della glicemia dopo bypass gastrico e indica la presenza di meccanismi aggiuntivi, probabilmente preponderanti, alla base della risoluzione del DM2 in questi pazienti, aprendo le porte a nuove linee di ricerca. Sarebbe auspicabile replicare questo tipo di analisi in popolazioni differenti, con durata di malattia diversa e differente BMI.

La remissione del diabete in seguito a RYGBP è mediata solo in parte dall'aumento del GLP-1.

Altri meccanismi endocrini, in cui il transito intestinale risulta coinvolto, sono evidentemente responsabili del ripristino del buon controllo della glicemia.

Terapie basate sulle incretine e pancreatiti: un rapporto controverso

Edoardo Mannucci, Ilaria Dicembrini
Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Rispetto ai farmaci precedentemente disponibili, le terapie basate sulle incretine sono state presentate come meglio tollerate e più sicure. Negli studi registrativi, gli inibitori della DPP4 non presentano alcun effetto collaterale in più rispetto al placebo (1), mentre per gli agonisti del GLP1 l'unico evento avverso (la nausea con vomito), benché fastidioso, non è pericoloso (2). Anche sul piano della sicurezza cardiovascolare questi farmaci appaiono molto sicuri (3), se non addirittura dotati di effetti potenzialmente terapeutici (4,5). La segnalazione che le incretine avrebbero potuto provocare un grave aumento del rischio di pancreatite (6) è perciò giunta come notizia totalmente inaspettata.

La preoccupazione per un possibile effetto negativo delle terapie basate sulle incretine sull'incidenza di pancreatiti risale al 2008, quando furono rese note alcune osservazioni sperimentali su possibili effetti negativi di alte dosi di inibitori della DPP4 sul pancreas esocrino di alcuni tipi di roditori. I risultati sperimentali al proposito sono in realtà assai controversi: in base al modello animale ed alle dosi di farmaci

utilizzati, sono stati riportati effetti favorevoli (7) o inibenti (8,9) la flogosi del pancreas esocrino; nella grandissima maggioranza degli studi disponibili ed in tutti i dati sui primati, anche con dosi molto elevate di agonisti del GLP1 o inibitori della DPP4, non si osserva alcun fenomeno infiammatorio a carico del pancreas (10). Peraltro, i dati sperimentali in vivo ed in vitro indicano che il recettore del GLP-1 non è espresso dalle cellule acinari del pancreas e che l'ormone non ha effetti sulla secrezione di amilasi (11,12).

Nel complesso, il quadro che emerge dagli studi preclinici è abbastanza rassicurante. D'altro canto, i dati ottenuti in specie diverse dall'uomo, in condizioni sperimentali assai lontane da quelle che si realizzano con la somministrazione del farmaco nella pratica clinica, devono essere considerati con cautela, in quanto potrebbero non essere predittivi dei reali effetti del trattamento. Quando sussiste anche un minimo segnale di potenziale rischio derivante da studi sperimentali, quindi, è necessario verificare con grande attenzione ciò che accade sul piano clinico.

Dati di farmacovigilanza

Un primo modo per controllare l'eventuale rischio di eventi avversi associati ad un farmaco è l'esame dei dati di farmacovigilanza. In tutti i principali Paesi, i medici sarebbero tenuti a segnalare ad una autorità nazionale tutti i casi di reazioni avverse a farmaci, probabili o certe. In Italia, questo obbligo viene spesso disatteso; in altri Paesi, però, il numero di segnalazioni effettuate è più consistente, tanto da consentire la costituzione di database di buone dimensioni. Tra quelle disponibili, la banca dati più grande è quella statunitense, liberamente consultabile sul web.

Proprio analizzando i dati di farmacovigilanza americana, Butler e collaboratori (13) hanno suggerito un aumento molto consistente (fino ad 8-10 volte) del rischio di pancreatite nei pazienti trattati con exenatide o sitagliptin, i due farmaci basati sulle incretine commercializzati per primi, per i quali esistono dati più abbondanti. Questa analisi è stata però aspramente criticata per molti motivi: intanto, si basa sui soli casi riportati alla farmacovigilanza, che sono una piccola minoranza del totale; per i farmaci più recenti, eventuali eventi clinici inaspettati hanno maggiore probabilità di essere riportati rispetto a quanto accade per i farmaci più vecchi. Inoltre, le stime di rischio non tengono conto del numero di pazienti esposti al farmaco, che non è ricostruibile dai database di farmacovigilanza. È stato anche osservato che la diagnosi di pancreatite non è sempre facile e che, in qualche caso, effetti collaterali del farmaco (ad esempio, nausea ed epigastralgie da agonisti del GLP-1) possono simulare i sintomi di pancreatite.

Per tutti questi motivi, le analisi di farmacovigilanza non sono mai dimostrative di un evento avverso; esse possono soltanto richiamare l'attenzione su una relazione possibile, da verificare attraverso indagini epidemiologiche.

Dati osservazionali

Nel corso degli ultimi anni, sono stati condotti vari studi epidemiologici retrospettivi per verificare l'eventuale associazione tra terapie basate su incretine e pancreatiti acute (Tabella 1). Per la maggior parte, si tratta di studi di coorte, in cui viene reclutata una popolazione di pazienti diabetici di tipo 2, nella quale si verifica l'esposizione al farmaco e l'incidenza di pancreatite (14-17). Fanno eccezione lo studio di Dore et al. (18), che confronta coorti appaiate che iniziano un trattamento con exenatide o con metformina o sulfaniluree, e lo studio di Singh et al. (19), che è disegnato come studio caso-controllo (cioè confronta l'esposizione al farmaco di pazienti con pancreatite e di pazienti senza pancreatite con caratteristiche simili). Nella maggior parte degli studi si considera l'effetto dell'exenatide (14-18); soltanto in due lavori viene studiato anche sitagliptin (14,15). Nello studio caso-controllo di Singh et al. (19) non si distingue tra agonisti del GLP-1 ed inibitori della DPP4, che vengono analizzati insieme.

I risultati degli studi epidemiologici sono riassunti nella Tabella 1. Nella maggior parte degli studi disponibili, non si evidenzia alcun incremento di rischio (14-17). Soltanto nello studio di Singh et al. (19) si osserva un aumento del rischio; peraltro, l'interpretazione di

	Pazienti in trattamento con incretine (n)	Rischio stimato (intervallo di confidenza al 95%)
Studi di coorte		
Dore, 2009 [14]	27.996 con exenatide 16.276 con sitagliptin	1.0 [0.6-1.7] con exenatide 1.0 [0.5-2.0] con sitagliptin
Garg [15]	6.545 con exenatide 15.826 con sitagliptin	0.9 [0.6-1.5] con exenatide 1.0 [0.7-1.3] con sitagliptin
Romley [16]	6.983	0.9 [0.6-1.4]
Wenten [17]	24.237	0.9 [0.6-1.4]
Dore, 2011 [18]	25.719	0.5 [0.2-0.9]
Studi caso-controllo		
Singh [19]	-	2.0 [1.3-3.0]

Tabella 1

questo studio è resa complessa dal mancato aggiustamento per alcuni fattori confondenti potenzialmente molto importanti, come l'indice di massa corporea: i pazienti più obesi, che hanno già un rischio aumentato di pancreatite indipendentemente dal trattamento, hanno anche maggior probabilità di ricevere una terapia basata sulle incretine. Un altro risultato deviante è quello di Dore et al. (18), nel quale exenatide sembra avere addirittura un effetto protettivo; questo risultato è stato però criticato (20) perché esclude dall'analisi i pazienti con trattamento pregresso e non attuale con exenatide, nei quali il rischio di pancreatite è aumentato (ciò significa che i medici tendono a sospendere exenatide quando si verifica una pancreatite).

Nel complesso, gli studi epidemiologici disponibili non forniscono alcun chiaro segnale di rischio. Occorre però considerare che le dimensioni degli studi sono relativamente limitate, per cui gli intervalli di confidenza sono ampi. Inoltre, le osservazioni retrospettive sono gravate dalla possibilità di errori nella diagnosi di pan-

creatite, che aumentano il rumore di fondo e quindi possono ridurre eventuali differenze tra pazienti che ricevono farmaci diversi. Infine, come in tutti gli studi epidemiologici, occorre considerare che differenze nelle caratteristiche cliniche dei pazienti cui vengono prescritti farmaci diversi potrebbero interferire con i risultati. Di conseguenza, i dati osservazionali, pur fornendo indicazioni molto più affidabili rispetto alle analisi di farmacovigilanza, necessitano di essere ulteriormente verificati con i risultati dei trial clinici randomizzati, che non risentono di eventuali fattori confondenti.

Risultati dei trial clinici

Nella fase di sviluppo clinico, la pancreatite acuta non è emersa come possibile evento avverso di nessuno tra gli agonisti del GLP-1 e gli inibitori della DPP4. Per quanto riguarda sitagliptin e linagliptin, analisi congiunte dei casi di pancreatite segnalati negli studi di fase 2 e/o 3 non hanno mostrato alcun



Figura 1

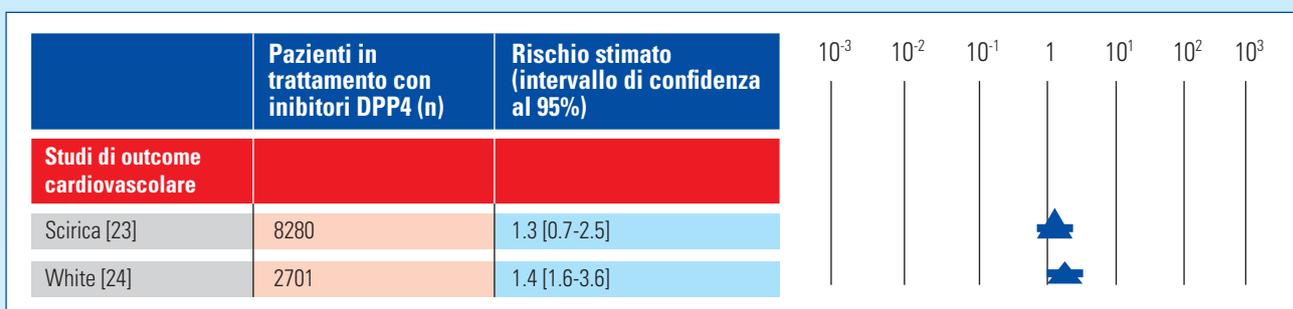


Figura 2

incremento di rischio rispetto ai controlli per ciascuno dei due farmaci (21,22). Combinando i dati disponibili per tutti gli inibitori della DPP4, il rischio di pancreatite è comunque sovrapponibile a quello dei gruppi di controllo (Fig. 1) (23).

Recentemente, si sono aggiunti i risultati di due grandi studi di outcome cardiovascolare, su saxagliptin (24) e alogliptin (25), nei quali si è verificata anche l'incidenza di pancreatite; ambedue gli studi non forniscono chiare indicazioni di rischio (Fig. 2).

I dati disponibili sugli agonisti del GLP-1 sono meno numerosi. Per exenatide, è stata condotta un'analisi degli studi registrativi, con esito abbastanza rassicurante (26). Non sono ancora disponibili risultati sulle pancreatiti derivanti dagli studi di outcome cardiovascolare, che sono attualmente in corso.

I risultati dei trial clinici, nel loro complesso, esclu-

donano che le terapie basate sulle incretine producano un ampio aumento del rischio di pancreatite, come era stato suggerito da alcuni (19). Anche questi dati, comunque, devono essere valutati in maniera critica. Essendo i casi di pancreatite relativamente poco numerosi, gli intervalli di confidenza restano piuttosto ampi; ciò significa che i risultati dei trial sono compatibili sia con una assoluta neutralità che con un lieve aumento di rischio. Inoltre, occorre considerare che i pazienti reclutati nei trial non sono perfettamente rappresentativi di coloro cui viene prescritto il farmaco nella pratica clinica quotidiana; alcune categorie di pazienti ad alto rischio di pancreatite (ad esempio, gli alcolisti), sui quali le terapie incretiniche potrebbero teoricamente provocare un aumento di rischio, hanno infatti scarsa probabilità di essere arruolati in un trial.

Conclusioni

L'antico principio "*primum non nocere*" resta un caposaldo della pratica medica moderna. L'introduzione di nuovi farmaci deve essere preceduta ed accompagnata da una valutazione molto attenta e puntuale degli aspetti di sicurezza. Per questo motivo, è necessaria una adeguata documentazione preclinica ed una buona mole di studi clinici controllati prima che una nuova molecola venga autorizzata.

Per quanto puntuali, queste valutazioni preliminari non potranno mai essere del tutto esaustive. Infatti, gli studi preclinici (in vitro o su modelli animali) sono soltanto grossolanamente indicativi del profilo di sicurezza del farmaco. I trial controllati, a questo proposito, sono più affidabili; il numero di pazienti coinvolti (in genere poche migliaia) e la durata media del trattamento (normalmente di 6-12 mesi) non consentono però, negli studi registrativi, di identificare eventuali eventi avversi rari o che si manifestano solo dopo esposizione al farmaco protratta nel tempo.

Le inevitabili limitazioni della documentazione disponibile sui nuovi farmaci al momento della loro prima commercializzazione fanno sì che resti, tra i medici, il timore che possano emergere effetti collaterali imprevisti. Per fugare queste legittime preoccupazioni, è importante una attenta opera di sorveglianza; in particolare, le segnalazioni di farmacovigilanza possono indicare aspetti da approfondire, attraverso studi epidemiologici (osservazionali) e trial clinici ulteriori. Questo è appunto quanto è accaduto nel caso degli inibitori della DPP4 e degli agonisti recettoriali del GLP-1. Gli studi sistematici (epidemiologici e trial), ormai

abbastanza numerosi, hanno fornito risultati complessivamente rassicuranti. Possiamo oggi affermare che le terapie incretiniche non determinano un grossolano aumento del rischio di pancreatite; resta la possibilità di un lieve aumento di rischio, peraltro ad oggi non dimostrata. Sul piano clinico, può essere prudente evitare questi farmaci nei pazienti a rischio particolarmente elevato di pancreatite acuta (in particolare, quelli con pregressa pancreatite e coloro che abusano di alcool); in tutti gli altri pazienti, le preoccupazioni sulle pancreatite non dovrebbero incidere sulla valutazione del rapporto rischi/benefici e quindi sulle decisioni terapeutiche. Questa è la posizione adottata dall'Autorità regolatoria Europea (27), che si può considerare perfettamente aderente ai dati disponibili.

Credo sia anche opportuno ricordare che l'attenzione alla sicurezza dovrebbe riguardare tutti i farmaci e non solo quelli introdotti più recentemente. Molti pensano che una molecola in commercio da molti decenni debba essere ormai perfettamente conosciuta in tutti i suoi aspetti, ma in realtà non è così. In passato, la documentazione (preclinica e clinica) necessaria per la registrazione di un nuovo farmaco era estremamente limitata, per cui venivano introdotte nell'uso clinico molecole della cui sicurezza si sapeva abbastanza poco. L'idea che la successiva esperienza clinica possa sopperire alla carenza di studi sistematici è fallace: un aumento dell'incidenza di un evento avverso che può verificarsi anche in assenza di farmaci (quale è la pancreatite) difficilmente viene colto dal singolo medico, anche molto esperto, nella sua pratica clinica. Anche

il sistema di farmacovigilanza è poco utile a questo riguardo, perché è raro che un medico pensi di attribuire un evento avverso inaspettato ad un farmaco disponibile da molto tempo, del quale si presume che il profilo di sicurezza sia ormai ben noto. In assenza di studi epidemiologici specifici o di trial di grandi dimensioni, la conoscenza degli eventi avversi alle terapie più antiche resta quindi approssimativa. Curiosamente, anche quando dati di questo genere sono disponibili, se il farmaco è in commercio da molto tempo si tende a sottovalutarli. Per restare all'esempio delle pancreatiti acute, uno studio epidemiologico ha mostrato un aumento di rischio di oltre tre volte nei pazienti trattati con glibenclamide (28), ma questo risultato, curiosamente, non ha generato alcun allarme.

L'attenzione nei confronti della sicurezza dei trattamenti è doverosa; essa dovrebbe però estendersi a tutte le terapie e non limitarsi a quelle più recenti. Qualora emergano sospetti su possibili eventi avversi inattesi, è importante che vengano rapidamente avviate le indagini di approfondimento e che la gestione dell'informazione avvenga in maniera cauta, evitando inutili allarmismi. Da questo punto di vista, la vicenda delle pancreatiti in associazione alle incretine è stata governata in maniera impropria. Dati molto preliminari e poco dimostrativi sono stati presentati sulla letteratura medica come pressoché certi (29), accendendo una discussione serrata e talora sopra le righe tra detrattori e sostenitori delle nuove terapie (10,29). Ciò che è peggio, le posizioni più allarmate ed allarmanti sono state trasmesse alla stampa laica e addirittura ai mezzi di comunicazione di massa, generando paure ingiusti-

ificate nei pazienti; paradossalmente, il rumore generato nell'ambiente non medico si è riverberato sulla stampa scientifica, mescolando dati clinici e trovate giornalistiche ed aumentando ancora la confusione (30). La sensazione di disorientamento si aggrava se si considerano i molteplici interessi che possono aver condizionato gli attori principali di questa disordinata discussione (industrie che producono incretine, industrie che producono farmaci concorrenti delle incretine, soggetti interessati alla riduzione della spesa per farmaci, testate giornalistiche in cerca di pubblicità, eccetera).

Dopo che le autorità regolatorie, quali la Food and Drug Administration e la European Medicines Agency, hanno preso una posizione più netta (27) e con la pubblicazione dei dati relativi alle pancreatiti nei primi due grandi studi di outcome cardiovascolare con gli inibitori DPP4 (24,25), è presumibile che la pressione mediatica su questo argomento si allenti e che il dibattito riprenda toni più adeguati. E' importante che, una volta spenti i riflettori dell'attualità, si continuino a raccogliere dati sulla possibilità di associazione tra incretine e pancreatiti, in modo da chiarire meglio le residue aree di incertezza.

Bibliografia

1. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224-35.
2. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a

- meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009;160:909-17.
- Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2011;33:511-27.
 - Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Jul 6. doi: 10.1111/dom.12175.
 - 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 Feb;15(2):112-20.
 - 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
 - Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. *Diabetes* 2009;58:1604-1615.
 - Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, Parada B, Mega C, Vala H, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm* 2010;2010:592760.
 - Souza-Mello V, Gregorio BM, Relvas-Lucas B, da Silva Faria T, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Pancreatic ultrastructural enhancement due to telmisartan plus sitagliptin treatment in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Pancreas* 2011;40:715-722.
 - Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013.
 - Horsch D, Goke R, Eissele R, Michel B, Goke B. Reciprocal cellular distribution of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) immunoreactivity and GLP-1 receptor mRNA in pancreatic islets of rat. *Pancreas* 1997;14:290-294.
 - Fehmann HC, Goke B, Weber V, Goke R, Trautmann ME, Richter G, et al. Interaction of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and cholecystokinin-8 in the endocrine and exocrine rat pancreas. *Pancreas* 1990;5:361-365.
 - Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes*. 2013 Jul;62(7):2595-60.
 - Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:559-566.
 - 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;33:2349-2354.
 - Romley JA, Goldman DP, Solomon M, McFadden D, Peters AL. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:904-911.

17. Wenten M, Gaebler JA, Hussein M, Pelletier EM, Smith DB, Girase P, et al. Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication: a follow-up study. *Diabet Med* 2012;29:1412-1418.
18. 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;25:1019-1027.
19. 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;173:534-539.
20. Gale E. Incretin therapy: should adverse consequences have been anticipated? *BMJ* 2013;346:f3617.
21. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther* 2013;4:119-145.
22. Scherthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle HJ, von Eynatten M. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(5):470-8.
23. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors And Pancreatitis Risk. *Diabetes Obes Metab* 2013.
24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; 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.
25. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 2.
26. Macconell L, Brown C, Gurney K, Han J. 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.
27. European Medicines Agency. Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. London, U.K.; 2013. Report No.: EMA/463027/2013.
28. Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, Wiholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care*. 2002 Feb;25(2):298-302.
29. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):2118-25.
30. "Diets, Drugs, and Diabetes", programma trasmesso in Inghilterra su Channel 4, in data 10.06.2013.

Il calo ponderale mediante modifiche dello stile di vita si associa ad una riduzione della mortalità cardiovascolare nel diabete tipo 2?

Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes

Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ
N Engl J Med. 2013;369(2):145-54

Ilaria Dicembrini

Nei pazienti diabetici tipo 2 sovrappeso/obesi le principali società scientifiche nazionali ed internazionali promuovono il calo ponderale mediante interventi sullo stile di vita, quali un aumento dell'attività fisica abbinato ad una restrizione dell'introito calorico giornaliero. Questa raccomandazione è basata sui benefici in termini di controllo glicemico, fattori di rischio cardiovascolare, qualità di vita e comorbidità evidenziati da studi osservazionali o randomizzati controllati a breve termine. Gli studi epidemiologici finora condotti, hanno mostrato però risultati contrastanti, probabilmente imputabili al fatto che non era possibile distinguere gli effetti del calo ponderale involontario. Questo lavoro analizza, per la prima volta mediante uno studio clinico randomizzato a lungo termine, gli effetti della riduzione intenzionale di peso sulla mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici tipo 2. In 16 cliniche statunitensi sono stati arruolati 5145 pazienti. Il campione analizzato è stato assegnato, mediante randomizzazione, ad un gruppo di intervento, finalizzato a raggiungere e mantenere un calo di peso pari ad almeno al 7% rispetto al basale, o ad un gruppo di controllo seguito con un percorso terapeutico convenzionale. I pazienti randomizzati al gruppo di intervento sono stati sottoposti a incontri individuali e di gruppo con frequenza settimanale nei primi 6 mesi, progressivamente ridotta poi negli anni fino ad un incontro individuale a cadenza mensile, mentre nel gruppo di controllo sono stati eseguiti tre incontri annuali di gruppo nei primi 4 anni, poi ridotti ad un singolo incontro a frequenza annuale. L'intervento terapeutico intensivo includeva: un obiettivo di introito calorico giornaliero compreso tra 1200 e 1500 kcal (<30% derivanti da grassi e >15% da proteine) per soggetti con peso minore di 114 kg e tra 1500 e 1800 kcal/die per soggetti che pesavano più di 114 kg; ed

una durata settimanale media di attività fisica moderata-intensa pari ad almeno 175 minuti. Rispetto allo studio Diabetes Prevention Program (DPP), l'intervento proposto dal Look Ahead includeva per entrambi i gruppi sia incontri individuali che di gruppo, un obiettivo più ambizioso di calo ponderale (10% versus 7%), più esercizio fisico (175 minuti versus 150), oltre alla possibilità di utilizzare per brevi periodi prodotti sostitutivi del pasto o orlistat. L'obiettivo primario era inizialmente quello di valutare gli effetti combinati su mortalità per cause cardiovascolari, incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus ischemico non fatale. Data la ridotta incidenza di eventi cardiovascolari nei primi due anni, è stata aggiunta all'obiettivo primario anche l'ospedalizzazione per angina. Lo studio è stato interrotto dopo un periodo medio di osservazione di 9.6 anni. La popolazione analizzata, per il 60% donne, aveva un'età media di 58.7 anni con un BMI di 36.0 kg/m², una durata media di diabete pari a 5 anni ed un controllo glicometabolico sub ottimale (HbA1c 7.2%; colesterolo LDL 112 mg/dl; pressione arteriosa <130/80 mmHg). Il calo ponderale raggiunto nel gruppo di intervento è stato massimo ad un anno (8.6% versus 0.7% nel gruppo di controllo) per poi diminuire, mantenendo sempre la significatività statistica fino a fine studio (6.0% versus 3.5%) (Fig. 1 A). Un andamento sovrapponibile è stato riportato per i valori di circonferenza vita (Fig. 1 B), pressione arteriosa sistolica e HbA1c (Fig. 1 C), mentre i benefici su trigliceridi, colesterolo HDL e LDL e pressione arteriosa diastolica non venivano mantenuti per tutta la durata dell'osservazione. Si

Il calo ponderale ha effetti benefici su circonferenza vita, profilo glicemico, pressorio e lipidico e conseguentemente sulla terapia farmacologica concomitante.

è registrata inoltre una riduzione nell'uso di farmaci antipertensivi, statine, metformina ed in particolare di insulina nel gruppo di intervento. Nel periodo di osservazione sono stati registrati 403 eventi nel gruppo di intervento e 418 nel gruppo di controllo, senza alcuna differenza statistica significativa (hazard ratio nel gruppo di intervento pari a 0.95; 0.83-1.09, $p=0.51$) (Fig. 1 D). L'intervento non ha determinato differenze significative tra gli obiettivi secondari, né nell'incidenza dei singoli eventi inclusi nell'obiettivo primario. L'approccio terapeutico intensivo è risultato associato ad un aumento dell'incidenza complessiva di fratture, ma non di quelle ritenute correlabili, come sede e tipologia, all'attività fisica od al verificarsi di ipoglicemie.

I risultati di questo studio sembrano suggerire l'assenza di effetti delle modifiche dello stile di vita, sulla mortalità cardiovascolare dei pazienti affetti da diabete tipo 2. In primo luogo dobbiamo sottolineare però come una progressiva riduzione ponderale sia stata raggiunta anche nel gruppo di controllo, mediante l'approccio terapeutico convenzionale, determinando a fine studio una differenza tra i due gruppi per quanto riguarda il peso corporeo pari soltanto al 2.5%. Inoltre i potenziali benefici dell'approccio intensivo potrebbero essere stati attenuati dalla riduzione di far-

I dati dello studio non consentono di stabilire se un intervento intensivo sullo stile di vita sia in grado di ridurre il rischio cardiovascolare in soggetti con diabete di tipo 2.

maci ad azione cardioprotettiva (ACE inibitori, statine e metformina) nel gruppo di intervento, oltre che dalla durata dello studio, non sufficiente a rilevare un eventuale modesto effetto sul profilo di rischio cardiovascolare, paragonabile a quello della riduzione della glicemia (stimato tra il 10 ed il 15%). Da sottolineare anche che l'inclusione dei discutibili ricoveri per angina tra gli obiettivi primari, potrebbe aver contribuito alla mancata evidenza dei benefici: infatti mentre i casi di angina risultano sovrapponibili, l'incidenza degli altri eventi inclusi nell'obiettivo primario, pur non raggiungendo la significatività statistica, è minore nel gruppo di intervento. In conclusione, in attesa di una più chiara evidenza circa gli effetti sul rischio cardiovascolare, questo studio conferma i benefici del calo ponderale mediante dieta ed esercizio fisico su circonferenza vita, profilo glicemico, pressorio e lipidico e conseguentemente sulla terapia farmacologica concomitante.

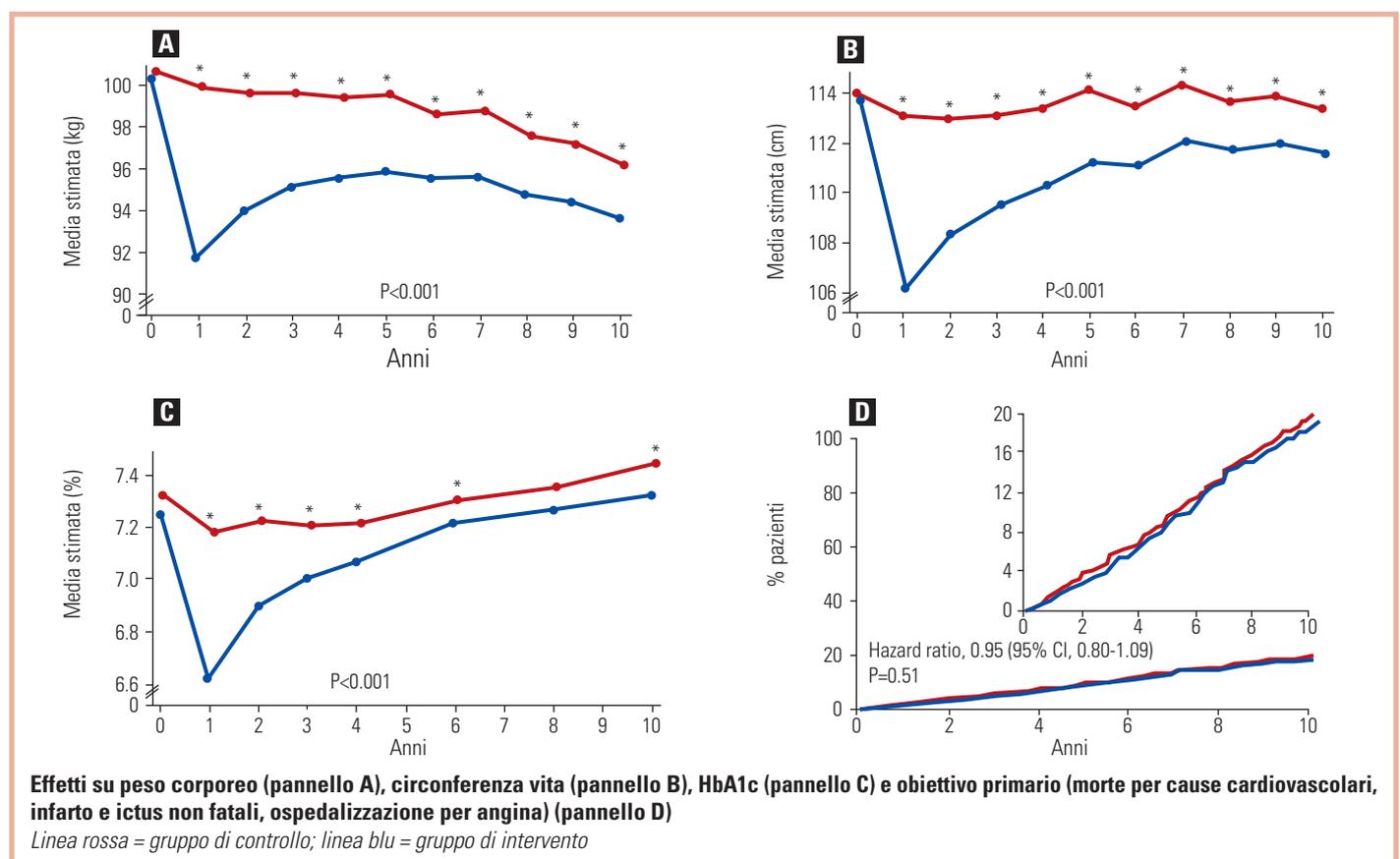


Figura 1

Nuove possibili applicazioni terapeutiche per gli analoghi del GLP-1 nel trattamento delle malattie neurodegenerative: studio pilota su Exenatide e malattia di Parkinson

Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease

Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Ell P, Soderlund T, Whitton P, Richard Wyse, Tom Isaacs, Limousin ALP, Foltynie T
J Clin Invest. 2013;123(6):2730–2736. doi:10.1172/JCI68295

Marta Letizia Hribal

Allo stato attuale mancano terapie veramente efficaci per la malattia di Parkinson, una patologia presente in circa il 4% della popolazione sopra gli 80 anni. Inoltre molti farmaci, che testati su modelli animali funzionavano in modo soddisfacente, si sono rivelati deludenti nel trattamento della patologia umana; per questa ragione Aviles-Olmos e colleghi hanno deciso di utilizzare un diverso approccio sperimentale valutando, in un piccolo studio pilota, l'efficacia di un farmaco già in commercio nel trattare la malattia di Parkinson. Il farmaco testato in questo studio, l'exenatide, appartiene alla classe degli analoghi del GLP-1 utilizzata con successo nel trattamento del diabete di tipo 2; più recentemente due studi, condotti ex-vivo e in modelli animali, hanno suggerito che tale farmaco potrebbe essere impiegato con successo anche nel trattamento dell'Alzheimer, una malattia neurodegenerativa con alcune caratteristiche simili al Parkinson. Gli Autori dello studio hanno quindi reclutato 45 soggetti con malattia di Parkinson non avanzata e li hanno suddivisi in due gruppi: il primo gruppo è stato trattato con exenatide in aggiunta alla terapia sintomatica abituale con levodopa, mentre il secondo gruppo di controllo ha continuato con la sola terapia sintomatica. I soggetti inclusi nello studio avevano un'età media di 59,4±8,4 anni nel gruppo di controllo e 61,4±6 anni nel gruppo trattato con exenatide ed una durata media di malattia di 11±5,9 e 9,6±3,4 anni, rispettivamente nel primo e nel secondo gruppo. Nel gruppo di

controllo era inoltre presente un numero maggiore di uomini rispetto al gruppo trattato con exenatide (20 vs 15 uomini corrispondenti rispettivamente al 83 e al 75% dei due gruppi). I pazienti trattati con exenatide mostravano, sia a 12 che a 14 mesi di trattamento, un punteggio significativamente migliore nella scala di valutazione MDS-UPDRS (una metodologia standardizzata ed approvata a livello internazionale per valutare lo stadio della malattia di Parkinson) (Fig. 1); il declino delle capacità cognitive appariva inoltre significativamente rallentato nel gruppo trattato con exenatide (Fig. 2). Nel corso dello studio, ci sono stati 4 abbandoni: 3 nel gruppo trattato con exenatide ed 1 nel gruppo di controllo; 1 dei 3 pazienti del gruppo exenatide ha lasciato lo studio prima della prima visita di controllo perché la malattia è divenuta incontrollabile con la terapia sintomatica usuale. Tale problematica potrebbe essere una conseguenza del rallentamento dello svuotamento gastrico, notoriamente causato da exenatide. Un altro dei pazienti ha invece lasciato lo studio a causa di un'eccessiva perdita di peso; a tale proposito è interessante sottolineare che, mentre nei pazienti con diabete di tipo 2 il fatto che exenatide limiti l'aumento di peso contribuisce alla sua efficacia terapeutica, in altre categorie di soggetti, come nel caso dei soggetti con Parkinson, questa caratteristica potrebbe

La terapia con analoghi del GLP-1 si è dimostrata efficace nel controllare la malattia di Parkinson in un piccolo studio pilota.

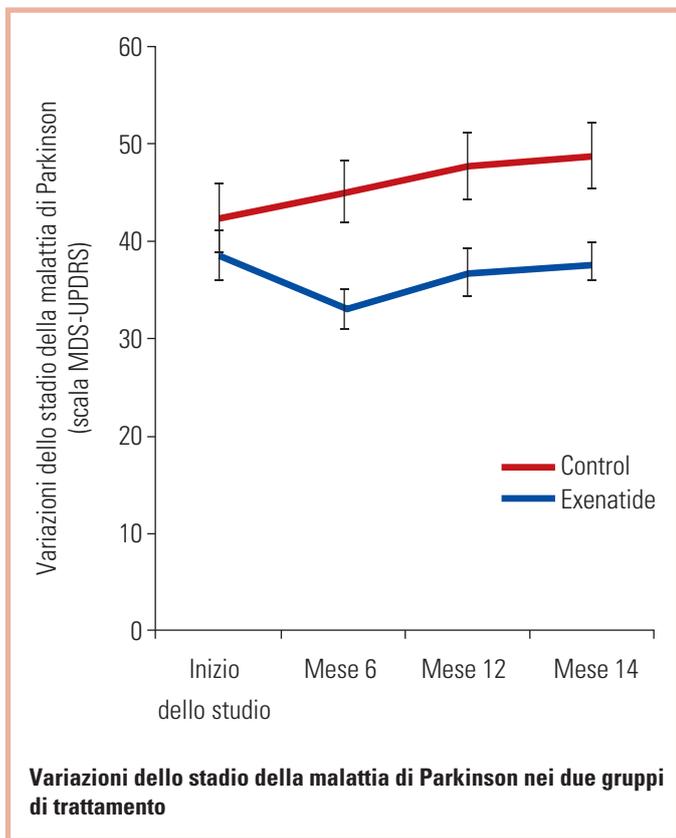


Figura 1

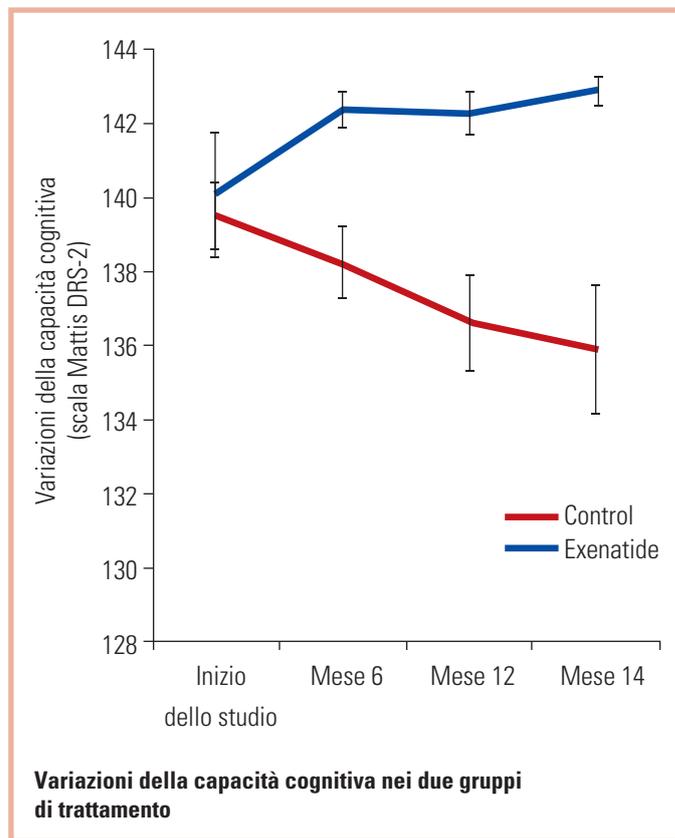


Figura 2

rappresentare un limite. Inoltre in tutti i pazienti trattati con exenatide si è osservata un'amplificazione della discinesia, un effetto collaterale comune della terapia sintomatica del Parkinson con levodopa; a causa di tale effetto, dovuto probabilmente anch'esso al rallentato svuotamento gastrico, è stato necessario ridurre la dose di exenatide in 5 pazienti. Nell'interpretazione dei risultati è importante inoltre sottolineare che, a causa degli elevati costi che sarebbero stati necessari per produrre un dispensatore di un farmaco placebo indistinguibile da quello utilizzato per exenatide, lo studio è stato condotto in aperto e la consapevolezza dei pazienti di essere assegnati ad uno specifico gruppo di trattamento potrebbe aver influenzato i risultati. Il numero dei soggetti studiati è inoltre basso ed esistevano delle differenze,

sia pur non significative, tra i due gruppi di pazienti al tempo zero, un altro fattore che potrebbe aver avuto un effetto sui risultati. Altro limite dello studio è che il periodo di "wash-out" (cioè di sospensione della terapia precedentemente somministrata) che ha preceduto la suddivisione nei due gruppi di trattamento è stato di soli 2 mesi; non è quindi possibile escludere effetti sintomatici a lungo termine del trattamento con exenatide nei soggetti con malattia di Parkinson. Nonostante tali importanti limiti i risultati dello studio aprono interessanti prospettive sulla possibilità di utilizzare gli analoghi del GLP-1 per un ampio spettro di patologie. Inoltre, alla luce anche dei recenti studi che suggerivano una simile efficacia di exenatide nel trattamento della malattia di Alzheimer, i risultati qui riassunti forniscono spunti utili per comprendere meglio i meccanismi patogenetici che sono alla base delle malattie neurodegenerative, da un lato, e del diabete di tipo 2 dall'altro e suggeriscono che tali patologie, pur distanti tra loro, possano avere elementi in comune che sarà interessante approfondire in futuri studi.

I risultati dello studio aprono importanti prospettive sulla possibilità di utilizzare farmaci di tale classe nel trattamento delle malattie neurodegenerative.

Effetti di un breve ciclo di terapia statinica intensiva sul contenuto lipidico intraplaacca

Changes in Plaque Lipid Content After Short-Term Intensive Versus Standard Statin Therapy

The YELLOW Trial (Reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy)

Kini AS, MD, Baber U, MD, Kovacic JC, MD, PHD, Limaye A, MD, Ali ZA, MD, Sweeny J, MD, Maehara A, MD, Mehran R, MD, Dangas G, MD, PHD, Mintz GD, MD, Fuster V, MD, PHD, Narula J, MD, PHD, Sharma SK, MD, Moreno PR, MD.

Journal of the American College of Cardiology, Vol. 62, No. 1, 2013

Mauro Rigato

Le statine sono una classe di farmaci che, oltre al noto effetto ipolipemizzante, possiede anche una serie di effetti pleiotropici in grado di ridurre lo stress ossidativo della parete vascolare, migliorando la funzionalità endoteliale. Per tali motivi la terapia con questi farmaci si associa a una netta riduzione del rischio cardiovascolare sia in prevenzione primaria, che secondaria. I meccanismi fisiopatologici implicati nella protezione vascolare non sono tuttavia completamente noti. Numerosi studi hanno evidenziato come il trattamento intensivo con statine sia in grado di ridurre le dimensioni delle placche aterosclerotiche, tuttavia pochi lavori hanno valutato l'effetto di tali farmaci sulla composizione della placca, in particolare sul contenuto in lipidi. In passato quest'ultimo era stimato mediante ecografia endovascolare (IVUS, Intra Vascular Ultra-Sound), oggi la metodica più sensibile è rappresentata dalla spettrometria vicina all'infrarosso (NIRS, Near Infra-Red Spectroscopy). Con questa tecnica, la composizione biochimica della placca è mappata in una scala cromatica, dove il colore giallo definisce un elevato contenuto di lipidi (LCBI, Lipid Core Burden Index).

Il presente studio prospettico, randomizzato in singolo cieco, si è posto l'obiettivo di valutare gli effetti di un breve periodo di terapia intensiva con statine, sul contenuto lipidico delle placche aterosclerotiche di pazienti affetti da coronaropatia critica (stenosi > 70%) di almeno due vasi coronarici.

Sono stati arruolati 87 pazienti nei quali la coronaropatia critica era stata riscontrata durante coronarografia eseguita in elezione per la

presenza di angina stabile, o per la positività di un test di ischemia inducibile. Lo studio angiografico è stato integrato con quello scintigrafico al fine di individuare la lesione (target) più meritevole di rivascolarizzazione percutanea, in base alla localizzazione dell'area ischemica rilevata in corso di stress. Tutte le lesioni critiche non trattate (NLT, Non Target Lesion) sono state quindi valutate al basale dal punto di vista funzionale, calcolando la riserva di flusso coronarico (FFR, Fractional Flow Reserve). Solo i pazienti con FFR < 0.8 sono stati inclusi nello studio, sottoposti a valutazione mediante IVUS e NIRS, e in seguito randomizzati a ricevere una terapia intensiva (rosuvastatina 40 mg/die) o a continuare l'abituale terapia statinica. Dopo 7 settimane di follow-up, ciascuna delle lesioni prima non trattate (NLT) è stata rivalutata mediante angiografia, FFR, NIRS e IVUS, al fine di valutare l'eventuale cambiamento del contenuto di lipidi all'interno della placca, definito dall'indice LCBI4 mm max (misurato nel segmento coronarico di 4 mm a maggior contenuto lipidico a partire dal punto di stenosi critica).

In merito ai risultati è importante segnalare come il valore di LCBI4 mm max al basale fosse significativamente più elevato nei pazienti randomizzati al braccio di studio intensivo, rispetto a quelli destinati a ricevere la terapia standard. Al termine del follow-up, soltanto nel gruppo di pazienti in terapia intensiva, si è registrata una riduzione significativa dell'indice LCBI 4 mm max, e quindi del contenuto di lipidi intra-placca rispetto al basale (490.6 vs 336.1,

Un breve ciclo di terapia con statine ad alte dosi è in grado di ridurre il contenuto di lipidi nel core della placca aterosclerotica.

LCBI _{4 mm max}	Standard (n=34)	Intensivo (n=36)	Valore di p
Basale (media) IQR*	356.7 (145.2 a 509.2)	490.6 (363.8 a 689.7)	0.01
Follow-up (media) IQR*	385.7 (139.2 a 510.9)	336.1 (252.3 a 479.9)	0.93
Variazione media (IC 95%)	2.4 (-36.1 a 44.7)	-149.1 (-210.9 a -42.9)	0.01
Variazione media % (IC 95%)	-0.6 (-22.0 a 12.4)	-32.2 (-40.4 a -12.4)	0.02

*IQR: range interquartile

Valori al basale e durante il follow-up di LCBI

Tabella 1

p=0.01). La riduzione percentuale media di LCBI_{4 mm max} risultava del 32.2% nel gruppo intensivo, rispetto allo 0.6% del gruppo in terapia standard (p=0.02) (Tab. 1). L'analisi della relazione tra FFR e LCBI_{4 mm max} ha evidenziato una riduzione significativa del contenuto lipidico nei pazienti con miglioramento della FFR, rispetto a quelli che non miglioravano (-109.6 vs -22.3, p=0.03). Analogamente la percentuale d'incremento di FFR aumentava al ridursi di LCBI_{4 mm max} (Fig. 1). Il numero di eventi avversi correlati alla terapia con statine, così come l'incidenza di eventi cardiovascolari non differiva tra i due gruppi.

I risultati di questo studio prospettico randomizzato, suggeriscono pertanto che un breve periodo di terapia intensiva con statine sarebbe in grado di ridurre il contenuto lipidico nel core delle placche aterosclerotiche, e quindi la loro tendenza alla rottura. Tali risultati integrano quanto già emerso dallo studio ASTEROID, dove il trattamento con le medesime dosi di rosuvastatina si era dimostrato in grado di ridurre il volume della placca stimato con ecografia endovascolare (IVUS). In considerazione della breve durata del periodo di follow-up e della ridotta numerosità campionaria, non è stato possibile valutare l'impatto clinico di tale cambiamento in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari. Ricordiamo inoltre che un

Una placca meno aterogena risulta più stabile e meno suscettibile a rottura.

potenziale limite allo studio è derivato dal riscontro al basale di un più elevato valore di LCBI_{4 mm max} nel gruppo allocato al trattamento intensivo, nonostante la corretta procedura di randomizzazione e l'omogeneità clinica e demografica tra i due gruppi. In merito a quest'ultimo punto l'analisi statistica ANCOVA ha dimostrato il persistere dell'associazione tra trattamento intensivo e riduzione del LCBI_{4 mm max} anche dopo correzione per i valori basali di tale parametro.

In conclusione il presente studio ha confermato che un trattamento intensivo con statine, anche se di breve durata, è in grado di modificare la composizione biochimica della placca, rendendola meno aterogena, e rappresenta quindi un potenziale strumento per la riduzione del rischio di eventi coronarici acuti in pazienti con coronaropatia critica cronica.

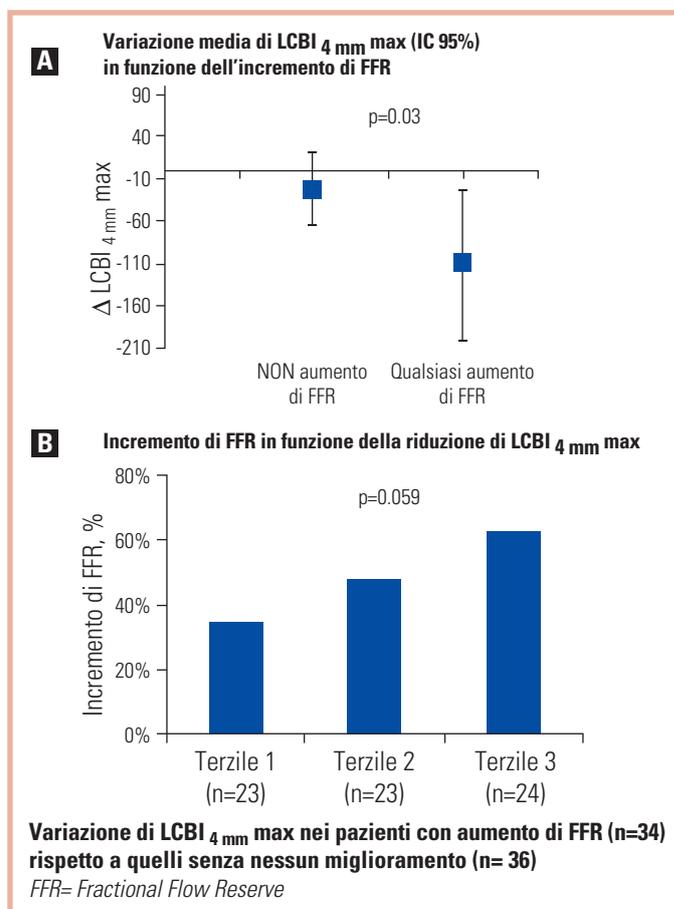


Figura 1

