

La lezione dello studio PERISCOPE: il pioglitazone come scelta terapeutica per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari nei diabetici di tipo 2

Roberto Trevisan

Direttore USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

Controllo glicemico e complicanze croniche del diabete

Uno dei principali obiettivi dei farmaci antidiabetici è la riduzione dei livelli glicemici e, tramite questa, la riduzione delle complicanze micro- e macroangiopatiche. Al momento attuale è ben dimostrato che la riduzione della glicemia riduce le complicanze microangiopatiche sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2, mentre non esistono ancora studi chiari in grado di documentare l'effetto favorevole del controllo glicemico sulle complicanze macrovascolari della malattia. L'unico farmaco per cui esistano dati chiari a questo riguardo è la metformina. Nello studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetic Study*) a parità di controllo glicemico si è dimostrato significativamente superiore a sulfaniluree e insulina nel ridurre il rischio di infarto e mortalità.

Recentissimamente è apparso sul *New England Journal of Medicine* il follow-up a 10 anni dalla conclusione dell'UKPDS della coorte trattata con metformina¹. Il dato importante è che i pazienti diabetici di tipo 2 trattati fin dalla diagnosi con questo farmaco continuavano a dimostrare una riduzione significativa di circa il 30% sia dell'infarto miocardico sia della mortalità totale.

Se quindi esistono pochi dubbi sulla metformina come primo farmaco da usare per la terapia del diabete di tipo 2, molto più problematico diventa la scelta del secondo farmaco da aggiungere quando il controllo glicemico non è ottimale.

Il recente consensus dell'ADA (*American Diabetes Association*) e dell'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) pone perciò sullo stesso piano insulina, sulfaniluree e glitazoni come farmaci di seconda linea per il controllo ottimale del diabete mellito².

I recenti trial ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*) e VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), che si erano proposti di dimostrare se una strategia aggressiva sul controllo glicemico, con l'obiettivo di raggiungere una emoglobina glicata del 6%, fosse in grado di ridurre le complicanze cardiovascolari, non sono riusciti a raggiungere lo scopo prefissato^{3,4}. Nello studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) addirittura la mortalità è risultata più elevata nel gruppo di pazienti trattati in modo più aggressivo. Un'analisi del mancato effetto della riduzione della glicemia sugli endpoint cardiovascolari va al di là dello

scopo di questa trattazione, ma il punto centrale è che risulta ora essenziale identificare quali siano i farmaci più adatti non solo a ridurre la glicemia, ma anche a migliorare il profilo di rischio cardiovascolare del soggetto diabetico.

Lo studio PERISCOPE: il primo con l'obiettivo aterosclerosi coronarica

Detto questo, vedremo di seguito che il pioglitazone appare come una scelta molto interessante se lo scopo della terapia del diabete non è solo ridurre la glicemia a breve termine, ma anche quello di ridurre le complicanze macrovascolari.

Un notevole contributo a questo riguardo ci è stato dato dai risultati del PERISCOPE (*Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*) che sono stati pubblicati anche online sul *Journal of the American Medical Association* il 31 marzo 2008⁵.

È il primo studio che si sia proposto di valutare gli effetti di pioglitazone sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica nel diabete di tipo 2 mediante l'utilizzo di una tecnica molto sofisticata, e cioè dell'ultrasonografia intravascolare (IVUS). È importante notare che il farmaco usato come confronto è stata la glimepiride, una sulfanilurea di seconda generazione, molto usata nella pratica clinica sia in monoterapia sia associata a metformina.

Disegno dello studio PERISCOPE

Lo studio PERISCOPE è un trial randomizzato e controllato, in doppio cieco, multicentrico (nel periodo agosto 2003-marzo 2006 sono stati coinvolti 97 ospedali del Nord e Sud America).

I partecipanti dovevano essere diabetici di tipo 2 con un'età compresa tra 35 e 85 ed un valore di emoglobina glicata < 10%. Tra le caratteristiche dei pazienti vi era la necessità di un esame angiografico delle coronarie con documentazione di almeno una stenosi coronarica > 20% ed un "vaso target", all'esame ultrasonografico intravascolare, con una stenosi < 50% e di una lunghezza non inferiore a 40 mm. Erano esclusi dallo studio pazienti già in trattamento con glitazonico, con insufficienza renale o con stenosi dell'arteria coronaria principale sinistra > 50%. I pazienti potevano continuare, durante lo studio, tutte le terapie antidiabetiche, compresa l'insulina, ad eccezione di glitazoni, sulfaniluree o altri insulino-secretagoghi.

543 pazienti affetti da diabete di tipo 2 sono stati sottoposti a IVUS delle arterie coronarie e sono stati poi randomizzati a glimepiride (1-4 mg) o pioglitazone (15-45 mg) per 18 mesi, momento in cui veniva ripetuto l'IVUS delle coronarie. Lo scopo principale dello studio era la valutazione della progressione dell'aterosclerosi coronarica effettuata mediante la variazione percentuale del volume dell'ateroma coronarico rispetto ai valori iniziali.

I risultati dello studio PERISCOPE: l'aterosclerosi coronarica può essere rallentata

Dopo 18 mesi di terapia, il volume medio dell'ateroma è risultato ridotto di una percentuale pari allo 0,16% nei soggetti trattati con il pioglitazone, mentre è risultato aumentato dello 0,73% nei pazienti trattati con la glimepiride (Fig. 1). Quando l'analisi è stata ripetuta comprendendo i pazienti che non avevano completato lo studio, sono stati confermati un aumento per la glimepiride e una riduzione per il pioglitazone. Entrambi questi farmaci hanno ridotto l'emoglobina glicata, sebbene l'effetto del pioglitazone su questi endpoint sia risultato statisticamente superiore. Il pioglitazone, inoltre, ha indotto modificazioni statisticamente significative dei livelli di HDL e di trigliceridi e ha ridotto significativamente i livelli a digiuno di insulina. Anche la proteina C reattiva è risultata maggiormente ridotta dal trattamento con pioglitazone (Figg. 2, 3). Gli eventi avversi documentati in questo studio erano nettamente dif-

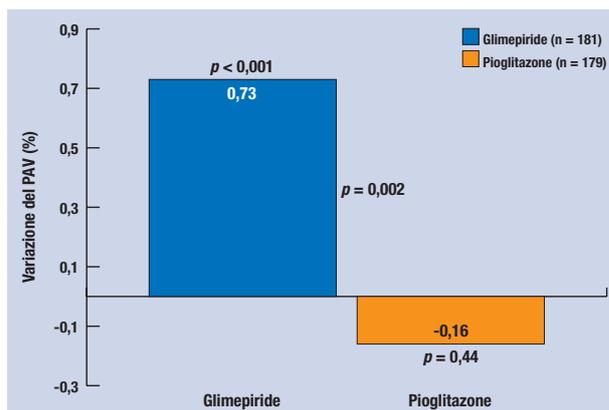


Figura 1
Endpoint primario. Variazione percentuale del volume dell'ateroma (PAV) (%).

ferenti per i due gruppi. Un maggior numero di pazienti in trattamento con la glimepiride ha sviluppato ipoglicemia (37 vs. 15%) e angina (12,1 vs. 7%), mentre i soggetti trattati con il pioglitazone avevano una maggiore probabilità di presentare edema (17,8 vs. 8,11%), aumento di peso (+3,6 vs. +1,6 kg) e fratture (3 vs. 0%). Al termine di questo studio quindi, il pioglitazone ha comportato una riduzione di entità limitata delle placche aterosclerotiche coronariche, mentre in corso di terapia con sulfaniluree si registra un aumento del volume della placca altamente significativo dal punto di vista statistico rispetto a quanto registrato con pioglitazone.

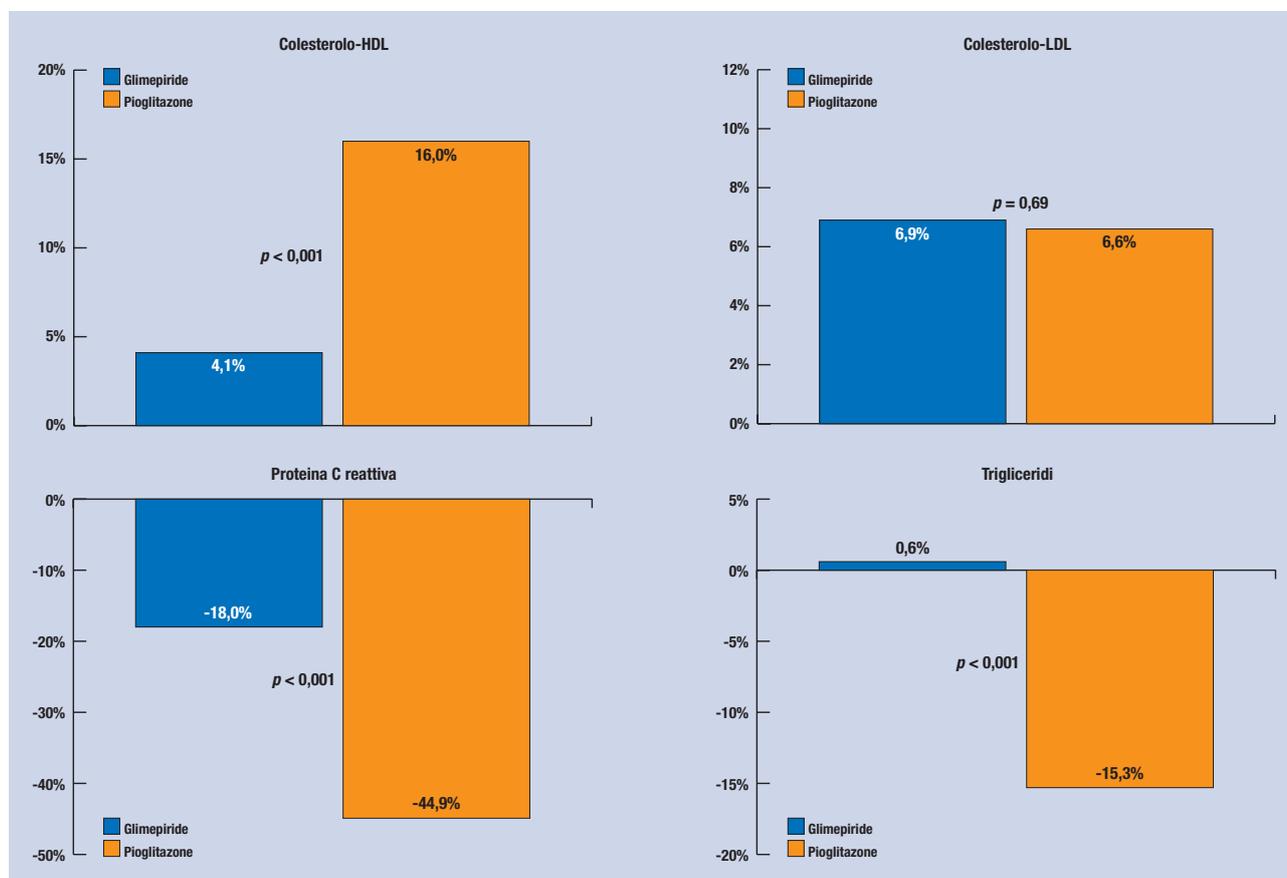
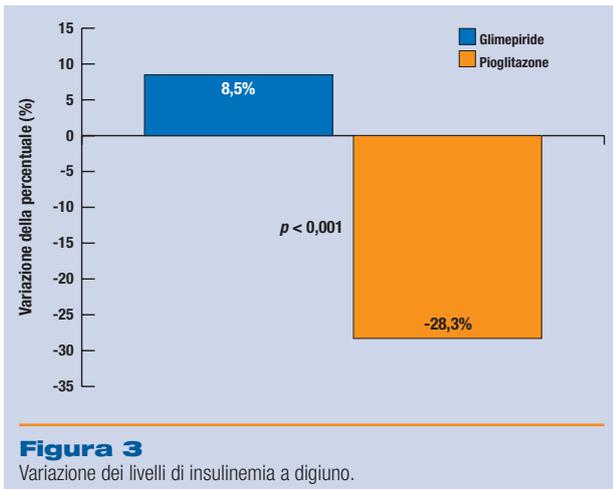


Figura 2
Variazione dei lipidi e della proteina C reattiva durante lo studio PERISCOPE.

**Figura 3**

Variatione dei livelli di insulinemia a digiuno.

zone. È la prima volta che uno studio sul diabete documenta un rallentamento della progressione dell'aterosclerosi coronarica. Non è ben chiara la ragione di questa differenza tra sulfanilurea e glitazone nella progressione dell'aterosclerosi coronarica, ma sicuramente l'effetto positivo di pioglitazone su trigliceridi e colesterolo-HDL può aver giocato un ruolo importante. Anche l'effetto seppure modesto di pioglitazone sui valori pressori e su marker dell'infiammazione cronica contribuiscono all'effetto positivo. A nostro avviso non va trascurato l'effetto sui livelli di insulina circolante: di fronte a un effetto positivo sulla glicata la riduzione dei livelli di insulina testimonia l'effetto insulino-sensibilizzante del pioglitazone. Questo dato aggiunge un altro elemento a favore dell'effetto aterogeno dell'insulino-resistenza.

Confermati i dati già ottenuti nello studio CHICAGO

I risultati ottenuti confermano quelli dello studio CHICAGO (*Carotid Intima Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone*)⁶ in cui pioglitazone ha dimostrato di ridurre la progressione della CIMT (*Carotid artery Intima-Media Thickness*), valutando lo spes-

sore dell'intima-media carotidea attraverso ecografia bidimensionale. Anche in questo caso il pioglitazone era stato paragonato alla glimepiride e la durata dello studio era identica (18 mesi). La CIMT è considerata un valido marker di rischio di infarto miocardico, di ictus e di mortalità cardiovascolare. Perciò anche i risultati di questo studio suggeriscono la possibilità che una strategia terapeutica basata sull'impiego di pioglitazone sia più efficace di quella basata su sulfaniluree nel rallentare lo sviluppo di aterosclerosi carotidea. Va detto che il numero limitato di pazienti inclusi nello studio e la corta durata non ha però permesso di evidenziare differenze negli eventi cardiovascolari. Secondo gli autori l'effetto positivo sulle lesioni aterosclerotiche è attribuibile, prevalentemente agli effetti di aumento del colesterolo-HDL, riduzione dei trigliceridi e della PCR ed il controllo della pressione arteriosa, piuttosto che ai modesti effetti sulla glicemia e sul valore medio dell'emoglobina glicata. Pertanto anche qui viene confermato che l'effetto benefico del pioglitazone non è mediato dalla riduzione della glicemia, simile a quella che si può ottenere con sulfanilurea, ma da una complessa modifica benefica di fattori di rischio connessi allo sviluppo di danno vascolare.

È notevole quindi come due diverse metodiche di valutazione del danno aterosclerotico (IVUS e valutazione dello spessore intimo-mediale carotideo) abbiano portato a risultati simili. Questo permette di generalizzare l'effetto di pioglitazone che appare similmente efficace in diversi distretti arteriosi.

PERISCOPE può spiegare i risultati del PROactive

I risultati dello studio PERISCOPE, pur importanti, riguardano un endpoint surrogato e non valutano l'effetto sugli eventi cardiovascolari che sono poi quelli che devono guidare la nostra pratica clinica. È per questo che è stato condotto lo studio PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) che ha confrontato in un gruppo di più di 5000 diabetici di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare l'effetto dall'aggiunta di pioglitazone (vs. placebo) alla terapia ipoglicemizzante già in atto⁷. Anche se pioglitazone ha ridotto solo del 10% in modo non significativo l'endpoint primario composto da morte, infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione e amputazioni, c'è stato un dato molto positivo sull'endpoint secondario: pioglitazone ha ridotto del 16% il rischio di morte, infarto del miocardio e ictus. Anche in questo studio la terapia con pioglitazone ha portato a un miglioramento di vari parametri clinici: riduzione della glicata, miglioramento del profilo lipidico (aumento del colesterolo-HDL e riduzione dei trigliceridi) e riduzione modesta ma significativa della pressione arteriosa. È importante notare che tali risultati sono stati ottenuti con una terapia della durata di circa 3 anni, mentre spesso sono necessari tempi molto più lunghi per osservare benefici cardiovascolari per altri farmaci. A nostro avviso è di particolare rilevanza la sottoanalisi di questo studio effettuata sui diabetici di tipo 2 che avevano già avuto un infarto miocardico⁸. Nei 2445 diabetici di tipo 2 che avevano già avuto un infarto miocardico prima del reclutamento nello studio PROactive, l'aggiunta di pioglitazone ha dimostrato: 1) di ridurre significativamente del 28% il rischio di reinfarto; 2) di ridurre significativamente del 19% il rischio dell'endpoint composto da morte, infarto non fatale, necessità di rivascolarizzazione miocardica e di sindrome

TABELLA I

PERISCOPE: variazione rispetto alla base.

Endpoint	Glimepiride	Pioglitazone	p
Aterosclerosi (%)	+0,73	-0,16	0,002
Insulina a digiuno (mcU/ml)	1,33	-5,0	< 0,001
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	2,3	0,1	0,03
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	0,9	-0,9	0,003
HBA _{1c} (%)	-0,36	-0,55	0,03
Glicemia a digiuno	0,41	-8,5	0,003
Trigliceridi	3,3	-16,3	< 0,001
HDL (mg/dl)	0,9	5,7	< 0,001
LDL (mg/dl)	1,1	2,1	0,69
PCR (mg/l)	-0,4	-1,0	< 0,001

coronarica acuta; 3) di ridurre del 37% il rischio di sindrome coronarica acuta. Questi dati rafforzano il concetto che pioglitazone può giocare un ruolo importante nella protezione del diabetico di tipo 2 ad alto rischio.

Il fatto inoltre che tale beneficio sia osservato in tempi relativamente brevi (3 anni) mette il pioglitazone allo stesso livello di altre provate terapie come l'antiaggregazione e la statina.

Un altro dato che rafforza la possibilità che il pioglitazone eserciti un effetto vascolare benefico è la post-hoc analisi dei dati del PROactive nei diabetici arruolati nello studio che avevano avuto un ictus prima dell'ingresso nello studio⁹. Ebbene, in questi 984 pazienti con ictus pregresso, coloro che ricevevano il pioglitazone in aggiunta alla loro terapia ipoglicemizzante già in atto dimostravano una riduzione significativa del 47% del rischio di avere un ulteriore episodio di ischemia cerebrale.

L'ulteriore, e a nostro avviso importante, conferma che il pioglitazone sia il solo farmaco oltre alla metformina a offrire protezione cardiovascolare ci viene dalla metanalisi di 19 studi clinici randomizzati in doppio cieco in cui il rischio di eventi cardiovascolari maggiori era ridotto del 18% in modo significativo nei pazienti trattati con pioglitazone¹⁰.

Il dato rilevante è che questi risultati sono stati ottenuti in trial nei quali i pazienti erano già trattati aggressivamente per gli altri fattori di rischio: inibitori del sistema renina-angiotensina, statine, aspirina, metformina e beta-bloccanti erano usati nella maggior parte dei pazienti. Questo fatto suggerisce quindi la possibilità di un ulteriore effetto specifico di pioglitazone sul rischio cardiovascolare indipendente da quelli di altre molecole ben conosciute.

Cosa cambia nella pratica clinica del Medico di Medicina Generale?

In Italia c'è ancora una eccessiva prescrizione di secretagoghi (sulfaniluree e glinidi) come prima monoterapia del diabete mellito. A parte il rischio di ipoglicemie, dati sempre più numerosi dimostrano che questa terapia è destinata precocemente al fallimento con progressivo aumento della glicemia. Al contrario il primo farmaco che tutti dovremmo usare è la metformina. L'obiettivo della terapia del diabete non è infatti quello di raggiungere rapidamente nel giro di pochi giorni dei buoni livelli glicemici, ma quello di ottenere buoni livelli glicemici per lungo tempo e possibilmente evitare di dover continuamente aggiungere nuovi farmaci per ottenere il target terapeutico desiderato.

A nostro avviso, anche alla luce dei trial che abbiamo commentato, la terapia di associazione alla metformina più conveniente è il pioglitazone. La maggior parte dei pazienti diabetici di tipo 2 sono in sovrappeso, con adiposità viscerale e con le caratteristiche tipiche della sindrome metabolica. In altre parole la maggior parte dei nostri pazienti sono ad alto rischio cardiovascolare e le loro caratteristiche metaboliche confermano che il meccanismo fisiopatologico fondamentale è la presenza di insulino-resistenza. Questi pazienti sono spesso iperinsulinemici e raramente osservano le corrette prescrizioni dietetiche e di esercizio fisico che sarebbero indispensabili per migliorare l'insulino-sensibilità.

È proprio in questi pazienti con adiposità centrale e multipli fattori di rischio cardiovascolari (tra cui non va dimenticato l'ipertrigliceridemia con colesterolo-HDL basso) che l'aggiunta di pio-

glitazone è il naturale complemento alla terapia con metformina. I dati dello studio PERISCOPE, CHICAGO E PROactive ci danno la garanzia che con questa terapia non solo miglioriamo il controllo glicemico, ma anche e soprattutto otteniamo dei benefici sulla progressione dell'aterosclerosi.

Ovviamente va posta attenzione ai possibili effetti collaterali della terapia con pioglitazone. Particolare attenzione va posta alla comparsa di edemi declivi e di improvviso aumento di peso, che seppure rari, sono eventi che annunciano il rischio di scompenso cardiaco. In questo caso la terapia va diminuita di dosaggio o sospesa.

In secondo luogo, va posta attenzione ai pazienti di tipo 2 soprattutto di sesso femminile con evidenza clinica di osteoporosi. Non va infatti dimenticato che anche lo studio PERISCOPE ha evidenziato un modesto ma significativo aumento di fratture nei soggetti trattati con pioglitazone.

In conclusione l'effetto dimostrato da pioglitazone sulla progressione del danno aterosclerotico è simile a quanto osservato con terapie per le quali è stato dimostrato un impatto favorevole sulla prognosi cardiovascolare, come le statine ad alto dosaggio.

Bibliografia

- 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.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones*. Diabetologia 2008;51:8-11.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al.; 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.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al.; PERISCOPE Investigators. *Comparison of pioglitazone vs. glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial*. JAMA 2008;299:1561-73.
- Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. *Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial*. JAMA 2006;296:2572-81.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; 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.
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. *The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study*. J Am Coll Cardiol 2007;49:1772-80.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. *Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04)*. Stroke 2007;38:865-73.
- 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.