

# Farmaci Antidiabetici e Rischio Cardiovascolare: ancora ombre?

**Francesco Squadrito**

Professore Ordinario di Farmacologia,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università di Messina

## Parole chiave

Farmaci antidiabetici  
Rischio Cardiovascolare  
Ipoglicemizzanti

## Riassunto

I pazienti con diabete mellito tipo 2 presentano un elevato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. I principali farmaci ipoglicemizzanti (metformina, sulfaniluree (SU), meglitinidi, tiazolidinedioni, inibitori della dipeptidil peptidasi-4, agonisti recettoriali del peptide glucagone simile di tipo 1, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2) dovrebbero influenzare positivamente il profilo dei fattori di rischio cardiovascolare riducendo così la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Gli studi clinici randomizzati e le meta-analisi compiute non consentono a tutt'oggi di trarre conclusioni definitive.

## Introduzione

La normalizzazione dei valori glicemici contribuisce a minimizzare il rischio di complicanze microvascolari associate al diabete tipo 2 (T2DM). Viceversa, non vi sono a oggi prove certe riguardanti l'importanza di uno stretto controllo glicemico, al fine di ridurre il rischio di complicanze macrovascolari (in particolare gli eventi cardiovascolari (CV) maggiori, che rappresentano la principale causa di mortalità nei pazienti) <sup>1,2</sup>.

La *Food and Drug Administration* (FDA) raccomanda l'identificazione degli effetti CV a lungo termine, riguardo le nuove opzioni terapeutiche, sia nelle procedure di approvazione, sia durante il controllo e la valutazione post-marketing <sup>3</sup>. Anche per i farmaci attualmente in uso e approvati, è stata avviata un'attenta analisi degli effetti sul rischio CV utilizzando studi epidemiologici, retrospettivi, trial randomizzati e meta-analisi.

## Metformina

La metformina è il più comune agente ipoglicemizzante prescritto nel mondo ed è raccomandato come terapia di prima linea dalla *American Diabetes Association* (ADA), dall'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e dall'*International Diabetes Federation* (IDF). La metformina viene utilizzata da più di 50 anni e il suo profilo di sicurezza è ben riconosciuto. Nello studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) <sup>4</sup> la metformina ha significativamente ridotto l'infarto del miocardio, la mortalità coronarica e quella cumulativa da tutte le cause, in una percentuale del 39, 50 e 36%, rispettivamente, in pazienti T2DM, di nuova diagnosi con basso grado di rischio CV e con un peso corporeo superiore del 120% rispetto a quello ideale. Nei 10 anni di follow-up dello studio UKPDS, i pazienti diabetici trattati con metformina hanno continuato a mostrare una significativa riduzione di infarto del miocardio (33%) e di mortalità per tutte le cause (33%). Questo studio, però, comprendeva un numero limitato di pazienti (n = 342) e tutti

## Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO SQUADRITO  
francesco.squadrito@unime.it

erano obesi; inoltre, la mancata assunzione di farmaci, che riducono i lipidi plasmatici e la pressione arteriosa o che causano protezione renale, diminuisce la rilevanza di questa osservazione, anche alla luce dei trattamenti oggi disponibili.

Analisi retrospettive hanno concluso che la metformina riduce l'incidenza di eventi CV. Purtroppo, nella maggior parte di questi studi le SU rappresentavano il trattamento di comparazione e pertanto non è possibile comprendere se siano le SU ad aumentare oppure la metformina a diminuire gli eventi CV. In uno dei pochi trial prospettici Hong et al.<sup>5</sup> hanno randomizzato 305 pazienti T2DM con storia pregressa di malattia coronarica a ricevere glicipide, una SU, o metformina per un follow-up medio di 5 anni. L'“hazard ratio” (HR = 0,54) per tutti gli end-point complessivamente considerati (morte CV, mortalità per qualsiasi causa, infarto del miocardio, stroke non fatale e rivascolarizzazione arteriosa) è stato significativamente minore nel gruppo trattato con metformina. Due analisi retrospettive, in pazienti diabetici con malattia coronarica con e senza insufficienza cardiaca, hanno dimostrato che la metformina aumenta la sopravvivenza indipendentemente dal controllo glicemico<sup>6</sup>. Per quello che concerne gli effetti della metformina su alcuni marcatori di progressione della malattia CV, il farmaco ipoglicemizzante ha significativamente diminuito la progressione dell'ispessimento dell'intima-media a livello carotideo in 118 pazienti con T2DM seguiti per più di 3 anni<sup>6</sup>. Al contrario, nello studio CAMERA<sup>7</sup> (*Carotid Atherosclerosis: Metformin for Insulin Resistance*), la metformina non ha mostrato alcun effetto sull'ispessimento dell'intima-media per un periodo di 18 mesi in 173 pazienti non diabetici. Tuttavia, è possibile che in questo studio gli effetti della metformina possano essere stati minimizzati dalla contemporanea terapia con statine.

I potenziali meccanismi che concorrono all'effetto protettivo della metformina potrebbero essere riassunti nel miglioramento del controllo glicemico, nella riduzione dei livelli di metilglicosale, nella riduzione della secrezione epatica di VLDL (*very low density lipoprotein*) e dei trigliceridi plasmatici, nella modesta, ma pur sempre significativa, riduzione del peso corporeo e, infine, nel miglioramento della funzione endoteliale (Fig. 1)<sup>8</sup>.

In sintesi, il peso dell'evidenza clinica disponibile indica che la metformina non esercita effetti avversi sul rischio CV nei pazienti con T2DM: poiché questa biguanide migliora alcuni fattori di rischio CV e può ridurre la morbilità e la mortalità CV.

## Sulfaniluree

Le SU sono utilizzate per il trattamento del T2DM da circa 60 anni. Il loro principale meccanismo d'azione consiste nell'aumentare la secrezione di insulina da parte delle cellule  $\beta$  del pancreas: l'iperinsulinemia che ne deriva riesce, almeno in parte, a risolvere l'insulino-resistenza a livello epatico e muscolare, producendo una significativa riduzione della HbA<sub>1c</sub> (Fig. 1). Studi in vitro hanno però dimostrato che il trattamento con SU produce un progressivo esaurimento della funzionalità di tali cellule; inoltre le SU non mi-

gliorano i fattori di rischio CV, promuovono aumento ponderale e causano ipoglicemia, eventi quest'ultimi associati a un aumentato rischio di malattia CV<sup>9</sup>. Nello studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation*), l'ipoglicemia severa è risultata essere associata a un incremento significativo degli eventi maggiori CV e ad aumentata mortalità CV. Numerosi studi (nella maggior parte analisi retrospettive di banche dati, ma anche analisi prospettiche) hanno dimostrato la presenza di un incrementato rischio CV in pazienti con T2DM che assumevano SU. Tra le varie SU, l'incidenza di eventi avversi a livello CV è più evidente con la glibenclamide. In contrasto con queste osservazioni, gli studi UKPDS e ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), non hanno evidenziato un significativo incremento della morbilità e della mortalità CV in pazienti con T2DM trattati con SU. La glibenclamide interferisce con i meccanismi molecolari del “preconditioning” ischemico, causa più frequentemente ipoglicemia e può essere associata a una maggiore incidenza di malattia CV rispetto agli altri agenti della stessa classe. Pertanto, se una SU deve essere usata, è da preferire una molecola diversa dalla glibenclamide.

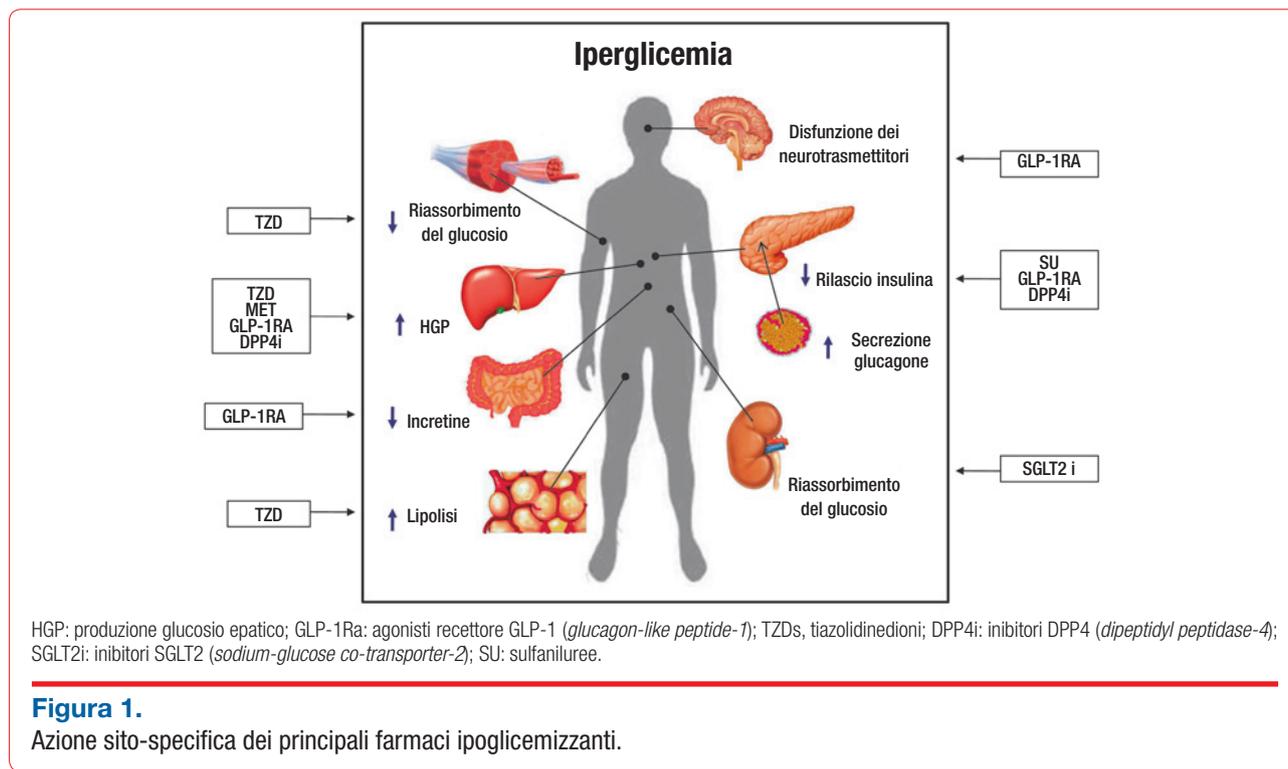
In sintesi, non è ancora del tutto chiaro se le SU sono associate a un aumentato rischio CV. Lo studio CAROLINA attualmente in corso dovrebbe finalmente risolvere questa controversia.

## Meglitinidi

La repaglinide e la nateglinide sono agenti insulino-secretagoghi a breve durata d'azione che legano il recettore per le SU e un ulteriore sito sulle cellule  $\beta$  del pancreas (Fig. 1). Questo conferisce alle meglitinidi un profilo farmacodinamico differente che giustifica la loro assunzione prima dei pasti. Mentre le SU diminuiscono le concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno, l'azione più rilevante delle meglitinidi è quella di ridurre le escursioni post-prandiali del glucosio. A causa della loro breve durata d'azione le meglitinidi provocano minore ipoglicemia e minore incremento di peso corporeo rispetto alle SU. Ambedue le meglitinidi però non hanno effetto sui classici fattori di rischio CV, sebbene una modesta riduzione dei livelli della lipoproteina “a” piccolo (LPa) sia stata riportata dopo trattamento con repaglinide. Allo stato attuale non è possibile individuare il profilo di sicurezza CV di questi agenti ipoglicemizzanti orali. In un follow-up di 740 pazienti con T2DM trattati con repaglinide, per 30 giorni, e ospedalizzati per cardiopatia ischemia miocardica, non è stata osservata differenza nella mortalità CV rispetto a 5553 pazienti diabetici trattati con glibenclamide o gliclazide.

## Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni (TZDs, pioglitazone e rosiglitazone) (Fig. 1) esplicano i loro effetti metabolici e CV attraverso l'attivazione dei recettori PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-associated receptor- $\gamma$* : recettori attivanti la proliferazione del perossisoma di tipo gamma). Nel 2011 l'uso del rosiglitazone negli Stati Uniti è stato proi-



bito dall'FDA e il farmaco è stato anche ritirato dal commercio in Europa, a causa di un possibile incremento del rischio CV, in particolare modo di infarto miocardico. Dai dati di letteratura emergeva che il rosiglitazone era consistentemente associato a HR > 1 per gli eventi CV. Più recentemente l'FDA ha esaminato nuovamente lo studio RECORD e ha concluso che non vi era alcun aumento del rischio CV. Alla luce di queste osservazioni l'FDA ha annullato la restrizione all'uso del rosiglitazone; il farmaco però non ha riguadagnato l'attenzione dei medici negli Stati Uniti e non è stato più re-introdotta in Europa. In un ampio studio prospettico (PROactive) che ha coinvolto 5238 pazienti con T2DM, il pioglitazone ha migliorato diversi fattori di rischio CV e ha ridotto gli eventi cardiaci maggiori del 16%. In un'analisi retrospettiva della *UK General Practice Database* (che ha incluso 91.511 pazienti con T2DM con un follow-up di 7 anni), l'utilizzo del pioglitazone è stato associato a una riduzione del 31-39% della mortalità per tutte le cause. In sintesi, il pioglitazone sembra rallentare la progressione del processo aterosclerotico e ridurre l'insorgenza di eventi CV. Non è però possibile trarre conclusioni definitive sugli effetti di questa classe di farmaci ipoglicemizzanti sul rischio CV.

## DPP4i

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4i) bloccano la degradazione di GLP-1, GIP, e di altri peptidi incluso il *brain natriuretic peptide* (BNP) (Fig. 1). Questa classe di farmaci riduce in misura mi-

nore, rispetto alla metformina, l'emoglobina glicata e non influenza significativamente il peso corporeo. Diversi studi clinici hanno dimostrato una lieve riduzione dei livelli di colesterolo totale e una diminuzione delle concentrazioni di trigliceridi plasmatici. Le meta-analisi condotte hanno dimostrato che gli DPP4i (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin e linagliptin) riducono gli eventi CV. Le analisi erano però retrospettive e non erano state specificatamente disegnate per valutare gli effetti di questa classe di farmaci sulla mortalità CV. Negli studi prospettici pubblicati, come il SAVOR-TIMI (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) e l'EXAMINE (*EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptin versus standard of care*), è stato osservato un incremento nell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca cronica, instauratosi probabilmente come conseguenza dell'inibizione del *brain natriuretic peptide*. Gli studi attualmente in corso con sitagliptin (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) e linagliptin (*CARDiovascular Outcome study of LINAgliptin Versus Glimepiride in Early Type 2 Diabetes*, CAROLINA), probabilmente, aiuteranno a chiarire il rapporto tra questa classe di farmaci e gli eventi CV<sup>10</sup>.

## GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) mimano l'azione del GLP-1 endogeno e sono classificati in agonisti a breve durata d'azione (lixisenatide), a durata d'azione intermedia (luraglutide),

e a lunga durata d'azione (exenatide, dulaglutide e semaglutide). I GLP-1RA migliorano l'omeostasi glucidica attraverso: (i) stimolazione della secrezione di insulina; (ii) inibizione della secrezione di glucagone; (iii) soppressione diretta e indiretta della produzione endogena di glucosio; (iv) riduzione dell'appetito; (v) aumentata sensibilità all'insulina come conseguenza della perdita di peso; (vi) ritardato svuotamento gastrico, con conseguente riduzione della iperglicemia post-prandiale (Fig. 1). Una meta-analisi di studi di fase II/III ha valutato gli effetti CV maggiori della liraglutide confrontata con altri farmaci ipoglicemizzanti. La liraglutide ha mostrato un HR pari a 0,7, suggerendo pertanto una sua influenza positiva sul rischio CV. Un'analisi retrospettiva del LifeLink Database dal 2005 al 2009 su pazienti senza storia di infarto del miocardio nei precedenti 9 mesi, ha identificato 39.275 pazienti con T2DM trattati con exenatide e 381.218 pazienti trattati con altri farmaci ipoglicemizzanti. I pazienti trattati con exenatide avevano minore probabilità <sup>11</sup> di avere eventi CV (HR = 0,81) e di ospedalizzazione correlata agli eventi CV (HR = 0,88) o a qualsiasi altra causa (HR = 0,88). Nonostante questi dati siano incoraggianti, la risposta definitiva sull'impatto CV dei GLP-1RA dovrà attendere la conclusione degli studi LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) (liraglutide), EXSCEL (*EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*) (exenatide LR), ELIXA (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide*) (lixisenatide), SUSTAIN 6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*) (semaglutide) e REWIND (*REsearching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes*) (dulaglutide).

## SGLT2i

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) rappresentano la classe più recente di farmaci ipoglicemizzanti a essere stati approvati per il trattamento del T2DM negli Stati Uniti e in Europa. Il loro meccanismo d'azione consiste nell'inibizione del trasportatore SGLT2 e nella conseguente riduzione della soglia renale del glucosio (passaggio nelle urine), che conduce a un aumento della sua escrezione nel range di 60-100 g/die (Fig. 1). Il conseguente declino dei livelli di glucosio plasmatico produce un miglioramento della funzionalità delle cellule beta pancreatiche e una riduzione dell'insulino-resistenza. Inoltre gli SGLT2i influenzano positivamente altri fattori di rischio CV: ad esempio, attraverso l'inibizione del riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale, producono una significativa riduzione del volume intravascolare e una diminuzione della pressione arteriosa. Una meta-analisi di studi clinici di fase II/III ha coinvolto 5261 pazienti trattati con dapagliflozin, un SGLT2i, e 3021 soggetti trattati con un farmaco ipoglicemizzante di comparazione. Gli endpoint, rappresentati dagli eventi CV maggiori più l'ospedalizzazione per angina instabile, hanno mostrato un HR pari a 0,82 a favore del dapagliflozin.

## Conclusioni

Gli studi finora effettuati suggeriscono che, per porre fine a una possibile prevenzione delle malattie CV, mediante farmaci ipoglicemizzanti, si deve attendere ancora la conclusione di studi clinici ampi e di lunga durata in pazienti a basso rischio. A tal fine è necessario utilizzare le moderne strategie di trattamento che siano capaci di massimizzare la riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> e di minimizzare contemporaneamente l'ipoglicemia e l'eccessivo incremento ponderale.

## Bibliografia

- 1 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 2 Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. *Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study*. Cardiovasc Diabetol 2010;16:9:54-2.
- 3 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:580-91.
- 4 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.
- 5 Hong J, Zhang Y, Lai S, et al.; SPREAD-DIMCAD Investigators. *Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease*. Diabetes Care 2013;36:1304-11.
- 6 Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. *Metformin or glimepiride, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes*. Diabetologia 2004;47:1906-13.
- 7 Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. *Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:116-24.
- 8 Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Bettencourt N, et al. *Novel therapeutic targets of metformin: metabolic syndrome and cardiovascular disease*. Expert Opin Ther Targets 2015;19:869-77.
- 9 Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, et al.; ACCORD Study Group. *Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial*. Lancet 2014;384:1936-41.
- 10 Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. *Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial*. Diab Vasc Dis Res 2013;10:289-301.
- 11 Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. *Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database*. Diabetes Care 2011;34:90-5.