Terapie a base di incretine e rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2

Francesco Giorgino, Luigi Laviola, Anna Leonardini

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi – Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari

I soggetti con diabete tipo 2 (DMT2) sono considerati pazienti ad alto rischio cardiovascolare e le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità in questa popolazione (1). La connessione tra diabete e malattia macrovascolare è così forte che le linee guida del *National Cholesterol Education Program* hanno elevato il diabete a livello di "equivalente di rischio cardiovascolare" (2). Nella popolazione diabetica i principali fattori di rischio modificabili per malattia cardiovascolare sono l'ipertensione, l'iperglicemia, la dislipidemia, l'obesità, il fumo e lo stile di vita. Gli interventi farmacologici e non farmacologici su questi fattori di rischio costituiscono i principali fondamenti per la prevenzione primaria della malattia cardiovascolare nel diabete.

Il trattamento del diabete deve mirare a migliorare la qualità di vita e a ridurre la mortalità. L'obiettivo principale di qualsiasi strategia ipoglicemizzante è certamente quello di controllare l'iperglicemia, perseguendo nella maggioranza dei pazienti valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}) <7% come target per un ottimale compenso glicemico (2). È dimostrato che un buon controllo glicemico riduce nei pazienti diabetici tipo 2 il rischio di malattia microvascolare (3–5), mentre recenti studi randomizzati controllati non hanno mostrato un sostanziale beneficio sugli *outcomes* macrovascolari (6–8). Questi risultati implicano che non solo uno stretto controllo glicemico, ma anche la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, sovrappeso, fumo, rischio trombotico), attraverso interventi sullo stile di vita e con l'ausilio della terapia farmacologica, dovrebbero essere perseguiti per un corretto trattamento del diabete. È da ricordare che, nonostante l'ampia scelta terapeutica (dalle modifiche dello stile di vita ai farmaci) per il trattamento dell'iperglicemia e dei fattori di rischio cardiovascolare nel DMT2 (9), la maggior parte dei pazienti, ad oggi, non raggiunge gli obiettivi terapeutici raccomandati.

Necessità di una terapia patogenetica nel DMT2 e ruolo delle incretine

Il diabete dovrebbe essere considerato non più come una malattia causata soltanto dal deficit di secrezione insulinica combinata con l'insulino-resistenza periferica, ma come un disordine complesso con difetti qualitativi e quantitativi a livello di diversi organi e tessuti che includono il difetto di secrezione insulinica delle β-cellule pancreatiche, l'incremento della produzione epatica di glucosio, la riduzione dell'*uptake* del glucosio a livello muscolare, la disregolazione dei centri ipotalamici che controllano l'*intake* energetico, la spesa energetica e il metabolismo del glucosio e infine le anormalità nella secrezione e azione di altri ormoni, tra cui il glucagone secreto dalle α-cellule pancreatiche e gli

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un **percorso di formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (*http://sidfad.accmed.org*).

Per partecipare al corso occorre:
1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: http://sidfad.accmed.org

ormoni incretinici *glucagon-like peptide* (GLP)-1 e *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) (secreti dalle cellule L e K, rispettivamente), presenti nella mucosa intestinale. I vari difetti tissutali e cellulari coinvolti nella alterata regolazione metabolica derivano a loro volta da alterazioni biochimiche e molecolari che comprendono la disfunzione mitocondriale, l'aumento dello stress del reticolo endoplasmico e l'esaltata attività di vari mediatori dell'infiammazione (es. citochine e chemiochine) e della lipotossicità a livello cellulare (es. acidi grassi liberi (FFA) e ceramide). È quindi fondamentale capire se gli agenti ipoglicemizzanti a nostra disposizione siano in grado di correggere alla radice le alterazioni fisiopatologiche che sono alla base dell'iperglicemia.

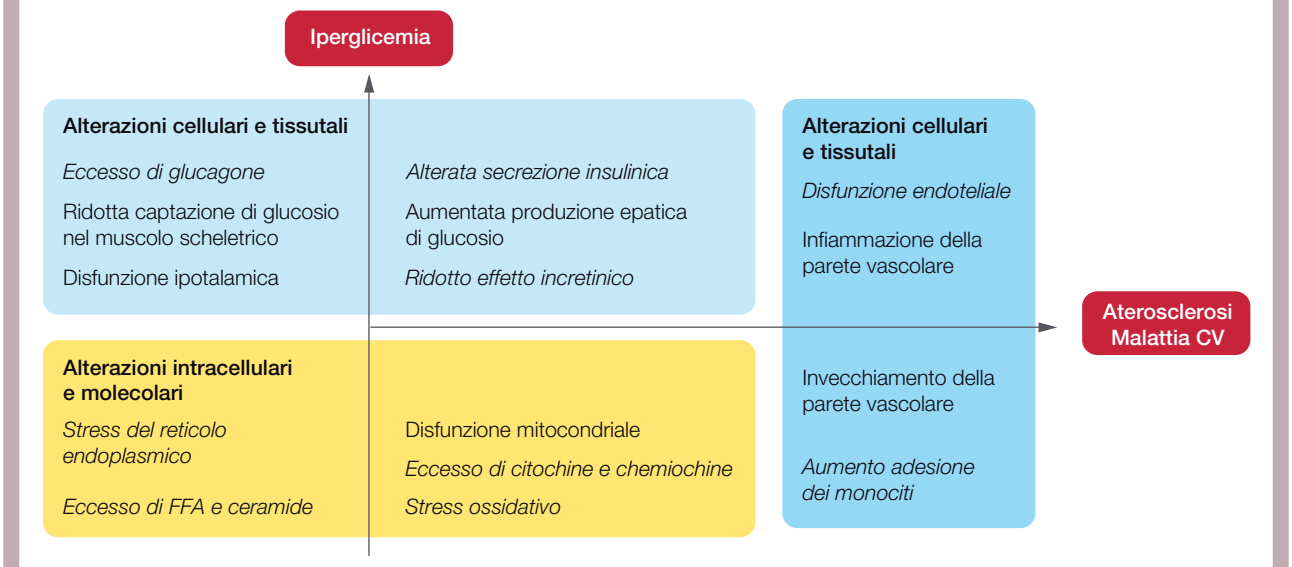
Nel corso degli ultimi anni sono stati inseriti nell'armamentario farmacologico per il paziente diabetico due nuove classi di farmaci che agiscono sul sistema delle incretine: la prima coinvolge l'uso di peptidi sintetici con effetti glucoregolatori simili a quelli del GLP-1 endogeno (agonisti del recettore del GLP-1); la seconda utilizza gli inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-4, piccole molecole che inibiscono l'attività proteolitica dell'enzima DPP-4 e incrementano le concentrazioni endogene del GLP-1 e del GIP (10). Gli ormoni incretinici GLP-1 e GIP sono ormoni intestinali peptidici secreti in risposta all'assunzione di un pasto (11). Il più importante effetto del GLP-1 e del GIP è il potenziamento della secrezione insulinica indotta dal glucosio da parte del pancreas, il cosiddetto "effetto incretinico". In soggetti sani l'effetto incretinico conta per più del 70% della secrezione insulinica stimolata in risposta all'ingestione di glucosio (12). Il GLP-1 è un polipeptide costituito da 30 aminoacidi, sintetizzato a partire dal proglucagone nelle cellule endocrine L distribuite primariamente nella mucosa della parete distale dell'intestino tenue e del colon. Il GIP è un polipeptide formato da 42 aminoacidi secreto dalle cellule endocrine K della mucosa del duodeno e della parte più alta del digiuno (13). Mentre il GLP-1 è rapidamente degradato in circolo dall'enzima ubiquitario DPP-4 (l'emivita varia da 1 a 1,5 minuti), il GIP è degradato più lentamente e ha un'emivita di 7 minuti (13). Il GLP-1 stimola anche la biosintesi e l'espressione genica dell'insulina. In aggiunta, il GLP-1 esercita azioni trofiche e protettive sulle β-cellule e, diversamente dal GIP, inibisce fortemente la secrezione pancreatica di glucagone in maniera glucosio-dipendente (14). Gli effetti biologici del GLP-1 e del GIP sono mediati da recettori accoppiati alle proteine G a livello della membrana plasmatica.

In aggiunta ai noti effetti sul pancreas endocrino, il GLP-1 svolge diverse altre funzioni. Recettori del GLP-1 sono stati trovati in differenti aree del cervello (15) e, quando attivati, promuovono il senso di sazietà che, in combinazione con l'inibizione indotta dal GLP-1 della motilità gastrointestinale (mediata attraverso la stimolazione del nervo vago), riduce l'introito alimentare e di conseguenza il peso corporeo (16). Il GLP-1 inibisce l'*uptake* e la produzione epatica del glucosio. Inoltre, il GLP-1 potrebbe regolare la disponibilità di glucosio attraverso azioni periferiche sul muscolo scheletrico e sul tessuto adiposo, sebbene gli effetti del GLP-1 sul tessuto adiposo e su quello muscolare non siano completamente chiariti *in vivo*. È stato ipotizzato che l'azione del GLP-1 in tessuti extra-pancreatici potrebbe essere mediata non solo dal recettore canonico, ma anche dal legame con un secondo recettore o con recettori collegati al recettore per il GLP-1. Infine, l'attivazione del recettore per il GLP-1 inibisce l'attivazione della via pro-apoptotica mediata dalla stress chinasi JNK (17, 18), una via attivata da diverse citochine, chemiochine e FFA. Questo effetto del GLP-1 potrebbe essere particolarmente importante per la promozione della sopravvivenza cellulare mediata dal GLP-1 sia a livello β-cellulare sia in altri tipi cellulari e potrebbe rappresentare un meccanismo importante, potenzialmente generalizzato, in grado di interferire con processi responsabili del danno cellulare nel DMT2 e nella malattia cardiovascolare ad esso associata (**Figura 1**).

Effetti delle terapie a base di incretine sui fattori di rischio cardiovascolari

Gli effetti del GLP-1 sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa, sui vasi arteriosi, sui lipidi, sulla steatosi epatica, sebbene non rappresentino gli obiettivi primari della terapia con incretine, rendono questi farmaci potenzialmente utili per ottenere un effetto benefico su anormalità metaboliche e cardiovascolari associate al DMT2. Il recettore del GLP-1 è espresso nel cuore, nei nuclei del tratto solitario e nell'area postrema; questi ultimi sono le regioni cerebrali note per regolare la funzione cardiovascolare (19). I potenziali effetti cardioprotettivi del GLP-1, tra cui la vasodilatazione e la protezione dall'ischemia (20, 21), potrebbero essere mediati in maniera dipendente e in parte indipendente dal recettore per il GLP-1. Sia in animali sia nell'uomo,

Figura 1 **Alterazioni molecolari, cellulari e tissutali responsabili dell'iperglicemia e della malattia cardiovascolare nel DMT2**



In corsivo sono evidenziate le alterazioni che possono essere corrette o contrastate dal GLP-1 e da farmaci appartenenti alle classi degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori della DPP-4

diversi studi indicano che il GLP-1 ha proprietà diuretiche e natriuretiche modulando lo scambiatore sodio/idrogeno a livello renale (22), un meccanismo che potrebbe servire per ridurre la pressione arteriosa. La capacità del GLP-1 di antagonizzare importanti meccanismi coinvolti nella progressione della malattia metabolica e cardiovascolare, come lo stress del reticolo endoplasmico e l'azione delle citochine, rappresenta un potenziale meccanismo protettivo in riferimento allo sviluppo delle alterazioni della parete vascolare.

Peso corporeo

Gli effetti degli agonisti del recettore del GLP-1 sul peso corporeo sono ormai dimostrati in maniera inequivocabile. L'exenatide somministrata due volte al giorno induceva una riduzione del peso corporeo di 3,6 kg dopo 30 settimane in pazienti trattati con metformina (23) e di 5,3 kg dopo 3,5 anni (24). La somministrazione di exenatide LAR (*long-acting release*) determinava una riduzione media del peso corporeo di 3,8 kg dopo 15 settimane e 3,7 kg dopo 30 settimane (25). Il calo del peso corporeo con la liraglutide era variabile, oscillando da -2,8 kg dopo 26 settimane di trattamento a 2,5 kg dopo 52 settimane (26). Gli inibitori del DPP-4 sembrano avere un effetto neutro o di lieve riduzione del peso corporeo. Modifiche del peso corporeo con il sitagliptin sono variabili, oscillando da -1,5 kg dopo 52 settimane (27) a +1,8 kg dopo 24 settimane (28); con il saxagliptin si va da una riduzione media di 1,8 kg (29) a un aumento di 0,7 kg (30). Due studi condotti con il vildagliptin, della durata di 24 settimane, hanno mostrato effetti variabili sul peso oscillando da una riduzione di -1,8 kg (31) a un aumento di 1,3 kg (32) rispetto al placebo.

Funzione del miocardio

Numerosi studi sono stati effettuati per comprendere meglio la fisiopatologia cardiovascolare e hanno focalizzato la loro attenzione sul chiarimento degli effetti cardiaci del GLP-1; tali effetti sono stati valutati non solo in modelli sperimentali animali di scompenso cardiaco, ma anche in piccole coorti di pazienti diabetici e non, affetti da cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco. In studi condotti in cani, in cui veniva sperimentalmente indotta una cardiomiopatia dilatativa, la somministrazione per 48 ore di GLP-1 ricombinante (1,5 pmol/kg/min) migliorava la contrattilità del ventricolo sinistro e la frazione di eiezione (33). Si è osservata anche la capacità del GLP-1 di indurre l'*uptake* del glucosio e il consumo di ossigeno, suggerendo un'induzione della fosforilazione ossidativa. L'infusione del GLP-1 ricombinante in aggiunta alla terapia standard in

pazienti con infarto acuto del miocardio determinava un miglioramento della cinetica del ventricolo sinistro e si associava a una riduzione della mortalità (34). Sokos et al. hanno valutato la somministrazione continua di GLP-1 in pazienti con scompenso cardiaco diabetici e non: il GLP-1 somministrato in maniera continua sottocute in 12 pazienti con classe NYHA II/IV per 5 settimane migliorava la qualità della vita e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro in entrambi i gruppi (35).

Sia il GLP-1 sia i suoi analoghi hanno mostrato effetti cardioprotettivi (36–38). L'effetto cardioprotettivo dell'exendin-4 sul danno da ischemia/riperfusione, mediato dall'inibizione dell'apoptosi, è stato ben documentato in modelli sperimentali animali in cui l'exendin-4 riduceva l'area infartuata. In maiali in cui veniva indotto un danno ischemico l'exendin-4, somministrata 5 minuti prima e 48 ore dopo l'iniezione della riperfusione, determinava una significativa diminuzione dell'area infartuata, un incremento dei livelli circolanti di insulina, un miglioramento della funzione cardiaca misurata mediante ecocardiografia, un aumento dell'espressione di proteine cardioprotettrici e la riduzione dei livelli della caspasi-3 (37). Anche la liraglutide ha mostrato di ridurre l'area infartuata e di allungare la sopravvivenza in modelli sperimentali murini di cardiopatia ischemica diabetica e non (38). La liraglutide induceva l'espressione di un profilo genico e proteico di tipo cardioprotettivo e questo era dipendente dalla presenza di un recettore funzionale del GLP-1 (38).

Studi recenti hanno dimostrato che anche gli inibitori della DPP-4 svolgono un ruolo favorevole in presenza di infarto del miocardio. Sauve et al. (39) hanno esaminato le conseguenze cardiovascolari della cardiopatia ischemica in topi con delezione del gene che codifica per la DPP-4 ovvero trattati con sitagliptin. I cuori di questi topi mostravano un incremento dell'espressione basale di geni e proteine ad azione cardioprotettiva in presenza di una morfologia e una funzione cardiaca normale. Gli effetti di sitagliptin sul miocardio ischemico sembrerebbero essere indiretti, dato che sitagliptin non migliorava la ripresa funzionale in cuori ischemici murini studiati *ex vivo*. Gli effetti di sitagliptin sull'emodinamica in pazienti con cardiopatia ischemica sono stati esaminati in 14 pazienti con malattia coronarica stabile sottoposti a ecocardiogramma da stress con dobutamina (40): i soggetti trattati con sitagliptin mostravano un aumento significativo della frazione di eiezione e un miglioramento della cinetica del ventricolo sinistro anche a livello dei segmenti ischemici.

Proteina C-reattiva

La proteina C-reattiva (PCR) è un *marker* di malattia cardiovascolare. In pazienti diabetici trattati con metformina ai quali veniva somministrata l'exenatide per 12 mesi si è osservata una diminuzione del 60% della PCR, indipendentemente delle modifiche del peso corporeo (41). Dati aggiuntivi hanno mostrato che la liraglutide riduce diversi marcatori del rischio cardiovascolare, come la PCR, il peptide natriuretico di tipo 2 e il *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1 (42). Derosa et al. hanno confrontato in pazienti diabetici tipo 2 scarsamente controllati gli effetti dell'aggiunta di sitagliptin o della metformina al pioglitazone sul peso corporeo, sul controlllo glicemico, sulla funzione β-cellulare, sull'insulino-resistenza e sui parametri dello stato infiammatorio. I pazienti sono stati randomizzati per assumere pioglitazone + sitagliptin o pioglitazone + metformina e questi parametri sono stati valutati all'inizio dello studio e dopo 12 mesi. La metformina induceva una riduzione del peso corporeo, dell'insulino-resistenza e dei parametri dello stato infiammatorio. Una riduzione significativa dei valori di PCR ad alta sensibilità sono stati ottenuti in entrambi i gruppi senza nessuna differenza significativa (43). Anche il vildagliptin ha dato risultati simili (44).

Funzione endoteliale

Studi recenti hanno evidenziato che il GLP-1 influenza la funzione endoteliale. Un lavoro recente (20) ha mostrato, mediante immunoistochimica, che i recettori del GLP-1 sono espressi e localizzati a livello dell'endotelio microvascolare. Il GLP-1 migliora la funzione endoteliale in un modello sperimentale di ratto sensibile al sodio (45). Gli effetti del GLP-1 sulla funzione endoteliale sono stati investigati anche in pazienti con DMT2: il GLP-1 induceva vasodilatazione rispetto al gruppo placebo trattato con somministrazione di soluzione salina. L'insulino-resistenza, saggiata mediante un clamp iperinsulinemico euglicemico rimaneva inalterata. Così, gli effetti vascolari sembrerebbero essere indipendenti dall'insulino-resistenza ma mediati dal rilascio di ossido nitrico (NO), dato che la vasodilatazione è NO-mediata e spesso ridotta in pazienti affetti da DMT2 (46). Un altro studio recente condotto nell'uomo ha mostrato che il GLP-1 di per sé aumenta la vasodilatazione (47) in maniera NO-dipendente. Questo effetto era indipendente dalle alterazioni delle concentrazioni del glucosio o dell'insulina e potrebbe essere modulato differentemente da distinte sulfoniluree. La

glibenclamide, per esempio, aboliva questo effetto, mentre la glimepiride non lo modificava. Questo suggerisce che specifiche sulfoniluree potrebbero antagonizzare la capacità del GLP-1 di promuovere la vasodilatazione NO-dipendente da parte delle cellule endoteliali. Dato che i soggetti analizzati erano volontari sani, gli effetti sulla vascolarizzazione di pazienti diabetici rimangono da chiarire. Non è definito se l'effetto vasodilatatorio del GLP-1 richiede la conversione al metabolita GLP-1 (9-36) che si produce a seguito dell'azione di clivaggio enzimatico da parte della DPP-4.

Pressione arteriosa

Gli effetti delle incretine sulla pressione arteriosa sono apparentemente vari: lievi effetti benefici si sono osservati in alcuni studi ed effetti neutri in altri. In studi condotti in animali il GLP-1 ha promosso un incremento sia nella pressione sistolica sia in quella diastolica (48). Uno studio condotto in ratti sensibili al sale, che mostrano molti tratti fenotipici associati con l'ipertensione arteriosa sodio-sensibile nell'uomo, il trattamento in cronico con il GLP-1 ha dimostrato un'azione anti-ipertensiva ed effetti cardio- e reno-protettivi dovuti ai suoi effetti diuretici e natriuretici (45). In un altro studio nel roditore il GLP-1 ha mostrato un effetto vasodilatatorio significativo (20). Le differenze osservate in modelli sperimentali animali sono probabilmente legate a differenze nelle specie animali, alla dose, alla durata del trattamento e altri fattori ad oggi sconosciuti. In alcuni studi clinici con exenatide (24) non si è osservato alcun incremento nei livelli di pressione arteriosa che è invece risultata spesso ridotta, seppur in maniera modesta, nei soggetti con più elevati livelli al basale. In un altro studio condotto con l'exenatide in monoterapia o in combinazione con altre terapie orali la riduzione della pressione arteriosa con il dosaggio di 10 µg è stato di -3,4 e -1,7 mmHg, rispettivamente (49). Come recentemente riportato dall'analisi degli studi *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD) (50), la diminuzione media nella pressione sistolica ottenuta con la somministrazione di liraglutide è stata di 2,5 mmHg. Tale riduzione si osservava dopo due settimane di trattamento, persisteva per 26 settimane ed era più alta nei pazienti con valori di pressione arteriosa all'inizio dello studio più elevati. Infatti, la diminuzione media della pressione arteriosa raggiungeva 11,4 mmHg nei soggetti che all'inizio dello studio avevano valori di pressione arteriosa sistolica compresi tra 140 e 190 mmHg.

Gli effetti degli inibitori della DPP-4 sulla pressione arteriosa in pazienti diabetici tipo 2 sono ad oggi controversi, mostrando effetti non significativi sui livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica. Risultati ottenuti da un piccolo studio (n=19) in pazienti non diabetici con grado di ipertensione arteriosa da debole a moderata dimostravano che sitagliptin produceva una riduzione dei valori pressori dopo monitoraggio continuo delle 24 ore (51). Confrontati con il placebo, i livelli di pressione diastolica e sistolica, monitorati nelle 24 ore, si riducevano rispettivamente di 1,7 mmHg e 2,1 mmHg.

Lipidi

Diversi studi hanno indagato l'effetto della terapia con gli agonisti del recettore del GLP-1 o con gli inibitori del DPP-4 sul profilo lipidico in pazienti diabetici tipo 2. Gli effetti a lungo termine della somministrazione di exenatide 10 µg due volte al giorno sono stati saggiati in un sottogruppo di 52 pazienti con DMT2 e sono stati confrontati con quelli ottenuti in pazienti che assumevano l'insulina aspart (52). Dopo un anno di trattamento si è riscontrato un miglioramento del profilo lipidico nel gruppo trattato con exenatide, mentre nessun cambiamento significativo è stato trovato nel gruppo trattato con insulina aspart (52). Un effetto positivo dell'exenatide sul profilo lipidico è stato confermato anche in studi osservazionali non controllati della durata di 2 e 3,5 anni: si sono osservati una riduzione dei livelli di trigliceridi (12%), colesterolo totale (5%) e LDL-C (6%) e un incremento del colesterolo HDL (24%) (53). È evidente la correlazione tra diminuzione del peso corporeo e miglioramento del profilo lipidico: pazienti che perdevano più peso mostravano una riduzione maggiore del livello dei trigliceridi e un aumento dei valori del colesterolo HDL. È stato proposto che anche la liraglutide potrebbe avere effetti benefici sul profilo lipidico: in uno studio condotto con liraglutide 1,2 o 1,8 mg, in aggiunta alla terapia con tiazolidinedioni e metformina, la liraglutide 1,2 mg diminuiva significativamente i livelli di trigliceridi e colesterolo LDL rispetto al gruppo placebo. Entrambe le dosi di liraglutide erano efficaci nel ridurre significativamente gli acidi grassi liberi rispetto al placebo (54).

Gli effetti degli inibitori della DPP-4 sul profilo lipidico sono meno evidenti. Sia sitagliptin sia vildagliptin hanno mostrato effetti modesti o assenti sui parametri lipidici.

Gli effetti del GLP-1, degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori della DPP-4 su alcuni fattori che concorrono a definire il rischio cardiovascolare sono riassunti nella **Tabella 1**.

Tabella 1 **Effetti del GLP-1 e delle terapie a base di incretine su alcuni fattori di rischio cardiovascolare**

	GLP-1	Analoghi GLP-1	Inibitori DPP-4
Peso corporeo	↓ (animale, uomo)	↓ (animale, uomo)	↔
Contrattilità miocardio	↑ (animale, uomo)	n.v.	↑ (uomo)
Protezione miocardio da ischemia acuta	Sì (animale)	Sì (animale)	Sì (animale)
Vasodilatazione endotelio-dipendente	↑ (animale, uomo)	n.v.	n.v.
Pressione arteriosa	↑ o ↓ (animale)	↓ (uomo)	↔ o ↓ (uomo)
PCR	n.v.	↓ (uomo)	(↓) (uomo)
LDL-colesterolo	n.v.	↓ (uomo)	↔ o ↓ (uomo)
HDL-colesterolo	n.v.	↑ (uomo)	↔ o ↑ (uomo)
Trigliceridi	n.v.	↓ (uomo)	↔ o ↓ (uomo)

PCR: proteina C-reattiva; n.v.: non valutato

Valutazione della sicurezza cardiovascolare delle terapie a base di incretine

L'approvazione di nuovi farmaci per il trattamento del DMT2, sulla base della loro capacità di ridurre i livelli di HbA1c, ha portato alla disponibilità di diverse classi di farmaci. Per decenni sono state disponibili solo l'insulina e le sulfoniluree (e per un breve periodo la fenformina). A partire dal 1995 sono invece state approvate dalla *Food and Drug Administration* (FDA) ben 8 nuove classi di farmaci per il trattamento del DMT2: metformina, inibitori dell'alfa-glucosidasi, tiazolidinedioni, glinidi, analoghi dell'amilina, inibitori della DPP-4, analoghi del GLP-1 e i sequestranti degli acidi biliari. Con l'introduzione dei nuovi farmaci si sono ottenuti non solo un aumento della percentuale di pazienti che soddisfano i target glicemici, ma anche una riduzione della prevalenza di insufficienza renale terminale e di cecità associate al diabete. Tuttavia, il rischio cardiovascolare e altri rischi a lungo termine associati a molti di questi farmaci rimangono scarsamente caratterizzati e rendono difficile scegliere il trattamento ottimale.

Negli ultimi anni la comunità scientifica e quella medica a livello internazionale si sono sempre più confrontate con la possibilità che alcuni farmaci ipoglicemizzanti possano essere associati a un aumento del rischio cardiovascolare. Il caso più eclatante riguarda il rosiglitazone, appartenente alla classe dei tiazolidinedioni, che in alcune meta-analisi è stato associato a un aumento del rischio di ischemia miocardica (55) e che è stato recentemente sospeso dalla *European Medicines Agency* (EMA). Anche per alcune sulfoniluree si è discusso relativamente a un possibile effetto non favorevole sugli eventi cardiovascolari, come nel caso della glibenclamide, sebbene i risultati di alcune analisi sistematiche non siano stati dirimenti (56). Gli studi clinici condotti sulla valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti diabetici in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti sono talora controversi. Ad esempio, lo studio ACCORD ha riscontrato che una strategia terapeutica tesa a ridurre l'iperglicemia portandola a valori prossimi al *range* del soggetto non diabetico è associata a un aumento della mortalità, ma non ha evidenziato effetti cardiaci avversi associati all'uso del rosiglitazone. Queste controversie hanno alimentato il dibattito sull'esigenza di inserire nel processo di autorizzazione alla commercializzazione per i farmaci per il diabete studi clinici di lungo periodo con *outcome* cardiovascolare.

Nel dicembre 2008 la FDA ha stilato delle linee guida per le industrie farmaceutiche volte a valutare il rischio cardiovascolare dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti per il trattamento del diabete prima della loro commercializzazione (57). Per stabilire la sicurezza di un nuovo farmaco ipoglicemizzante per trattare il DMT2 è diventato necessario dimostrare che la terapia non determinerà un aumento "inaccettabile" del rischio cardiovascolare. Per garantire che una nuova terapia non incrementi il rischio cardiovascolare a un livello pericoloso per la salute del paziente il programma di

sviluppo di un nuovo farmaco per la cura del diabete dovrebbe rispondere ai seguenti requisiti:

1. è necessario stabilire endpoint cardiovascolari indipendenti in studi prospettici in cieco durante i trial in fase 2 e fase 3. Questi eventi dovrebbero includere la mortalità cardiovascolare, l'infarto del miocardio e l'ictus, ma anche l'ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta e per interventi di rivascolarizzazione urgente;
2. gli studi in fase 2 e 3 dovrebbero essere disegnati in maniera appropriata e condotti in modo che possa essere eseguita una meta-analisi al momento del loro completamento. Per ottenere sufficienti endpoint che consentano una stima del rischio gli studi in fase 2 e fase 3 dovrebbero includere i pazienti a più alto rischio di eventi cardiovascolari, come soggetti con malattia relativamente avanzata, pazienti anziani e quelli con un certo grado di insufficienza renale. Questa popolazione risulta più appropriata per la valutazione della sicurezza del farmaco rispetto a una popolazione più sana e più giovane;
3. da parte dell'azienda farmaceutica dovrebbe anche essere fornito un protocollo che descrive i metodi statistici utilizzati per la meta-analisi, includendo gli endpoint che saranno valutati. È molto probabile che i trial controllati dovranno avere una durata superiore ai classici 3–6 mesi degli attuali trial: un periodo maggiore (per esempio minimo 2 anni) sarà infatti necessario per rendere noti i dati relativi al rischio cardiovascolare proprio per quelle terapie usate in maniera cronica, come i farmaci ipoglicemizzanti;
4. se possibile, dovrebbe anche essere eseguita una meta-analisi degli eventi cardiovascolari tra le fasi 2 e 3 in studi clinici controllati e dovrebbero essere indagate eventuali similitudini e/o differenze in diversi sottogruppi (ad esempio, età, sesso, razza).

Per completare gli studi, prima della sottomissione del nuovo farmaco, la FDA indica che sarà necessario:

1. confrontare l'incidenza dei principali eventi cardiovascolari che si verificano con i farmaci oggetto dello studio con l'incidenza dello stesso tipo di eventi che si realizza nel gruppo controllo per mostrare che il limite superiore dell'intervallo di confidenza 95% per il rischio stimato è inferiore a 1,8. Questa valutazione può essere eseguita in diversi modi: può essere utilizzata l'analisi integrata (meta-analisi) degli studi clinici in fase 2 e 3 descritti sopra; ovvero, se i dati di tutti gli studi che fanno parte della meta-analisi non saranno di per sé in grado di dimostrare che il limite superiore dell'intervallo di confidenza 95% per il rischio stimato è inferiore a 1,8, un ulteriore unico, grande trial per valutare la sicurezza cardiovascolare dovrebbe essere condotto da solo o in aggiunta ad altri studi. Questo trial dovrebbe essere in grado di soddisfare il parametro richiesto prima della sottomissione all'FDA;
2. se i dati clinici pre-marketing mostrano che il limite superiore dell'intervallo di confidenza 95% per il rischio stimato è compreso tra 1,3 e 1,8 e l'analisi complessiva del rischio-beneficio supporta l'approvazione; un trial post-marketing sarà necessario per dimostrare definitivamente che il limite superiore dell'intervallo di confidenza 95% per il rischio stimato è inferiore a 1,3. Questo potrebbe essere raggiunto tramite lo svolgimento di un trial adeguatamente disegnato o dalla combinazione dei risultati degli studi di sicurezza pre-marketing con un trial per la sicurezza post-marketing progettato allo stesso modo. Questo studio clinico ha lo scopo di aumentare la sicurezza post-marketing;
3. se invece i dati clinici pre-marketing mostrano che il limite superiore dell'intervallo di confidenza 95% per il rischio stimato è inferiore a 1,3 e l'analisi complessiva del rischio-beneficio supporta l'approvazione, non viene richiesto il trial per la sicurezza post-marketing.

È evidente come l'attuazione di questo tipo di studi, non solo relativamente alla tipologia, ma anche alla durata, è costoso e può richiedere anche diversi anni, ritardando l'approvazione o bloccando addirittura lo sviluppo dei nuovi farmaci.

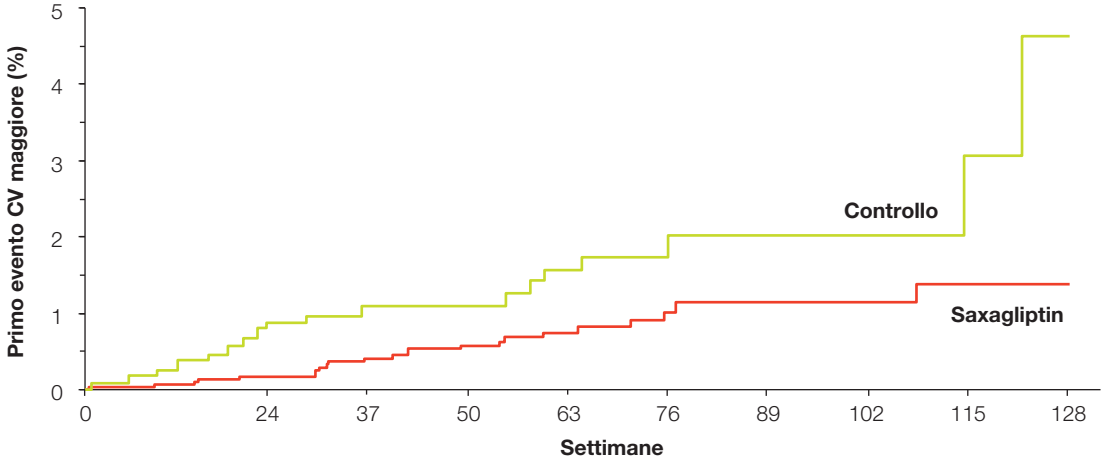
Nella classe degli inibitori della DPP-4 il farmaco saxagliptin, ad esempio, ha subito questo complesso processo di revisione da parte dell'FDA, esitato nella approvazione per l'uso clinico nella terapia del DMT2. La sicurezza cardiovascolare del saxagliptin è stata valutata in 8 trial randomizzati di fase 2 e 3 che hanno reclutato pazienti diabetici non adeguatamente controllati (58). Gli studi di fase 3 includevano un follow-up che ha determinato una durata totale dei trial da 18 a 48 mesi. Sono stati utilizzati specifici questionari per indagare la storia di precedente patologia cardiovascolare, con l'obiettivo di evidenziare la presenza di pregressa cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, ospedalizzazione per angina instabile, angina stabile, interventi di by-pass aorto-coronarico, malattia cerebrovascolare e malattia vascolare periferica. Sempre

mediante l'ausilio di questionari, sono stati anche ricercati i fattori di rischio cardiovascolare (come fumo, ipertensione, dislipidemia, obesità e storia familiare di morte prematura per cardiopatia ischemica). Gli studi hanno coinvolto in totale 4607 pazienti, di cui 3356 trattati con saxagliptin e 1251 trattati con placebo (n=656), metformina (n=328) e glibenclamide (n=267). Di tutta la popolazione in studio, 61 pazienti hanno presentato eventi cardiovascolari, di cui 38 (1,1%) nel gruppo saxagliptin e 23 (1,8%) negli altri gruppi. Vi sono stati 41 casi di morte cardiovascolare/infarto del miocardio/ischemia cerebrale, di cui 23 (0,7%) nel gruppo saxagliptin e 18 (1,4%) nei gruppi di confronto. Il rischio relativo con saxagliptin rispetto ai gruppi di confronto per l'endpoint composito di morte cardiovascolare/infarto del miocardio/ictus cerebri è risultato 0,44 (0,24–0,82), ridotto cioè del 56% rispetto ai gruppi di confronto (Figura 2). Nonostante siano identificabili delle limitazioni importanti nella esecuzione dei diversi trial (es. mancanza di moduli specifici per formalizzare gli eventi cardiovascolari, durata media della malattia diabetica di circa 4 anni), questi risultati supportano una potenziale riduzione degli eventi cardiovascolari nei gruppi trattati con saxagliptin nelle sottopopolazioni sia a basso sia ad alto rischio. Sono tuttavia necessarie ulteriori conferme.

Un risultato per molti versi simile a quello del saxagliptin è stato ottenuto anche nel caso di un altro inibitore della DPP-4, sitagliptin (59) e dell'analogo del GLP-1 exenatide. Per exenatide, una analisi retrospettiva relativa alla valutazione della sicurezza cardiovascolare di questo farmaco nel DMT2, eseguita mettendo insieme 12 trial con durata variabile tra 12 e 52 settimane, ha evidenziato una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori (*stroke*, infarto del miocardio, mortalità per cause cardiache, sindrome coronarica acuta e procedure di rivascolarizzazione) pari al 30% (0,7; IC 95% 0,38–1,31) (60).

I meccanismi in grado di ridurre numericamente gli eventi cardiovascolari con farmaci appartenenti alla classe degli inibitori della DPP-4 e degli analoghi del GLP-1 non sono ad oggi noti. Non emergono certamente segnali negativi relativamente al rischio di infarto del miocardio e ictus cerebri. Tuttavia, quasi tutte le aziende farmaceutiche che producono queste molecole sono attualmente impegnate in studi post-marketing per confermare il profilo cardiovascolare del farmaco, in accordo con le linee guida raccomandate dall'FDA. Sono pertanto in corso studi di fase 3b e 4 con l'obiettivo di caratterizzare ulteriormente il profilo di possibile beneficio di questi farmaci su endpoint cardiovascolari (Tabella 2).

Figura 2 **Eventi cardiovascolari maggiori negli studi di fase 2 e 3 in cui è stato impiegato l'inibitore di DPP-4 saxagliptin**



Pazienti a rischio										
Controllo	1251	935	860	774	545	288	144	123	102	57
Saxagliptin	3356	2615	2419	2209	1638	994	498	436	373	197

Tabella 2 **Trial clinici in corso che valutano la sicurezza cardiovascolare delle terapie a base di incretine**

Trial	Termine	Disegno	Intervento	Pazienti (n)	Endpoint primario
LEADER	Gennaio 2016	Fase 3, randomizzato, placebo-controllato	**Liraglutide** 1,8 mg *vs* Placebo	8754	Mortalità CV, infarto miocardico non fatale o *stroke*; endpoint CV esteso
EXSCEL	Marzo 2017	Fase 3, randomizzato, placebo-controllato	**Exenatide OW** 2 mg *vs* Placebo	9500	Mortalità da tutte le cause, eventi CV maggiori o ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta o scompenso cardiaco
SAVOR-TIMI	Giugno 2015	Fase 4, randomizzato, placebo-controllato	**Saxagliptin** 5 mg o 2,5 mg *vs* Placebo	16.000	Mortalità CV, infarto miocardico non fatale o *stroke* ischemico; ospedalizzazione per scompenso cardiaco, *angina pectoris* instabile o rivascolarizzazione coronarica
TECOS	Dicembre 2014	Fase 3, randomizzato, placebo-controllato	**Sitagliptin** 100 mg (50 mg in IRC) *vs* Placebo	14.000	Mortalità CV, infarto miocardico non fatale o *stroke* o *angina pectoris* instabile con ospedalizzazione
CAROLINA	Settembre 2018	Fase 3, randomizzato, a gruppi paralleli	**Linagliptin** 5 mg *vs* Glimepiride 1–4 mg	6000	Mortalità CV, infarto miocardico non fatale o *stroke* o ospedalizzazione per *angina pectoris* instabile

CV: cardiovascolare. Tratto da http://clinicaltrials.gov

Conclusioni

Una migliore comprensione della fisiopatologia del DMT2 ha condotto allo sviluppo di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti. Gli agonisti del recettore del GLP-1 e gli inibitori della DPP-4 controllano l'iperglicemia ma, attraverso effetti diretti sulle cellule vascolari e cardiache ed effetti indiretti su importanti fattori di rischio cardiovascolari (eccesso di peso, ipertensione arteriosa, alterazioni lipidiche), potrebbero anche ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori. Attualmente, però, gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori della DPP-4 non sono indicati per la prevenzione primaria della malattia cardiovascolare nel DMT2. Studi a lungo termine, in corso di svolgimento, specificamente disegnati per la valutazione di endpoint cardiovascolari (ad esempio, la morte da cause cardiovascolari e l'infarto del miocardio non fatale), permetteranno di stabilire se le terapie basate sulle incretine possiedono caratteristiche farmacologiche e cliniche utili per realizzare un intervento multifattoriale nel DMT2.

Bibliografia

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285: 2486–2497, 2001.
2. 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 32: 193–203, 2009.
3. The 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 352: 837–853, 1998.
4. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 28: 103–117, 1995.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of

intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359: 1577–1589, 2008.
6. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358: 2560–2572, 2008.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 360: 129–139, 2009.
8. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 358: 2545–2559, 2008.
9. Cefalu WT. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: Rationale and specific agents. Clin Pharmacol Ther 81: 636–649, 2007.
10. Giorgino F, Laviola L, Natalicchio A, Leonardini A. GLP-1: A new approach for type 2 diabetes therapy. Diab Res Clin Pract 74S2: S152–155, 2006.
11. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87: 1409–1439, 2007.
12. Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. J Physiol 209: 57–64, 1970.
13. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. J Clin Endocrinol Metab 80: 952–957, 1995.
14. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab 3: 153–165, 2006.
15. Goke R, Larsen PJ, Mikkelsen JD, Sheikh SP. Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: Evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. Eur J Neurosci 7: 2294–2300, 1995.
16. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest 101: 515–520, 1998.
17. Ferdaoussi M, Abdelli S, Yang JY, et al. Exendin-4 protects beta-cells from interleukin-1beta-induced apoptosis by interfering with the c-Jun NH2-terminal kinase pathway. Diabetes 57: 1205–1215, 2008.
18. Natalicchio A, De Stefano F, Orlando MR, et al. Exendin-4 prevents c-jun N-terminal protein kinase activation by tumor necrosis factor (TNF)-α and inhibits TNF-α-induced apoptosis in insulin-secreting cells. Endocrinology 151: 2019–2029, 2010.
19. Barragan JM, Eng J, Rodriguez R, Blazquez E. Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on arterial blood pressure in rats. Am J Physiol 277: 784–791, 1999.
20. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. Circulation 117: 2340–2350, 2008.
21. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. Diabetes 54: 146–151, 2005.
22. Carraro-Lacroix LR, Malnic G, Girardi AC. Regulation of Na+/H+exchanger NHE3 by glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 in renal proximal tubule cells. Am J Physiol Renal Physiol 297: F1647–1655, 2009.
23. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 28: 1092–1100, 2005.
24. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin 24: 275–286, 2008.
25. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al; for the DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 372: 1240–1250, 2008.
26. 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 373: 473–481, 2009.
27. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 9: 194–205, 2007.
28. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; for the Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 28: 1556–1568, 2006.
29. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; for the CV181-039 Investigators. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: A randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 11: 611–622, 2009.
30. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; for the CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. Int J Clin Pract 63: 1395–1406, 2009.
31. Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: A 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. Horm Metab Res 39: 218–223, 2007.
32. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: A randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 9: 166–174, 2007.
33. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. Circulation 110: 955–961, 2004.
34. 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 109: 962–965, 2004.
35. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 100: 824–829, 2007.
36. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. Diabetes 54: 146–151, 2005.
37. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. J Am Coll Cardiol 53: 501–510, 2009.
38. 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 58: 975–983, 2009.
39. Sauvé M, Ban K, Momen MA, Zhou YQ, Henkelman RM, Husain M, Drucker DJ. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes following myocardial infarction in mice. Diabetes 59: 1063–1073, 2010.
40. Read PA, Khan FZ, Heck PM, et al. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. Circ Cardiovasc Imaging 3: 195–201, 2010.
41. Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. Diabetes Care 33: 1734–1737, 2010.
42. Courrèges JP, Vilsbøll 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 25: 1129–1131, 2008.
43. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. Metabolism 59: 887–895, 2010.
44. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, et al. Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients. Horm Metab Res 42: 663–669, 2010.
45. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effect of glucagon- like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. J Hypertens 21: 1125–1135, 2003.
46. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. Am J Physiol Endocrinol Metab 287: E1209–1215, 2004.
47. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, et al. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: Dampening by glyburide but not by glimepiride. Am J Physiol Endocrinol Metab 293: E1289–1295, 2007.
48. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. J Clin Invest 110: 43–52, 2002.
49. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 30: 1448–1460, 2008.
50. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: An overview of the LEAD 1-5 studies. Diabetes Obes Metab 11 (Suppl 3): 26–34, 2009.
51. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. J Clin Pharmacol 48: 592–598, 2008.
52. Kapitza C, Nauck MA, Kim D, et al. Long-term treatment with exenatide improved postprandial glycaemic control and was associated with a shift from small to large HDL and LDL particles. Diabetologia 49 (Suppl 1): 140–141, 2006.
53. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin 24: 275–286, 2008.
54. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care 32: 1224–1230, 2009.
55. Kaul S, Bolger AF, Herrington D, et al.; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: A science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 55: 1885–1894, 2010.
56. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: A comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 30: 389–394, 2007.
57. US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Diabetes Mellitus—Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes 2008. Silver Spring, MD: Division of Drug Information, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 2008. Scaricabile da http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf al 16 ottobre 2011.
58. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. Postgrad Med 122: 16–27, 2010.
59. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: A pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. BMC Endocr Disord 10: 7, 2010.
60. Ratner R, Han J, Nicewarner D, et al. Cardiovascular safety of exenatide BID: An integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 10: 22, 2011.