

Il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 e la prevenzione cardiovascolare: cosa aggiunge liraglutide?

Gianpaolo Reboldi

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Perugia

Key words:

Diabetes mellitus;
Glucagon-like peptide-1;
Hypertension;
Incretins; Liraglutide;
Obesity; Prevention.

Recently, the European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending to grant a marketing authorization for liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Liraglutide is the first human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog, based on the structure of native GLP-1, with pharmacokinetic properties suitable for once-daily dosing. In the phase III Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) program, liraglutide has been shown to lower glycated hemoglobin to the same extent or more than other antidiabetic drugs including insulin. Liraglutide determines favorable changes in the global cardiovascular risk profile because its use is associated with weight loss, blood pressure reduction, as well as improvements of several cardiovascular risk biomarkers. Liraglutide is generally well tolerated, the most frequently reported adverse effect is transient nausea, and it does not seem to have significant interactions with medications commonly used for cardiovascular prevention. This article reviews, for the practicing cardiologist, the results of the LEAD program and explores liraglutide potentials for cardiovascular prevention in type 2 diabetes mellitus.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (7): 434-447)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 6 maggio 2009; nuova stesura il 19 giugno 2009; accettato il 22 giugno 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianpaolo Reboldi

Dipartimento di
Medicina Interna
Università degli Studi
Via E. Dal Pozzo
06126 Perugia
E-mail: paolo@unipg.it

Introduzione

Molto recentemente (23 aprile 2009) il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) della European Medicines Agency (EMA), sulla base dei dati presentati relativi a qualità, sicurezza ed efficacia, ha dato parere favorevole all'immissione in commercio della liraglutide, unico analogo disponibile del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) umano, che potrebbe quindi essere presto impiegata per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) in Europa¹. La liraglutide andrà quindi ad aggiungersi alla classe di farmaci "innovativi" per il trattamento del DMT2 che comprende sia i mimetici del GLP-1 (exenatide) che gli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) (sitagliptina e vildagliptina)², tuttavia con caratteristiche peculiari di farmacologia, efficacia clinica e tollerabilità particolarmente rilevanti sia dal punto di vista metabolico che cardiovascolare^{3,4}.

I farmaci ipoglicemizzanti tradizionalmente impiegati lasciano aperti diversi problemi legati a molteplici aspetti della terapia del DMT2 tra i quali ricordiamo: il mancato raggiungimento e mantenimento nel tempo di uno stabile controllo glicemico, l'aumento del peso corporeo indotto dai farmaci su soggetti che hanno già problemi di sovrappeso, il rischio di ipoglicemia dipendente dalla tera-

pia e la sua modesta efficacia nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (qui intesa come riduzione del rischio assoluto)⁵⁻⁸. Inoltre, siamo oggi consapevoli anche in ambito diabetologico di un fenomeno noto come "inerzia clinica" che limita significativamente l'efficacia di qualunque trattamento potenzialmente efficace volto a conseguire e mantenere nel tempo uno specifico obiettivo terapeutico^{9,10}. A questi fatti dobbiamo aggiungere che, contrariamente a quanto ragionevolmente ipotizzato dall'analisi epidemiologica di precedenti studi^{5,6,11}, recenti sperimentazioni cliniche randomizzate controllate che si proponevano di valutare l'ipotesi di superiorità del trattamento ipoglicemizzante intensivo su misure di esito predefinite di morbilità e mortalità cardiovascolare, non hanno dimostrato significativi benefici del trattamento intensivo, finalizzato al raggiungimento di obiettivi terapeutici ambiziosi e vicini alla normoglicemia, sia sulle complicanze cardiovascolari che sulla mortalità¹²⁻¹⁴. I farmaci impiegati negli studi ACCORD e VADT erano per oltre il 90% ipoglicemizzanti orali tradizionali ed insulina. Nello studio ADVANCE il gruppo in terapia intensiva doveva assumere gli-clazide a rilascio modificato, oltre ad eventuali altri farmaci ipoglicemizzanti di libera scelta tra quelli tradizionali inclusa l'insulina. Per meglio interpretare i risultati apparente-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La liraglutide è il primo analogo umano del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) di provata efficacia nella terapia del diabete di tipo 2 dotato di elevata tollerabilità e sicurezza. Oltre agli effetti metabolici ha dimostrato, nel contesto di una serie di sperimentazioni cliniche randomizzate e controllate, una favorevole e significativa azione su alcuni fattori di rischio cardiovascolare (misure di esito secondario predefinito) di potenziale rilevanza clinica.

Questioni aperte. I risultati ottenuti sui fattori di rischio cardiovascolare derivano principalmente dall'analisi di studi non originalmente condotti per valutare questi effetti in qualità di misure di esito primario. Ad oggi non è ancora stata condotta alcuna sperimentazione clinica randomizzata e controllata volta a dimostrare l'efficacia di liraglutide su esiti di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Le ipotesi. La liraglutide presenta un profilo di efficacia e tollerabilità unico nella sua classe. Ciò potrebbe conferirle una specifica e primaria indicazione nel trattamento del paziente diabetico di tipo 2, specialmente se ad alto rischio cardiovascolare.

mente sconfortanti di questi studi dobbiamo ricordare che, sia nello studio ACCORD che VADT, il protocollo comportava un notevole e rapido calo dell'emoglobina glicata (HbA1c) (2-2.5% in 6 mesi), tanto che in entrambi gli studi venivano registrati numerosi episodi di ipoglicemia, spesso severa. In particolare, in un'analisi esplorativa condotta successivamente, i pazienti con episodi di ipoglicemia severa di entrambi i bracci dello studio ACCORD hanno mostrato un significativo aumento del rischio di mortalità¹⁵. Questo preoccupante dato è stato osservato anche nell'analisi esplorativa del VADT che ha confermato una possibile associazione tra ipoglicemia severa e mortalità cardiovascolare¹⁵. Quindi, a prima vista, i risultati principali di questi tre studi, escludendo i risultati dell'analisi di interazione qualitativa tra sottogruppi predefiniti, porterebbero a concludere che generalmente nel DMT2 la riduzione dell'HbA1c ottenuta con un trattamento farmacologico intensivo non si traduce in una riduzione degli eventi cardiovascolari e potrebbe esporre alcuni pazienti, in particolare quelli con episodi di ipoglicemia, ad un eccessivo rischio di mortalità. Tuttavia, è altresì importante ricordare che il *post-trial monitoring* dello UKPDS, un'osservazione prolungata per 10 anni dopo il termine dello studio, ha mostrato la persistenza nel tempo di una significativa riduzione del rischio di infarto miocardico e di mortalità nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento intensivo con insulina, sulfanilurea o metformina¹⁶. Questo risultato ha aperto un'interessante discussione sul fenomeno denominato "memoria metabolica" da alcuni ritenuto un reale, non solo potenziale, *disease modifier*¹⁷. La "memoria metabolica" sarebbe alla base della costante e significativa riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari osservabile anche a distanza di anni, benché rimanga discreta incertezza in merito al suo potenziale ruolo nella riduzione del rischio assoluto. Ad onor del vero, va comunque ricordato che i livelli di HbA1c al termine dello UKPDS nel 1997 erano prossimi all'8.4% nel braccio inten-

sivo e che al termine dei 10 anni di osservazione programmata nel 2007 sono risultati di poco inferiori all'8%, ovvero in media dell'1% superiori agli obiettivi suggeriti da società scientifiche nazionali ed internazionali^{18,19}. In sintesi, i risultati degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT, congiuntamente a quelli dello studio UKPDS-10, suggeriscono che l'obiettivo di HbA1c nel DMT2 debba essere individualizzato in funzione delle caratteristiche cliniche del singolo paziente evitando generalizzazioni potenzialmente dannose, ponendo particolare attenzione alla durata del diabete, alla presenza di malattia cardiovascolare sia silente che manifesta e bilanciando l'obiettivo di intervento in funzione del rischio di ipoglicemia. Nei pazienti con una o più di queste caratteristiche cliniche l'obiettivo del controllo glicemico espresso in termini di HbA1c potrebbe essere meno stringente mirando ad una stabile riduzione dell'HbA1c ottenuta gradualmente e limitando il rischio di dannose ipoglicemie. Questo appare al momento un obiettivo assai ragionevole e fondato sulle evidenze oggi a disposizione, anche se nel recente documento congiunto American Diabetes Association (ADA), American College of Cardiology (ACC) e American Heart Association (AHA) si sostiene, dando particolare rilevanza ai risultati dello UKPDS-10, che un trattamento mirato a conseguire stabilmente una HbA1c "intorno" al 7% potrebbe portare a benefici nel lungo termine, sia per le complicanze microvascolari che per la morbilità e mortalità cardiovascolare, ai pazienti con DMT2 di nuova diagnosi¹⁵.

Questi recenti studi mettono in evidenza l'ampio margine di miglioramento che a tutt'oggi esiste nella terapia farmacologica del DMT2^{20,21}. In tal senso, la comunità scientifica pone molte aspettative nei farmaci della classe delle incretine per soddisfare le esigenze di un trattamento farmacologico efficace a lungo termine, adattabile al singolo paziente, con un favorevole rapporto rischio/benefico e che abbia potenzialmente effetti favorevoli sul profilo di rischio cardiovascolare. In considerazione delle caratteristiche farmacologiche e dei risultati clinici fino ad oggi ottenuti, l'utilizzo di questa classe di farmaci potrebbe inoltre evidenziare un valore aggiunto nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, che vede nel cardiologo una figura imprescindibile del team professionale volto a gestire ed armonizzare la complessità terapeutica di questa devastante malattia cronica²². Nella rassegna curata da Avogaro²³ su questo Giornale sono stati analizzati, con esemplare chiarezza, sia gli effetti pancreatici che extra-pancreatici del GLP-1 e delle incretine di interesse per il cardiologo, ma non essendo ancora completamente disponibili i dati degli studi condotti con liraglutide e vista la recentissima autorizzazione dell'EMA alla sua immissione in commercio, è sembrato opportuno anticipare in questa rassegna le evidenze cliniche in merito al potenziale terapeutico di liraglutide sia in ambito metabolico che cardiovascolare.

Pertanto, la presente rassegna propone tre obiettivi specifici: presentare le principali caratteristiche farmacologiche di liraglutide, proporre una sintesi dei principali risultati del programma LEAD e valutare su base comparativa gli effetti delle terapie ipoglicemizzanti tradizionali rispetto a liraglutide sul profilo e sui fattori di rischio cardiovascolare che condizionano sfavorevolmente la morbilità e mortalità del paziente con DMT2.

Liraglutide

Caratteristiche chimiche, farmacocinetica, farmacodinamica e metabolismo

La liraglutide (Figura 1) è un analogo umano del GLP-1 con elevatissimo grado di omologia (97%) che presenta una sostituzione aminoacidica in posizione 34 (lisina-arginina) e l'aggiunta di un acido grasso in posizione 26 attraverso uno spacer glutammico²⁴. La liraglutide è sintetizzata come soluzione isotonica per iniezione sottocutanea attraverso un dispositivo a penna in maniera del tutto simile a quanto avviene per l'insulina. La massima concentrazione ematica viene osservata dopo 10-14h e l'emivita è pari ad 11-13h, consentendo pertanto una durata d'azione di 24h e quindi la singola somministrazione giornaliera. Generalmente lo *steady state* plasmatico viene raggiunto dopo 3-4 giorni dall'inizio del trattamento²⁵. La liraglutide è resistente alla degradazione ad opera dell'enzima DPP-4, sia intrinsecamente (poiché può formare aggregati simil-micellari), sia in conseguenza del suo legame con l'albumina. Il sesso, l'età, i livelli di albumina plasmatica ed il sito di iniezione non influenzano la farmacocinetica della liraglutide²⁶.

L'azione gluco-regolatoria della liraglutide in pazienti con DMT2 include un incremento glucosio-dipendente della secrezione insulinica e la soppressione del glucagone, assieme ad un rallentamento dello svuotamento gastrico, sia dopo singola iniezione che dopo iniezioni multiple. La lira-

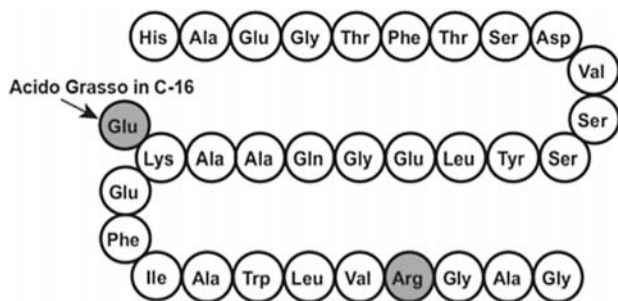


Figura 1. Struttura primaria della liraglutide (gli aminoacidi in grigio denotano le differenze con il glucagon-like peptide-1 umano).

glutide non stimola la secrezione di insulina in presenza di bassi livelli plasmatici di glucosio e non compromette la risposta del glucagone o la risposta controregolatoria generale all'ipoglicemia²⁷. Di particolare rilievo pratico è l'osservazione che durante il programma di sviluppo clinico non è stata documentata alcuna interazione clinicamente significativa con altri farmaci (ad esempio le statine), in termini di inibizione o induzione o interferenza con l'attività del sistema citocromo P450²⁸. Infine, dato l'elevato grado di omologia con il GLP-1 umano, la formazione di anticorpi specifici risulta in corso di trattamento con liraglutide particolarmente ridotta (<10%) e non in grado di neutralizzarne l'effetto, ed il titolo è inferiore rispetto a quanto osservato (>40%) con exenatide^{29,30}. La liraglutide è un farmaco generalmente ben tollerato e l'effetto collaterale più frequentemente riportato è la nausea. Questo effetto è relativamente frequente all'inizio della terapia, intorno al 20% dei pazienti ha riferito almeno un episodio, ma in genere transitorio e tende a ridursi spontaneamente fino quasi a scomparire (<2%) dopo alcune settimane di trattamento⁴.

Sintesi delle prove di efficacia della liraglutide

Il programma LEAD (Tabella 1) comprende sei sperimentazioni cliniche di fase 3 randomizzate e controllate, progettate per valutare l'efficacia della liraglutide in pazienti con DMT2 non adeguatamente controllato ed inserite ad ogni livello della terapia ipoglicemizzante³¹ (Figura 2). In gran parte degli studi la liraglutide è stata confrontata con un farmaco attivo di provata efficacia per il controllo del diabete. In tutti gli studi la liraglutide è stata somministrata a dosi crescenti, partendo da 0.6 mg/die, secondo uno schema predefinito che prevedeva incrementi di 0.6 mg e successiva titolazione fino alla dose massima prevista (1.8 mg/die).

LEAD-1²⁹

È uno studio della durata di 6 mesi con 5 bracci paralleli condotto in doppio cieco e doppio placebo che ha coinvolto 1041 pazienti con DMT2 in terapia *background* con glimepiride (2-4 mg/die) reclutati in 116 centri di 21 nazioni. Misura di esito primario era la riduzione di HbA1c al termine dello studio. Liraglutide alle dosi di 1.2 o 1.8 mg/die è ri-

Tabella 1. Caratteristiche degli studi LEAD.

	LEAD-1 ²⁹	LEAD-2 ³²	LEAD-3 ³³	LEAD-4 ³⁴	LEAD-5 ³⁵	LEAD-6 ³⁶
Obiettivo dello studio	Efficacia di liraglutide in combinazione con glimepiride	Efficacia di liraglutide in combinazione con metformina	Efficacia di liraglutide in monoterapia	Efficacia di liraglutide in combinazione con metformina + rosiglitazone	Efficacia di liraglutide in combinazione con metformina e glimepiride	Efficacia di liraglutide in combinazione con metformina, glimepiride o entrambi
Farmaco di confronto	Rosiglitazone, placebo	Glimepiride, placebo	Glimepiride	Placebo	Insulina glargine, placebo	Exenatide
Pazienti randomizzati (n=)	1041	1091	746	533	581	464
Età (anni)	56.1	56.8	53	55.1	57.5	56.7
Durata del diabete (anni)	7.9	7.4	5.4	9.2	9.4	8.2
HbA1c basale (%)	8.4	8.4	8.2	8.3	8.2	8.2
Durata trattamento (settimane)	26	26	52	26	26	26
Endpoint primario	Riduzione HbA1c	Riduzione HbA1c	Riduzione HbA1c	Riduzione HbA1c	Riduzione HbA1c	Riduzione HbA1c
Periodo predefinito di estensione	-	2 anni	4 anni	-	-	14 + 38 settimane
Identificativo Clinicaltrials.gov	NCT00318422	NCT00318461	NCT00294723	NCT00333151	NCT00331851	NCT00518882

HbA1c = emoglobina glicata.

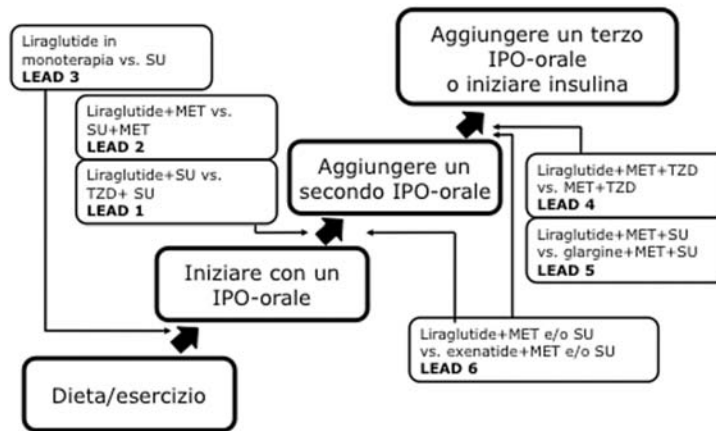


Figura 2. Gli studi LEAD nel contesto del continuum di trattamento del diabete di tipo 2. Ad ogni gradino incrementale della terapia del diabete di tipo 2, dalla monoterapia alla combinazione di due o più farmaci o insulina, l'efficacia della liraglutide è stata valutata nel contesto di sperimentazioni cliniche randomizzate e controllate.

IPO = ipoglicemizzante; MET = metformina; SU = sulfanilurea; TZD = tiazolidinedioni.

sultata superiore a rosigitazione 4 mg/die evidenziando una riduzione di HbA1c pari a 1.1% rispetto a 0.4% ($p < 0.0001$), mentre con liraglutide a 0.6 mg/die la riduzione osservata (-0.6%) non è risultata statisticamente significativa. La prevalenza di pazienti che hanno raggiunto gli obiettivi di HbA1c ($< 7\%$ e $< 6.5\%$) a fine studio è stata significativamente superiore con liraglutide (42% a 1.8 mg/die) rispetto a rosigitazione (22% a 4 mg/die; $p < 0.0001$). In questo studio rosigitazione ha indotto un significativo incremento del peso (+2.1 kg) mentre liraglutide ha mostrato modesti effetti positivi (-0.2 kg) alla dose di 1.8 mg/die. L'incidenza di ipoglicemia non è stata diversa tra i due trattamenti.

LEAD-2³²

L'efficacia della liraglutide (0.6, 1.2 o 1.8 mg/die) è stata valutata in 1091 pazienti con DMT2 (HbA1c basale 8.4%) in terapia sottostante con metformina (1 g bid) rispetto a glimepiride (4 mg/die) in un studio controllato con placebo. Questo studio ha dimostrato la non inferiorità di liraglutide (1.2 e 1.8 mg/die) rispetto a glimepiride (4 mg), collocandosi ampiamente entro il margine previsto, e la netta superiorità della stessa rispetto al placebo ($p < 0.0001$). Liraglutide ha determinato una significativa riduzione di peso, dose-dipendente, compresa tra -1.8 e -2.8 kg, in contrasto con un incremento di peso di 1.0 kg dovuto a glimepiride ($p < 0.0001$). L'incidenza di ipoglicemia con liraglutide è risultata simile al placebo (3%) e significativamente inferiore rispetto a glimepiride (17%; $p < 0.001$).

LEAD-3³³

È uno studio randomizzato a bracci paralleli condotto in doppio cieco e doppio placebo progettato per confrontare in modo diretto la monoterapia con liraglutide (1.2 o 1.8 mg/die) rispetto a glimepiride (8 mg/die). In questo studio entrambe le dosi di liraglutide (1.2 e 1.8 mg/die) hanno determinato una maggiore riduzione di HbA1c (0.84% e 1.14%) rispetto a glimepiride (-0.51%), soddisfacendo pienamente l'ipotesi di superiorità ($p = 0.0014$ e $p < 0.0001$). La prevalenza di pazienti in controllo glicemico ottimale (HbA1c $< 7\%$ o HbA1c $< 6.5\%$) era significativamente mag-

giore con liraglutide (51% e 27%, liraglutide 1.8 mg/die) rispetto a glimepiride (28% e 16%). Il peso si è progressivamente ridotto con entrambe le dosi di liraglutide (-2.1 e -2.5 kg) mentre è aumentato con glimepiride (1.1 kg). L'incidenza di ipoglicemia moderata è risultata significativamente inferiore ($p < 0.0001$) con liraglutide (0.30 e 0.25 eventi/anno) rispetto a glimepiride (1.96 eventi/anno).

LEAD-4³⁴

Lo studio è stato condotto per valutare l'efficacia dell'aggiunta di liraglutide alla terapia di pazienti non adeguatamente controllati dalla combinazione metformina (1 g bid) e rosigitazione (8 mg/die). La riduzione media di HbA1c è stata simile con entrambe le dosi di liraglutide (-1.5%) e significativamente superiore rispetto al placebo (-0.5%). Dei pazienti trattati con liraglutide il 56% aveva una HbA1c $< 7\%$ ed il 36% una HbA1c $< 6.5\%$ ($p < 0.0001$). Liraglutide ha determinato una riduzione media del peso di 2 kg mentre i pazienti del braccio placebo evidenziavano un incremento di poco inferiore ad 1 kg. Nel corso dello studio non sono stati registrati casi di ipoglicemia severa.

LEAD-5³⁵

Ha valutato l'efficacia di liraglutide (1.8 mg) aggiunta a metformina (1 g bid) e glimepiride (2-4 mg/die) rispetto a insulina glargine in *open label* controllato con placebo. L'aggiunta di liraglutide ha determinato (HbA1c -1.33%) rispetto sia a glargine (HbA1c -1.09%; $p = 0.0015$) che placebo (HbA1c -0.24%, $p < 0.00001$). La prevalenza di pazienti che avevano raggiunto obiettivi di controllo glicemico era superiore con liraglutide (52% con HbA1c $< 7\%$ e 36% con HbA1c $< 6.5\%$) rispetto a glargine (44% e 23%; $p = 0.0139$ e $p < 0.0001$ rispettivamente) o placebo (15% and 11%, entrambi $p < 0.0001$). Rispetto a glargine, che ha determinato un incremento di peso (+1.6 kg), liraglutide ha indotto una sua significativa riduzione (-1.8 kg).

LEAD-6³⁶

Ha confrontato in modo diretto liraglutide (1.8 mg/die) con exenatide (10 µg bid) e dopo 6 mesi il controllo glicemico è risultato superiore con liraglutide (HbA1c -1.12%)

rispetto ad exenatide (HbA1c -0.79%; $p < 0.0001$) con il 54% di pazienti che avevano raggiunto obiettivi predefiniti di controllo glicemico rispetto al 43% ($p = 0.0015$ liraglutide vs exenatide, obiettivo HbA1c $< 7\%$). In entrambi i bracci si è riscontrata una significativa riduzione del peso, in media -3.2 kg per liraglutide e -2.9 kg per exenatide. Infine, nella fase di estensione, il trattamento con liraglutide ha determinato un'ulteriore riduzione di HbA1c (-0.3%), glicemia a digiuno (10 mg/dl) e peso corporeo (-1 kg).

In sintesi, il programma LEAD ha documentato l'efficacia e la sicurezza della liraglutide nel trattamento del DMT2 ed ha evidenziato un profilo di superiorità rispetto ad altri farmaci antidiabetici di comune impiego, inclusi l'insulina glargine e l'exenatide. Rispetto a quest'ultima, la prolungata emivita della liraglutide, che consente una costante copertura nell'arco delle 24h, è verosimilmente alla base della sua maggiore efficacia sia sulla glicemia a digiuno che sulla HbA1c.

Farmaci ipoglicemizzanti tradizionali e prevenzione cardiovascolare

Il trattamento del DMT2 pone frequentemente il medico di fronte a scelte terapeutiche complesse, spesso legate ad un approccio di natura fisiopatologica, che, purtroppo, non sempre si traducono in un sicuro beneficio clinico dal punto di vista cardiovascolare³⁷. Inoltre, la natura evolutiva della malattia e la progressiva perdita di efficacia di molti farmaci orali, oltre a fenomeni di resistenza o di scarsa adesione del paziente, richiedono strategie ed interventi di crescente complessità e necessariamente legati all'impiego di molteplici classi di farmaci. Se ulteriormente consideriamo che, in base a solide prove di efficacia, il "tipico" paziente con DMT2 dovrebbe ricevere, per la prevenzione cardiovascolare, anche ipolipemizzanti, antipertensivi ed antiaggreganti piastrinici³⁸, è facile immaginare come questa politerapia possa rendere sempre più evidente il potenziale di danno insito in ogni singolo farmaco che, per fenomeni di interazione o tossicità, potrebbe esporre il paziente ad eventi avversi tali da invertire il rapporto beneficio/rischio. Non per caso la Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente pubblicato in una *guidance for industry* chiare raccomandazioni in merito alla sicurezza cardiovascolare dei farmaci antidiabetici, che deve essere documentata fin dalla fase pre-registrativa e valutata, dopo l'immissione in commercio, attraverso studi *ad hoc* di sicurezza e/o beneficio in ambito cardiovascolare³⁹. Nel documento si specifica inoltre che i nuovi farmaci antidiabetici, sia in monoterapia che in combinazione, devono essere valutati per la loro tendenza a causare o incrementare il rischio di ipoglicemia e, in considerazione della frequente politerapia non esclusivamente metabolica, ogni eventuale interazione con farmaci comunemente impiegati nella prevenzione del rischio cardiovascolare deve essere documentata e valutata in specifici studi.

Dal punto di vista di chi opera nell'ambito della prevenzione cardiovascolare appare perciò opportuno conoscere i potenziali effetti non desiderabili sul sistema cardiocircolatorio dei farmaci comunemente impiegati per la terapia del DMT2 e valutare criticamente il danno che po-

trebbe derivare dalle possibili interazioni farmaco-farmaco nel contesto di un'elevata complessità terapeutica.

Potenziali effetti svantaggiosi del trattamento con farmaci ipoglicemizzanti tradizionali nella prevenzione cardiovascolare

Secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni (TZD), inibitori delle α -glucosidasi ed insulina, migliorano significativamente il controllo glicemico del DMT2 e recenti rassegne sistematiche ne hanno documentato l'efficacia⁴⁰⁻⁴⁶. Tuttavia, molti dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del DMT2, anche se in genere ben tollerati dal paziente, possono determinare effetti sfavorevoli su alcuni fattori di rischio o condizioni cliniche associate che potrebbero peggiorare il profilo di rischio cardiovascolare globale⁴⁷. Come indicato nelle recenti linee guida⁴⁸ delle Società Europee di Cardiologia (ESC) e Diabetologia (EASD) nella Tabella 2 sono riassunti i potenziali effetti indesiderati dal punto di vista cardiovascolare della terapia ipoglicemizzante del DMT2.

Sulfaniluree

Sono frequentemente utilizzate sia in monoterapia che in associazione [secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED, gennaio-settembre 2008) la glibenclamide in associazione è al 16° posto assoluto tra i farmaci più utilizzati in Italia⁴⁹], e possono determinare sia incremento ponderale che ipoglicemia. Da quanto precedentemente esposto è plausibile che l'ipoglicemia, che spesso si osserva in corso di terapia con sulfanilurea⁵⁰, possa favorire, se non concorrere a determinare, eventi ischemici ed aritmie. L'ipoglicemia si associa ad un significativo incremento sia della durata dell'intervallo che della dispersione QT⁵¹ e studi recenti hanno dimostrato che durante ripetuti episodi di ipoglicemia, documentati dal monitoraggio continuo della glicemia, si registrano significative alterazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia, sia sintomatiche che asintomatiche⁵². Questo studio ha inoltre sottolineato l'importanza clinica dell'associazione tra rapide variazioni di glicemia e modificazioni elettrocardiografiche suggestive di ischemia. Inoltre, l'azione di alcune di queste molecole (glibenclamide in particolare) con i canali del potassio ATP-dipendenti (K-ATP) a livello del miocardiocita interferisce con il preconditionamento ischemico^{48,53} e potrebbe determinare, in pazienti diabetici con infarto mio-

Tabella 2. Potenziali effetti indesiderati dal punto di vista cardiovascolare della terapia ipoglicemizzante del diabete mellito di tipo 2.

Potenziale problema	Evitare o riconsiderare l'uso di
Incremento ponderale	Sulfaniluree e glinidi, tiazolidinedioni, insulina
Ipoglicemia	Sulfaniluree e glinidi, insulina
Ritenzione idrica/edema, alterata natriuresi	Tiazolidinedioni, insulina
Disfunzione endoteliale	Sulfaniluree (esclusa gliclazide)
Scompenso cardiaco	Tiazolidinedioni
Infarto miocardico acuto	Rosiglitazone (?)
Ridotta funzione renale	Biguanidi, sulfaniluree

cardico acuto, anomale "attenuazioni" del sopraslivellamento del tratto ST con implicazioni di *timing* nella diagnosi e nella scelta della strategia di intervento probabilmente di non trascurabile rilevanza prognostica⁵⁴. L'interferenza con i canali K-ATP potrebbe contribuire al fenomeno del *no-reflow* dopo ischemia/riperfusion e alla disfunzione ventricolare postinfarto^{55,56}. Un interessante studio di Scognamiglio et al.⁵⁷, condotto in diabetici coronaropatici, ha documentato come il trattamento con glibenclamide determini un significativo incremento dell'indice di cinesi parietale ed una riduzione della frazione di eiezione durante infusione di dipiridamolo. Sempre in pazienti trattati con glibenclamide, altri autori⁵⁸ hanno evidenziato un incremento significativo della dispersione QT che, date le sue documentate implicazioni prognostiche nel DMT2^{59,60}, potrebbe determinare un aumento del rischio di aritmie fatali ed eventi cerebrovascolari⁶¹. Dal punto di vista prognostico, un ampio studio caso-controllo con oltre 70 000 pazienti coinvolti, ha evidenziato un eccesso di rischio sia di infarto che di successiva mortalità a 30 giorni, attribuibile al trattamento con sulfaniluree di vecchia generazione (glibenclamide, glipizide e tolbutamide) rispetto a molecole di più recente introduzione (gliclazide, glimepride)⁶². Tuttavia, il dato di mortalità o reinfarto, sia a 30 giorni che ad 1 anno, non sembrerebbe trovare conferma in una recentissima analisi, condotta con rigorosa metodologia dallo stesso gruppo di autori, che non ha messo in evidenza significative differenze tra numerosi farmaci di questa classe⁶³.

Infine, per questa classe di farmaci non sono stati documentati, fatta eccezione per alcune limitate esperienze⁶⁴, effetti specifici su pressione arteriosa e profilo lipidico. Possiamo quindi presumere che la loro azione sia sostanzialmente neutra su questi fattori di rischio cardiovascolare^{65,66}.

Meftormina

È il farmaco attualmente più utilizzato in monoterapia per il trattamento del diabete (11° tra i primi 30 farmaci più utilizzati secondo i dati OSMED con oltre 13 dosi giornaliere definite per 1000 abitanti/die)⁴⁹, è efficace e generalmente ben tollerato. Fatte salve le note controindicazioni e gli effetti collaterali gastrointestinali tali da richiedere la sospensione del trattamento o ridurre l'adesione alla terapia, questo farmaco si è dimostrato efficace sia su singoli fattori di rischio cardiovascolare che su endpoint cardiovascolari maggiori^{67,68}. Il rapporto beneficio/rischio sarebbe vantaggioso al punto che taluni hanno ipotizzato di "controindicarne le controindicazioni"⁶⁹ e, secondo le conclusioni di una recente rassegna sistematica, anche il rischio di acidosi lattica non sarebbe significativamente aumentato rispetto ad altri farmaci impiegati per la terapia del DMT2⁷⁰. In sintesi, il problema principale per questo farmaco potrebbe essere la ridotta adesione alla terapia, osservabile nel 20% circa dei trattati, frequentemente dovuta ad effetti collaterali gastrointestinali, che determina un significativo deterioramento del controllo glicemico^{71,72}.

Tiazolidinedioni (o glitazonici)

Per i TZD sono stati estensivamente documentati effetti vantaggiosi sulla funzione endoteliale, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, i mediatori dell'infiammazione⁶⁸, tuttavia il loro uso si può associare ad alcuni effetti poten-

zialmente svantaggiosi che riguardano una percentuale non indifferente di pazienti con DMT2⁴⁷. L'effetto di questi farmaci sul peso, come quello di sulfaniluree ed insulina, cozza contro uno degli elementi fondanti, di provata efficacia, nella strategia terapeutica sia del diabetico che del prediabetico in sovrappeso o francamente obeso^{18,73,74}. L'incremento ponderale è un effetto di classe dei TZD, evidente sia in monoterapia che in associazione, e molti studi riportano un aumento medio di 3-4 kg nei primi 6 mesi di terapia. Peraltro, l'entità assoluta dell'incremento di peso varia anche in funzione del paziente e del tipo di associazione farmacologica ed è nettamente maggiore e sistematica quando i TZD sono associati a sulfanilurea o insulina. L'aumento di peso da TZD potrebbe essere inoltre riconducibile all'incremento sia della massa e che del numero di adipociti nel tessuto sottocutaneo⁶⁸. Un altro effetto potenzialmente sfavorevole associato ai TZD è la ritenzione idrica che può condurre fino all'edema riscontrabile in oltre il 5% dei pazienti trattati in monoterapia. Il meccanismo alla base della ritenzione idrica e salina da TZD dipende da un alterato meccanismo di riassorbimento di sodio e acqua nel tubulo distale mediato dai canali epiteliali del sodio (ENaC) e dall'aquaporina-2 (AQP-2)⁷⁵⁻⁷⁸. Anche per l'edema l'associazione di TZD con insulina risulta assai peggiorativa e potrebbe dipendere da una sinergia, negativa in questo caso, tra ritenzione di sodio dipendente dall'insulina ed effetti legati alla regolazione di ENaC e/o AQP-2 mediata dagli agonisti *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- γ ⁷⁹. Dal punto di vista clinico la ritenzione idrica e salina ha effetti sicuramente svantaggiosi nel DMT2 in particolare per lo scompenso cardiaco. Sia rosiglitazone che pioglitazone sono associati ad un significativo e sistematico aumento del rischio relativo di scompenso cardiaco, peraltro in una popolazione già di per sé a rischio assai elevato^{80,81}. Dobbiamo comunque sottolineare che le implicazioni *quoad vitam* dell'eccesso di rischio di scompenso cardiaco non sono del tutto chiare⁸². Ad oggi infatti non è stato dimostrato, nel contesto di studi randomizzati, un eccesso di mortalità da scompenso cardiaco associata all'uso di TZD, anche se in questi stessi studi, contrariamente a quanto noto da indagini epidemiologiche di grandi dimensioni^{83,84}, è stato osservato un basso rischio assoluto di scompenso. Oltre al rischio di questa temibile malattia, recentemente nella comunità scientifica si è aperto un acceso dibattito sull'associazione tra rosiglitazone ed infarto miocardico⁸⁵⁻⁸⁹. Nissen et al.⁸⁵ hanno messo per primi in evidenza un eccesso di rischio di infarto miocardico in pazienti trattati con rosiglitazone, che pur nei limiti metodologici di questa ed altre metanalisi, non è stato ad oggi completamente sconsigliato^{90,91}. Il vivace dibattito circa la significatività statistica raggiunta o meno a seconda del metodo di aggregazione dei dati va tenuto ben distinto dal potenziale significato clinico di queste ed altre segnalazioni⁹². Anche la recente e completa revisione sistematica con metanalisi di Mannucci et al.⁹³, che ha incluso dati pubblicati e non pubblicati, conclude per un eccesso di rischio di infarto miocardico acuto non statisticamente significativo [odds ratio 1.14 (0.90-1.45)] e quindi non consente di giungere a solide conclusioni pur in presenza di una ridotta incertezza legata all'ampio numero di studi inclusi. Sulla stessa linea si collocano i risultati definitivi dello studio RECORD⁹⁴, oltre all'analisi *ad interim*⁹⁵ inclusa

nella revisione di Mannucci, che hanno mostrato un aumento non statisticamente significativo del rischio di infarto fatale e non fatale associato a rosigitazione [hazard ratio 1.14 (0.80-1.63)] rispetto al farmaco di confronto, sottolineando l'impossibilità di concludere per una chiara evidenza di danno oltretutto considerando la ridotta incidenza di infarto miocardico osservata durante lo studio ed in assenza di un aumento di mortalità cardiovascolare e totale^{47,95,96}. Se gli studi randomizzati e controllati e le metanalisi al momento non ci permettono conclusioni definitive, altre indagini sembrano avvalorare l'ipotesi di un potenziale danno. I risultati dell'analisi *propensity-matched* di un vasto database amministrativo nordamericano hanno infatti mostrato una significativa associazione tra uso di rosigitazione e rischio di eventi cardiovascolari che è risultato inferiore a quello associato alle sulfaniluree (incidenza maggiore) ma superiore a quello della metformina (incidenza minore)⁹⁷. Ben lungi dall'avvalorare l'ipotesi di una presunta cardiotoxicità specifica della rosigitazione⁹⁶, ad oggi non provata, indubbiamente si evidenzia dalla revisione sistematica della letteratura un notevole contrasto tra questi dati e quanto osservato con pioglitazione⁸¹. Se per un verso entrambi aumentano significativamente il rischio di scompenso, in particolare se associati ad insulina, una recente metanalisi di dati individuali, pur con un effetto dominante dello studio PROACTIVE, evidenzia una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori per i trattati con pioglitazione^{81,98}. Benché non siano disponibili dati di confronto diretto nel contesto di sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate a supporto dell'ipotesi di una potenziale diversità tra i due farmaci, una recente ed ampia analisi farmaco-epidemiologica condotta sui dati amministrativi di oltre 45 000 pazienti ha evidenziato, nel confronto diretto tra i due farmaci, una riduzione del rischio relativo di infarto miocardico del 22% nei pazienti trattati con pioglitazione rispetto a rosigitazione⁹⁹.

Inibitori delle α -glucosidasi

L'efficacia sul controllo glicemico di questi farmaci è in media inferiore rispetto a quella degli altri farmaci ipoglicemizzanti, ma, ai fini della prevenzione, il loro impiego potrebbe risultare favorevole poiché l'acarbosio sembrerebbe in grado di ridurre l'incidenza di diabete in pazienti con ridotta tolleranza glicemica¹⁰⁰. Tuttavia non è chiaro se questo risultato sia da attribuire ad un persistente e reale effetto di prevenzione piuttosto che da ricondurre ad un effetto ritardante l'inevitabile evoluzione verso il diabete¹⁰¹. Dal punto di vista cardiovascolare, nel contesto dello studio precedentemente citato, il trattamento con acarbosio si è associato sia ad una ritardata progressione dello spessore medio-intimale che ad una significativa riduzione dell'incidenza di eventi maggiori ed ipertensione^{102,103}. Tuttavia, gli inibitori delle α -glucosidasi determinano spiacevoli conseguenze gastrointestinali, spesso tali da richiedere la sospensione del trattamento, in una larghissima percentuale dei pazienti¹⁰⁰. Questi farmaci non determinano ipoglicemia in monoterapia, ma è importante ricordare che, quando usati in associazione, l'ipoglicemia deve essere trattata quando necessario solo con glucosio e non con carboidrati complessi di cui questi farmaci ritardano l'assorbimento.

Insulina

Si è molto dibattuto sul potenziale antiaterogeno opposto a quello proaterogeno attribuito a questo ormone di per sé o associato alle condizioni di resistenza alla sua azione¹⁰⁴. Ad oggi tuttavia non disponiamo di evidenze univoche e definitive, desumibili da solidi studi osservazionali o di intervento, che avvalorino l'una o l'altra linea di pensiero¹⁰⁵. Oltre alle interessanti osservazioni fisiopatologiche, in parte controverse, circa gli effetti dell'insulina sul sistema simpatico, sul *pool* del sodio, sulla funzione endoteliale e sulla proliferazione muscolare medio-intimale, rimangono aperti i problemi pratici legati all'impiego dell'insulina nella terapia del DMT2 che sono: l'educazione del paziente, l'ipoglicemia e l'aumento di peso¹⁰⁶. Non vi è dubbio che l'insulina sia efficace, quanto e forse più dei farmaci orali, per l'ottimizzazione del controllo glicemico e per rimuovere la glucotossicità. Tuttavia la terapia insulinica nel DMT2 è in molti casi iniziata all'ultimo gradino della scala terapeutica, in pazienti con lunga durata di malattia, spesso anziani e affetti da severe comorbidità¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Proprio in questi pazienti gli effetti non desiderabili associati all'impiego di insulina potrebbero risultare svantaggiosi. L'uso di insulina in genere o dei suoi analoghi, se pur con diversità tra le preparazioni disponibili, può determinare a fronte di un efficace controllo glicemico un indesiderabile aumento del peso corporeo, anche di parecchi chilogrammi, ed un incremento assai significativo sia dell'incidenza cumulativa che del grado di severità dell'ipoglicemia^{106,110}. Minimizzare il rischio di ipoglicemia in corso di terapia insulinica è un compito fondamentale ma, allo stesso tempo, complesso, che prevede una specifica educazione ed un'alta adesione da parte del paziente, oltre ad un razionale e specifico piano di intervento elaborato sulla base delle necessità del singolo paziente sia in termini di dosi che di preparazioni farmacologiche nonché di modalità e tempi di somministrazione.

Interazioni tra ipoglicemizzanti e farmaci comunemente impiegati nella prevenzione cardiovascolare

Come precedentemente sottolineato, il paziente diabetico, in ragione dell'elevato rischio e per le condizioni cliniche frequentemente associate, è spesso trattato con farmaci di documentata efficacia per la prevenzione di eventi cardiovascolari. Questo, nella pratica, conduce frequentemente ad una complessa politerapia che, almeno dal punto di vista farmacologico, aumenta il rischio di interazioni del tipo farmaco-farmaco, potenzialmente dannose per il paziente. Passeremo ora brevemente in rassegna alcune tra le interazioni farmacologiche di interesse per il cardiologo impegnato nella prevenzione.

Sulfaniluree e ipolipemizzanti

La glibenclamide è un noto inibitore (riduce o blocca la capacità del sistema di metabolizzare i substrati) e allo stesso tempo in minor misura substrato del citocromo P450⁶⁶. Le statine atorvastatina, fluvastatina e simvastatina sono anch'esse inibitori, mentre fluvastatina e lovastatina sono rispettivamente substrato principale e minore dello stesso sistema¹¹¹. Alcuni studi hanno dimostrato un significativo incremento dell'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) sia della glibenclamide che della fluvastatina o di

simvastatina dopo co-somministrazione singola e ripetuta, il cui significato clinico, tuttavia, non è stato adeguatamente indagato. Di possibile interesse pratico è risultata invece la somministrazione dei due farmaci a distanza di tempo (statina la sera e glibenclamide al mattino) poiché non sembrerebbe produrre interazioni significative¹¹².

Per quanto riguarda la glimepiride, anch'essa substrato del citocromo P450, non essendo stati condotti studi specifici non possiamo escludere potenziali interazioni con inibitori dello stesso sistema, che peraltro non emergono da studi di intervento o database di sorveglianza.

Glinidi e fibrati

Anche la repaglinide è completamente metabolizzata attraverso il sistema citocromo P450 e studi recenti hanno rivelato un'interazione clinicamente rilevante. Durante somministrazione di gemfibrozil si è osservato un aumento dell'AUC di repaglinide di 8 volte, che ha portato ad un significativo aumento della quantità e della durata dell'effetto ipoglicemizzante. Il meccanismo alla base di questa interazione non è del tutto chiaro ed è solo in parte spiegabile sulla base di un'interferenza con il sistema citocromo P450. Da notare che il fenofibrato ed il bezafibrato non modificherebbero in modo significativo la cinetica della repaglinide^{113,114}.

Metformina e calcioantagonisti

La co-somministrazione di nifedipina aumenta la concentrazione massima nel plasma e l'AUC della metformina del 20% e del 9% rispettivamente, mentre non sembrerebbero invece modificati il tempo per raggiungere la massima concentrazione e l'emivita. La nifedipina sembra quindi aumentare l'assorbimento della metformina senza modificare significativamente l'eliminazione. Questo effetto non sarebbe evidente con altri diidropiridinici quali amlodipina e felodipina e con non diidropiridinici quali il verapamil ed il diltiazem^{66,115,116}.

Metformina e diuretici

I parametri farmacocinetici dopo somministrazione di una dose singola di metformina e furosemide sono significativamente influenzati dalla co-somministrazione. La furosemide aumenta sia la concentrazione massima del 22% che l'AUC del 15% della metformina in assenza di variazioni della clearance renale. L'assunzione concomitante di metformina riduce la concentrazione massima e l'AUC della furosemide rispettivamente del 31% e del 12% e riduce inoltre l'emivita terminale del diuretico del 32%, sempre in assenza di variazioni della clearance renale^{66,115,116}.

Metformina e farmaci cationici

Amiloride, triamterene e digossina, come altri farmaci cationici di comune impiego (chinidina, procainamide, morfina) che vengono eliminati attraverso meccanismi di secrezione tubulare, hanno un elevato potenziale di interazione con la metformina, poiché competono per un comune sistema di trasporto tubulare renale. Anche se non disponiamo di dati certi in merito a queste interazioni è consigliabile un attento monitoraggio dei pazienti che assumono farmaci cationici e metformina poiché si potrebbe ridurre l'eliminazione della metformina, aumentando così il rischio di acidosi lattica^{115,117}.

Tiazolidinedioni e statine

Il meccanismo preciso dell'interazione statine-TZD non è completamente chiarito ed in letteratura sono riportati dati piuttosto controversi. Come è noto i TZD esercitano il loro effetto terapeutico attraverso l'attivazione del PPAR- γ . Evidenze sperimentali suggeriscono comunque che un'attivazione di PPAR possa modificare la funzione del sistema citocromo P450. Le statine, quali simvastatina ed atorvastatina, metabolizzate attraverso questo sistema (P450-3A4) hanno un elevato potenziale di interazione con i TZD. Peraltro, una recente analisi della FDA ha riportato un significativo aumento degli eventi avversi, sicuramente maggiore di quanto ci si potrebbe attendere per caso, nei pazienti che assumevano contemporaneamente TZD ed atorvastatina¹¹⁸.

Tiazolidinedioni e fibrati

La co-somministrazione di gemfibrozil e TZD, se da un lato potrebbe essere considerata razionale e vantaggiosa (riduzione del rischio cardiovascolare residuo attraverso l'aumento del colesterolo HDL e riduzione dei trigliceridi) dall'altro potrebbe esporre al rischio di effetti avversi dose-dipendenti dei TZD. Sebbene la maggioranza dei pazienti trattati con TZD mostri un aumento del colesterolo HDL, un crescente numero di segnalazioni in letteratura ha evidenziato un effetto paradosso dose-dipendente della combinazione rosiglitazone e fenofibrato e della combinazione pioglitazone e bezafibrato sui livelli di colesterolo HDL¹¹⁹⁻¹²¹. Questo effetto paradosso, pur se relativamente raro, merita attenzione da parte di chi è impegnato nella prevenzione, visto che la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità ha suggerito la determinazione dei livelli di colesterolo HDL prima di iniziare la terapia con TZD ed il successivo controllo a breve termine o dopo un incremento della posologia^{122,123}. Anche se il meccanismo alla base di questo effetto rimane ad oggi largamente inspiegato, la sospensione della terapia con TZD ha evidenziato, in molti casi, un ritorno dei livelli di colesterolo HDL non dissimile dal valore pretrattamento¹²¹. Potrebbero essere in gioco sia i sistemi di sintesi e/o degradazione del colesterolo HDL, come documentato nei casi di effetto paradosso in corso di terapia con fibrati, che i complessi e imprevedibili effetti della doppia attivazione PPAR α - γ ¹²⁴, che hanno causato il ritiro di farmaci, quali il muraglitazar, a causa di un eccesso di eventi cardiaci durante la fase 3^{125,126}.

Liraglutide e fattori di rischio cardiovascolare

Da quanto precedentemente esposto appare evidente che la ricerca di farmaci innovativi per la cura del diabete conduca verso molecole di provata efficacia e tollerabilità nel lungo termine, dotate di effetti neutri se non vantaggiosi dal punto di vista cardiovascolare e con un basso potenziale di interazione farmacologica. Come sottolineato nella rassegna di Avogaro²³, la classe delle incretine, oltre il profilo di efficacia sulla glicemia¹²⁷, potrebbe offrire vantaggi nella prevenzione cardiovascolare³, in particolar modo per quei pazienti che abbiano già subito un evento di natura coronarica. Visti i dati oggi a disposizione si può ragionevolmente affermare che il potenziale di liraglutide in tal senso è notevole anche nel contesto della prevenzione pri-

maria³⁸. Non solo essa è in grado di garantire un efficace controllo del diabete ma ha evidenziato effetti particolarmente interessanti su fattori di rischio cardiovascolare particolarmente prevalenti nei pazienti con DMT2¹²⁸.

Potenziali effetti vantaggiosi di liraglutide nella prevenzione cardiovascolare

Oltre ai loro effetti favorevoli sul controllo glicemico e sulla funzionalità della β -cellula pancreatica, liraglutide ha altri effetti potenzialmente benefici¹²⁹. In particolare gli effetti su fattori che condizionano il profilo di rischio cardiovascolare uniti ad una ridottissima incidenza di ipoglicemia, potrebbero essere importanti nel momento della scelta di una terapia antidiabetica, visti la complessità terapeutica del DMT2 ed il potenziale di effetti avversi o di interazioni sfavorevoli dei farmaci tradizionali. Già dagli studi preclinici è apparso evidente che il trattamento con liraglutide poteva determinare un significativo miglioramento di alcune determinanti del rischio cardiovascolare¹³⁰. Tuttavia, spesso accade che osservazioni in modelli animali sperimentali non si traducono in reali benefici clinici nell'uomo. È stato quindi indispensabile attendere il completamento della fase 2 per avere conferma di queste osservazioni nell'uomo e valutarne, anche se preliminarmente, la potenziale rilevanza clinica¹³¹. Procedendo nella sperimentazione clinica di fase 3, queste osservazioni sono state confermate ed ulteriormente indagate, con specifici endpoint predefiniti, nel contesto più ampio e clinicamente rilevante degli studi LEAD. Appare quindi interessante riassumere di seguito i principali risultati di possibile interesse pratico.

Effetti sul peso corporeo

La riduzione del peso nel DMT2 è un preciso obiettivo terapeutico per molti pazienti che comporta effetti benefici non solo dal punto di vista metabolico ma più in generale sul profilo di rischio cardiovascolare globale. La riduzione di peso può essere efficacemente conseguita sia con interventi dietetici abbinati a modifiche dello stile di vita e, ove sia ritenuto necessario ed indicato, con interventi specifici di natura farmacologica o chirurgica. Nella pratica quotidiana numerosi fattori si oppongono al conseguimento e soprattutto al mantenimento nel tempo degli obiettivi di calo ponderale, tra i quali ricordiamo: la mancata adesione a lungo termine al piano di intervento, l'età, le frequenti e numerose comorbidità ed i potenziali effetti non desiderabili di alcuni diffusi trattamenti ipoglicemizzanti in precedenza descritti che, a fronte di un efficace controllo glicemico, determinano un significativo incremento di peso^{110,132-134}. Per quanto riguarda invece la liraglutide, gli effetti sulla riduzione del peso sono consistenti ed assai significativi e, contrariamente a quanto si potrebbe facilmente pensare, non dipendenti da effetti indesiderati sull'apparato gastrointestinale. Oltre ai risultati già evidenziati nella descrizione degli studi LEAD, è ulteriormente interessante osservare che nel corso di almeno tre sperimentazioni (LEAD-1, 2 e 5) i dati relativi a 26 settimane di follow-up hanno evidenziato una maggiore riduzione del peso corporeo nei pazienti con un indice di massa corporea (IMC) $>35 \text{ kg/m}^2$ ³⁵. Il calo ponderale nei soggetti con IMC $<25 \text{ kg/m}^2$ era pari a 0-2 kg, valore che saliva fino a 4.5 kg nei soggetti con IMC $<35 \text{ kg/m}^2$. Il minor calo ponderale si è osservato nei pazienti dove veniva sospesa la metformi-

na ed iniziata terapia con una sulfanilurea, mentre la massima riduzione ponderale si è riscontrata nei soggetti trattati con la combinazione liraglutide + metformina. Inoltre, liraglutide nel contesto di questi stessi studi determinava una significativa riduzione del peso corporeo anche nel confronto con metformina in monoterapia con una riduzione media di quasi 3 kg in sole 5 settimane¹³⁵⁻¹³⁸. I meccanismi coinvolti nella riduzione di peso determinata da liraglutide, anche se ad oggi non completamente definiti, potrebbero essere riconducibili a effetti centrali sul centro della sazietà uniti al prolungamento del tempo di svuotamento gastrico¹³⁰.

Pressione arteriosa

Il trattamento con liraglutide si è associato, sia negli studi di fase 2 che negli studi LEAD, ad una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica ed, in minor misura, di quella diastolica. L'entità osservata, fino ad 8 mmHg per la sistolica, ha un significato assai importante nella prevenzione e potrebbe determinare un notevole decremento della morbilità e mortalità cardiovascolare^{38,48,139,140}. Anche nostre recenti rassegne sistematiche hanno dimostrato che una riduzione di 5 mmHg della pressione si associa ad una riduzione del 20% del rischio di malattia coronarica e del 24% di scompenso cardiaco^{141,142}. Inoltre, è interessante osservare che efficaci farmaci antipertensivi, quali gli inibitori dell'enzima di conversione e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina, determinano una riduzione media della pressione sistolica, a pieno dosaggio ed in monoterapia, compresa tra 7 e 8 mmHg^{143,144}. Rispetto a placebo, liraglutide ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica di 7.4, 5.2 e 7.9 mmHg alle dosi di 0.65, 1.2 ed 1.9 mg ($p = 0.0041$, $p = 0.417$ e $p = 0.0023$ vs placebo), evidente prima del calo ponderale suggerendo il possibile intervento di altri fattori quali l'effetto sulla natriuresi ed il miglioramento della funzione endoteliale¹⁴⁵. Per quanto riguarda la pressione diastolica, anch'essa in media si riduceva, se pur in maniera non statisticamente significativa, di circa 2-3 mmHg indipendentemente dalla dose di liraglutide. Negli studi LEAD, dove la variazione di pressione arteriosa era spesso una misura di esito predefinita, sono stati confermati questi effetti positivi e significativi rispetto a farmaci di controllo attivi^{29,32-34}. In sintesi, anche da questi studi si evince che liraglutide induce significative riduzioni della pressione arteriosa sistolica (tra 3 e 7 mmHg) e in minor misura di quella diastolica (tra 2 e 3 mmHg) rispetto agli altri farmaci antidiabetici sia in monoterapia che in combinazione. L'importanza del controllo pressorio nel paziente diabetico è stata ampiamente documentata¹⁴⁶⁻¹⁴⁸, ed una sua riduzione aggiuntiva anche di pochi millimetri di mercurio potrebbe contribuire significativamente alla riduzione del rischio delle temibili conseguenze cardiovascolari dell'ipertensione¹⁴⁰.

Lipidi

Gli effetti associati alla terapia con liraglutide sul profilo lipidico sono stati documentati già negli studi di fase 2. Nello studio di breve durata di Vilsboll et al.¹⁴⁵ si è osservata una significativa riduzione della trigliceridemia media del 19%, 15% e 22% con liraglutide 0.6, 1.2 e 1.9 mg/die rispettivamente, rispetto al placebo ($p = 0.0304$, $p = 0.0854$ e $p = 0.011$). Non si osservavano invece significative varia-

zioni del colesterolo totale, LDL, VLDL ed HDL. Anche i dati dello studio LEAD-6 confermerebbero una maggiore efficacia di liraglutide rispetto a exenatide sulla trigliceridemia e nello studio LEAD-4 il trattamento con liraglutide si è associato ad una modesta, ma significativa ($p < 0.05$), riduzione della colesterolemia LDL (-10 mg/dl, basale 109 mg/dl) oltre che della trigliceridemia (-34 mg/dl, basale 213 mg/dl) rispetto al placebo (colesterolo LDL -3 mg/dl, basale 108 mg/dl; trigliceridi -11 mg/dl, basale 242 mg/dl) in pazienti presumibilmente già largamente in trattamento con ipolipemizzanti^{34,149}. In sintesi, il trattamento con liraglutide si associa a significative riduzioni della trigliceridemia ed effetti meno marcati, ma sempre significativi, sulla colesterolemia LDL. Questi effetti favorevoli sono verosimilmente da ricondurre alla perdita di peso e/o alla riduzione dell'assunzione di cibo piuttosto che ad un effetto diretto del farmaco. I potenziali benefici derivanti dalla riduzione, anche moderata, dei livelli di questi parametri sono ben definiti e possono quantomeno contribuire al raggiungimento di importanti obiettivi terapeutici mirati alla riduzione del rischio cardiovascolare nel DMT2⁴⁸.

Altri effetti favorevoli

Gli effetti pleiotropici del GLP-1 e dei suoi mimetici sulla funzione cardiaca, funzione endoteliale e sul bilancio idrico e salino, sono stati ben descritti nella recente rassegna di Avogaro²³ ed è ragionevole ipotizzare che possano essere condivisi anche da liraglutide come esperienze recenti sembrerebbero confermare¹⁵⁰. In particolare appaiono di grande interesse gli effetti antiapoptotici del GLP-1 a livello miocardico, documentati da vari studi sperimentali *in vitro* ed *in vivo* e avvalorati da esperienze cliniche preliminari¹⁵¹. Inoltre, una recente analisi *post-hoc* ha evidenziato effetti positivi della liraglutide su alcuni marcatori di rischio cardiovascolare, inclusi l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (-25%), la proteina C-reattiva altamente sensibile (-20%) ed il peptide natriuretico (-38%). Pur nei limiti di uno studio non originalmente dimensionato per queste misure di esito e di relativamente scarsa potenza statistica per una riduzione media del 20-30%, questi risultati possono contribuire a generare interessanti ipotesi da verificare in ulteriori studi¹⁵².

Interazioni tra liraglutide e farmaci comunemente impiegati nella prevenzione cardiovascolare

Le osservazioni precedentemente riportate per i farmaci tradizionali sono desunte da studi di sorveglianza e, sebbene dati simili non siano disponibili per gli analoghi del GLP-1, il profilo generale delle potenziali interazioni con altri farmaci comunemente impiegati nella prevenzione appare ad oggi rassicurante. La liraglutide non interferisce con il complesso del citocromo P450 e quindi non modifica la cinetica dei farmaci substrato di questo sistema. Un fattore che potrebbe influenzare la farmacocinetica di una concomitante terapia assunta per via orale potrebbe essere il prolungamento del tempo di svuotamento gastrico determinato dagli analoghi del GLP-1. Tuttavia, studi condotti con exenatide in pazienti che assumevano statine non hanno mostrato alterazioni farmacocinetiche di rilievo clinico¹⁵³. Analogamente, i risultati di un recente studio randomizzato e controllato, volto a valutare le potenziali interazioni di liraglutide con altri farmaci orali, non ha mostrato

alterazioni clinicamente significative durante co-somministrazione di atorvastatina, lisinopril e digossina²⁸. Infine, poiché la liraglutide non modifica il pH intragastrico, la cinetica di farmaci il cui assorbimento dipenda dal grado di acidità non ne risulta alterata²⁸.

Conclusioni

Vista la recente approvazione dell'EMA, la liraglutide potrebbe essere presto disponibile per il trattamento del DMT2. Questa molecola, unico analogo del GLP-1 umano, ha dimostrato nel contesto di studi randomizzati e controllati oltre ad efficacia e sicurezza per il controllo glicemico, altri effetti benefici, potenzialmente significativi sia dal punto di vista clinico che epidemiologico, su fattori di rischio cardiovascolare assai prevalenti nel DMT2. È infatti ben noto che qualunque intervento atto a ridurre l'effetto di fattori di rischio altamente prevalenti in una popolazione ha un significato preventivo di grandissima importanza¹⁵⁴. In conclusione, le evidenze oggi a disposizione e le potenzialità in ambito cardiovascolare rendono la liraglutide di grande interesse sia per il diabetologo che per il cardiologo impegnato nella prevenzione.

Riassunto

Recentemente il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) della European Medicines Agency (EMA) ha espresso parere favorevole all'immissione in commercio della liraglutide per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DMT2). La liraglutide è il primo analogo umano del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) basato sulla struttura del GLP-1 nativo e dotato di proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche che la rendono adatta alla monosomministrazione giornaliera. Nel programma di sei sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate denominato Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD), la liraglutide è risultata in grado di ridurre l'endpoint primario emoglobina glicata in maniera superiore o, quando previsto, non inferiore rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti, ad ogni gradino della terapia del DMT2. Tuttavia, gli effetti della liraglutide non sono limitati al miglioramento del controllo glicemico associato ad una ridottissima incidenza di ipoglicemia, ma il suo impiego è specificamente caratterizzato da un'evoluzione vantaggiosa del profilo di rischio cardiovascolare poiché determina perdita di peso, riduzione della pressione arteriosa sistemica ed un significativo miglioramento di altri fattori e/o marker di rischio cardiovascolare. La presente rassegna, destinata al cardiologo, oltre ad un sommario dei principali risultati del programma di studi LEAD, si propone di valutare su base comparativa gli effetti dei farmaci ipoglicemizzanti tradizionali rispetto a liraglutide sul profilo e sui fattori di rischio cardiovascolare che condizionano sfavorevolmente la morbilità e mortalità del paziente con DMT2.

Parole chiave: Diabete mellito; Glucagon-like peptide-1; Incretine; Ipertensione; Liraglutide; Obesità; Prevenzione.

Bibliografia

1. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use Summary of Positive Opinion for Victoza. International Non-proprietary Name (INN): liraglutide. Doc.Ref. EMA/CHMP/141689/2009. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Victoza_14168909en.pdf [accessed June 19, 2009].
2. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'innovazione terapeutica

- ca dei nuovi farmaci. http://www.agenziafarmaco.it/CSTD/inn_terapeutica.html [accessed June 19, 2009].
3. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes. Part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 2008; 117: 574-84.
 4. Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies. *Lancet* 2009; 373: 438-9.
 5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
 6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 7. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
 8. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, et al, for the Diabetes and Informatics Study Group. Recurrence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: epidemiology and risk factors. *Diabetes Care* 2008; 31: 2154-9.
 9. Nicolucci A, Rossi MC. Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed* 2008; 79: 184-91.
 10. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-34.
 11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
 12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al, for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
 13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al, for the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
 14. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
 15. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 351-7.
 16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
 17. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med* 2008; 359: 1618-20.
 18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S13-S61.
 19. De Micheli A. Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary. *Diabete Italia, AMD Associazione Medici Diabetologi, SID Società Italiana di Diabetologia. Acta Diabetol* 2008; 45: 107-27.
 20. Pitocco D, Valle D, Rossi A, Gentilella R. Unmet needs among patients with type 2 diabetes and secondary failure to oral anti-diabetic agents. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 371-9.
 21. Halimi S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients? *Diabetes Metab* 2008; 34 (Suppl 2): S91-S95.
 22. Friesinger GC 2nd, Gavin JA 3rd. Diabetes and the cardiologists: a call to action. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1130-3.
 23. Avogaro A. La terapia del diabete di tipo 2 basata su glucagon-like peptide-1 e farmaci correlati: effetti pleiotropici sul sistema cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2008; 9: 753-8.
 24. Agerso H, Ynddal L, Sogaard B, Zdravkovic M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of NN703, a growth hormone secretagogue, after a single po dose to human volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 163-9.
 25. Agerso H, Vicini P. Pharmacodynamics of NN2211, a novel long acting GLP-1 derivative. *Eur J Pharm Sci* 2003; 19: 141-50.
 26. Damholt B, Golor G, Wierich W, Pedersen P, Ekblom M, Zdravkovic M. An open-label, parallel group study investigating the effects of age and gender on the pharmacokinetics of the once-daily glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 635-41.
 27. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239-46.
 28. Zdravkovic M, Ekblom M, Brondsted L, et al. The effect of liraglutide on the absorption pharmacokinetics of concomitant oral drugs with different solubility and permeability properties in healthy subjects [abstract]. *Diabetologia* 2008; 51 (Suppl 1): S355.
 29. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al, for the LEAD-1 SU Study Group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26: 268-78.
 30. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-100.
 31. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
 32. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al, for the LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84-90.
 33. Garber A, Henry R, Ratner R, et al, for the LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009; 373: 473-81.
 34. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009, in press.
 35. Russell-Jones D, Shaw JE, Brandle M, et al. The once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces body weight in subjects with type 2 diabetes, irrespective of body mass index at baseline [abstract]. *Diabetes* 2008; 57 (Suppl 1): A593-A594.
 36. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al, for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009, in press.
 37. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 381-6.
 38. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a sci-

- entific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114-26.
39. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf> (accessed June 19, 2009).
 40. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006739.
 41. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD006063.
 42. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD004654.
 43. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005613.
 44. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006060.
 45. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003639.
 46. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002966.
 47. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 173-5.
 48. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
 49. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OSMED. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto_osmed_gen-set2008.pdf [accessed June 19, 2009].
 50. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55 (5 Suppl 1): S20-S27.
 51. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999; 246: 299-307.
 52. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26: 1485-9.
 53. Monteiro P, Goncalves L, Providencia LA. Diabetes and cardiovascular disease: the road to cardioprotection. *Heart* 2005; 91: 1621-5.
 54. Huizar JF, Gonzalez LA, Alderman J, Smith HS. Sulfonylureas attenuate electrocardiographic ST-segment elevation during an acute myocardial infarction in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1017-21.
 55. Genda S, Miura T, Miki T, Ichikawa Y, Shimamoto K. K_{ATP} channel opening is an endogenous mechanism of protection against the no-reflow phenomenon but its function is compromised by hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1339-46.
 56. Miura T, Miki T. ATP-sensitive K^+ channel openers: old drugs with new clinical benefits for the heart. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1: 251-8.
 57. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 808-12.
 58. Najeed SA, Khan IA, Molnar J, Somberg JC. Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K^+ channel effect. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1103-6.
 59. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 169-78.
 60. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 175-81.
 61. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. QTc interval prolongation is a predictor of future strokes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* 2003; 34: 2187-94.
 62. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. Sulfonylureas and the risk of myocardial infarction. *Metabolism* 2006; 55 (5 Suppl 1): S16-S19.
 63. Horsdal HT, Johnsen SP, Sondergaard F, et al. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009, in press.
 64. Yosefy C, Magen E, Kiselevich A, et al. Rosiglitazone improves, while glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 215-22.
 65. Derosa G, Cicero AF, Gaddi AV, et al. Long-term effects of glimepiride or rosiglitazone in combination with metformin on blood pressure control in type 2 diabetic patients affected by the metabolic syndrome: a 12-month, double-blind, randomized clinical trial. *Clin Ther* 2005; 27: 1383-91.
 66. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with anti-hyperglycaemic agents: an update. *Drug Saf* 2005; 28: 601-31.
 67. Bailey CJ. Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 215-24.
 68. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus. Part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation* 2008; 117: 440-9.
 69. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 2005; 173: 502-4.
 70. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002967.
 71. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 2008; 14: 71-5.
 72. Odegard PS, Gray SL. Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 2008; 34: 692-7.
 73. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IFM, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD003054.
 74. Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD004095.
 75. Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1845-54.
 76. Guan Y, Hao C, Cha DR, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR-gamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005; 11: 861-6.

77. Hong G, Lockhart A, Davis B, et al. PPAR-gamma activation enhances cell surface ENACalpha via up-regulation of SGK1 in human collecting duct cells. *FASEB J* 2003; 17: 1966-8.
78. Tiwari S, Blasi ER, Heyen JR, McHarg AD, Ecelbarger CM. Time course of AQP-2 and ENAC regulation in the kidney in response to PPAR agonists associated with marked edema in rats. *Pharmacol Res* 2008; 57: 383-92.
79. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 256-63.
80. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-95.
81. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-8.
82. Khanderia U, Pop-Busui R, Eagle KA. Thiazolidinediones in type 2 diabetes: a cardiology perspective. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1466-74.
83. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614-9.
84. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879-84.
85. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
86. Krall RL. Rosiglitazone and the FDA. *N Engl J Med* 2007; 357: 1776-7; author reply 1777.
87. Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. Rosiglitazone - continued uncertainty about safety. *N Engl J Med* 2007; 357: 63-4.
88. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 356: 2522-4.
89. Hampton T. MI risks linked to rosiglitazone. *JAMA* 2007; 298: 1149-51.
90. Diamond GA, Kaul S. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 357: 938-9; author reply 939-40.
91. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med* 2007; 147: 578-81.
92. Rosen CJ. The rosiglitazone story - lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med* 2007; 357: 844-6.
93. Mannucci E, Monami M, Di Bari M, et al. Cardiac safety profile of rosiglitazone. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2009, in press.
94. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis et al, for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125-35.
95. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis et al, for the RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
96. Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity - weighing the evidence. *N Engl J Med* 2007; 357: 64-6.
97. McAfee AT, Koro C, Landon J, Ziyadeh N, Walker AM. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 711-25.
98. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al, for the PROACTIVE Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
99. Gerrits CM, Bhattacharya M, Manthena S, Baran R, Perez A, Kupfer S. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1065-71.
100. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.
101. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005061.
102. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 35: 1073-8.
103. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-94.
104. Jarrett RJ. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988; 31: 71-5.
105. Ferrannini E, Iozzo P. Is insulin resistance atherogenic? A review of the evidence. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 5-10.
106. Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (Suppl 2): S32-S42.
107. Standl E, Schnell O. Insulin as a first-line therapy in type 2 diabetes: should the use of sulfonylureas be halted? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S136-S139.
108. Retnakaran R, Drucker DJ. Intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Lancet* 2008; 371: 1725-6.
109. Owens DR, Bolli GB. Beyond the era of NPH insulin - long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 333-49.
110. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes - causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 799-812.
111. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 565-81.
112. Appel S, Rufenacht T, Kalafsky G, et al. Lack of interaction between fluvastatin and oral hypoglycemic agents in healthy subjects and in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1995; 76: 29A-32A.
113. Niemi M, Backman JT, Granfors M, Laitila J, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil considerably increases the plasma concentrations of rosiglitazone. *Diabetologia* 2003; 46: 1319-23.
114. Kajosaari LI, Backman JT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Lack of effect of bezafibrate and fenofibrate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 390-6.
115. Fisman EZ, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y. Oral antidiabetic therapy in patients with heart disease. A cardiologic standpoint. *Herz* 2004; 29: 290-8.
116. Marchetti P, Navalesi R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of oral hypoglycaemic agents. An update. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 100-28.
117. Klepser TB, Kelly MW. Metformin hydrochloride: an antihyperglycemic agent. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 893-903.
118. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse events with concomitant use of simvastatin or atorvastatin and thiazolidinediones. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1417-8.
119. Ebcioğlu Z, Morgan J, Carey C, Capuzzi D. Paradoxical lowering of high-density lipoprotein cholesterol level in 2 patients receiving fenofibrate and a thiazolidinedione. *Ann Intern Med* 2003; 139: W80.

120. Normen L, Frohlich J, Montaner J, Harris M, Elliott T, Bondy G. Combination therapy with fenofibrate and rosiglitazone paradoxically lowers serum HDL cholesterol. *Diabetes Care* 2004; 27: 2241-2.
121. Shetty C, Balasubramani M, Capps N, Milles J, Ramachandran S. Paradoxical HDL-C reduction during rosiglitazone and fibrate treatment. *Diabet Med* 2007; 24: 94-7.
122. Sarker A, Semple RK, Dinneen SF, O'Rahilly S, Martin SC. Severe hypo-alpha-lipoproteinemia during treatment with rosiglitazone. *Diabetes Care* 2004; 27: 2577-80.
123. World Health Organization. Rosiglitazone: decreased high-density lipoprotein cholesterol (safety and efficacy issues). *WHO Drug Information* 2005; 19: 208.
124. Lemay DG, Hwang DH. Genome-wide identification of peroxisome proliferator response elements using integrated computational genomics. *J Lipid Res* 2006; 47: 1583-7.
125. Beghin L, Capps N, Duhail N, Davies J, Staels B, Luc G. Metabolism of apolipoproteins AI and AII in a patient with paradoxical reduction in high-density lipoprotein due to ciprofibrate. *Ann Clin Biochem* 1999; 36 (Pt 4): 523-5.
126. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2005; 294: 2581-6.
127. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
128. Vilsboll T, Knop FK. Long-acting GLP-1 analogs for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *BioDrugs* 2008; 22: 251-7.
129. Vilsboll T. Liraglutide: a new treatment for type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45: 101-13.
130. Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 137-40.
131. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 491-9.
132. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther* 2003; 25: 2958-71.
133. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007; 33: 1014-31.
134. Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003638.
135. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O, for the Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 1016-23.
136. Harder H, Nielsen L, Tu DT, Astrup A. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1915-21.
137. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR, for the NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1335-42.
138. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J, the NN2211-1499 Study Group. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 417-23.
139. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
140. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
141. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 679-88.
142. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.
143. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD003823.
144. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD003822.
145. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1608-10.
146. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998; 317: 720-6.
147. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
148. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-8.
149. Blonde L, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, et al. Liraglutide: Superior glycemic control vs exenatide when added to metformin and/or SU in type 2 diabetes [abstract]. *Can J Diabetes* 2008; 32 (Suppl): A107.
150. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975-83.
151. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-5.
152. Courreges JP, Vilsboll T, Zdravkovic M, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1129-31.
153. Kothare PA, Linnebjerg H, Skrivaneck Z, et al. Exenatide effects on statin pharmacokinetics and lipid response. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 114-20.
154. Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ, for the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003; 362: 271-80.