

Prevenzione della progressione dell'aterosclerosi coronarica nel diabetico

Lo studio PERISCOPE ha dimostrato che pioglitazone, in pazienti con diabete mellito di tipo 2, oltre a fornire al paziente un buon controllo glicemico a lungo termine e a migliorare il suo profilo lipidico, riduce il carico aterosclerotico nelle arterie coronarie e previene la progressione della malattia coronarica stessa

Le malattie cardiache sono la principale causa di morte nei pazienti diabetici, essendo responsabili del 75% della mortalità in questi soggetti. Benché il controllo glicemico sia il principale obiettivo della terapia diabetica, è più difficile dimostrare un effetto favorevole del migliore controllo glicemico sulle complicanze macrovascolari del diabete, tra cui la formazione di placche aterosclerotiche. Fino ad ora nessun trattamento antidiabetico si era dimostrato in grado di ridurre la progressione dell'aterosclerosi coronarica o la formazione di placche nelle pareti arteriose.

Nel corso del 57° Congresso dell'American College of Cardiology, tenutosi a Chicago dal 29 marzo al 1 aprile 2008, sono stati presentati i risultati dello studio PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation), il primo studio clinico ad aver osservato gli effetti di una terapia antidiabetica orale sull'evoluzione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con diabete mellito di tipo 2 con una tecnologia intravascolare ad ultrasuoni (IVUS) (Nissen et al, 2008).

Disegno dello studio

Lo studio, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, ha arruolato 543 pazienti con diabete di tipo 2 che dovevano sottoporsi ad angiografia coronarica.

Al basale tutti i pazienti sono stati sottoposti ad IVUS per valutare la quantità di volume di placca (i pazienti arruolati presentavano una restrizione coronarica >20% ma <50%).

Per prevenire complicanze cardiovascolari diabetiche, più dell'80% assumeva un ACE-inibitore o un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, più del 75% un beta-bloccante, più del 90% aspirina e circa il 90% una statina. I pazienti sono stati randomizzati a pioglitazone, un insulino-sensibilizzante, 15-45 mg, o glimepiride, un insulino-secretagogico, 1-4 mg, titolati alla dose massima entro la 16ª settimana, se tollerata. Al 18° mese i pazienti sono stati sottoposti nuovamente alla IVUS, che ha analizzato lo stesso segmento di arteria coronarica del basale. L'endpoint primario è stato la variazione percentuale del volume della placca coronarica; gli endpoint secondari sono stati la variazione media dello spessore massimo dell'ateroma, il volume dell'ateroma normalizzato e la variazione nel volume dell'ateroma nei 10 mm di segmento più danneggiato. Lo studio ha valutato anche i parametri glicemici, lipidici, marker cardiaci e aterosclerotici e la pressione arteriosa.

Risultati dello studio

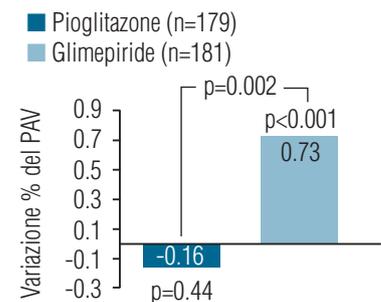
Alla fine dello studio nei pazienti trattati con glimepiride il volume dell'ateroma è aumentato dello 0.73% (p<0.001 vs basale), eviden-

ziando la progressione dell'aterosclerosi coronarica, mentre in quelli trattati con pioglitazone è diminuito dello 0.16% (figura 1), con una differenza significativa tra i due gruppi di trattamento (p=0.002).

Nell'endpoint secondario si sono osservate importanti differenze tra i due gruppi nello spessore massimo dell'ateroma (figura 2), diminuito nei pazienti trattati con pioglitazone e aumentato in quelli trattati con glimepiride (p=0.006 tra i trattamenti). Questi risultati supportano e sostengono quanto già emerso dallo studio CHICAGO, che aveva dimostrato la capacità di pioglitazone di rallentare la progressione dell'ispessimento medio intimale carotideo (marker di progressione dell'aterosclerosi coronarica), rallentando così la progressione della malattia aterosclerotica (Mazzone et al, 2006).

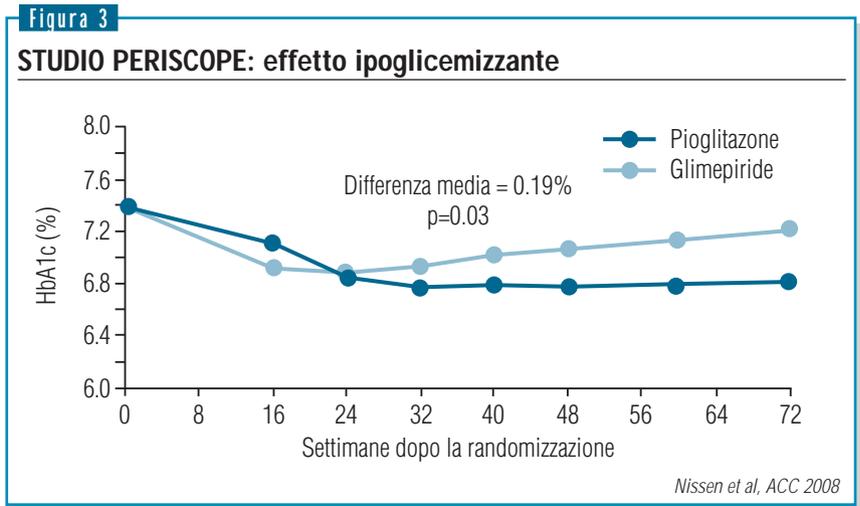
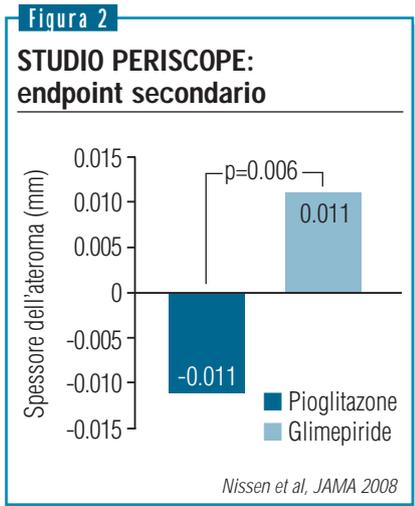
Figura 1

STUDIO PERISCOPE: endpoint primario



PAV: volume percentuale dell'ateroma

Nissen et al. JAMA 2008



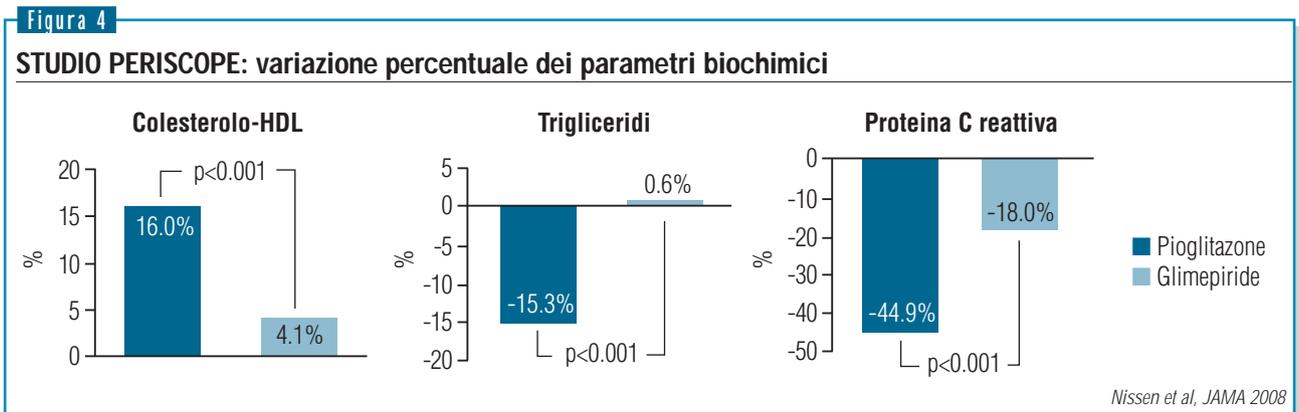
Nello studio PERISCOPE, alla fine del trattamento, entrambi i farmaci hanno ridotto i livelli di emoglobina glicata: l'effetto di pioglitazone è risultato più marcato rispetto a glimepiride, con una differenza dello 0.19% tra i due trattamenti ($p=0.03$) (figura 3). Inoltre sulla glicemia a digiuno la riduzione ottenuta con pioglitazone è stata marcata e mantenuta più a lungo nel tempo rispetto a glimepiride ($p=0.03$ tra i trattamenti), come già osservato in altri studi (Tan et al, 2004; Tan et al, 2005, Mazzone et al, 2006). Il quadro lipidico nei pazienti diabetici è caratterizzato da ridotti livelli di colesterolo-HDL, ipertrigliceridemia e LDL piccole e dense: nei pazienti trattati con pioglitazone si è osservato un aumento del 16% del colesterolo-HDL rispetto al 4.1% nel gruppo glimepiride ($p<0.001$). I livelli dei triglice-

ridi totali sono diminuiti del 15.3% nei pazienti trattati con pioglitazone e aumentati dello 0.6% in quelli trattati con glimepiride ($p<0.001$) (figura 4). I dati ottenuti dallo studio PERISCOPE evidenziano un'azione di pioglitazone sul metabolismo lipidico e la capacità di incidere significativamente sul rischio cardiovascolare globale del paziente diabetico, concordando con quanto già dimostrato da altri studi, tra cui lo studio GLAI (Goldberg et al, 2005). Lo studio ha inoltre fatto rilevare una riduzione dei livelli della proteina C reattiva (PCR), un marker di infiammazione, del 44.9% con pioglitazone e del 18% con glimepiride ($p<0.001$) (figura 4). Questo conferma i risultati di un precedente studio di Satoh e collaboratori, che avevano dimostrato un'azione antiaterogena, median-

te la riduzione dei livelli di PCR, nei pazienti trattati con pioglitazone sia responder che non responder (riduzione di HbA1c $<1\%$ dopo 3 mesi di trattamento), a prova del fatto che questa azione è indipendente dall'azione ipoglicemizzante del glitazone (Satoh et al, 2003). Si sono osservate differenze anche nei valori pressori: la pressione arteriosa sistolica aumenta con entrambi i trattamenti, ma con pioglitazone l'incremento è risultato minore ($p=0.03$ tra i trattamenti); la pressione arteriosa diastolica è aumentata nel gruppo glimepiride e diminuita con pioglitazone ($p=0.003$ tra i trattamenti).

Conclusioni

I risultati dello studio PERISCOPE dimostrano che pioglitazone rallenta favorevolmente lo sviluppo



dell'aterosclerosi coronarica, responsabile della morte di oltre il 75% dei pazienti diabetici.

I dati di PERISCOPE sono coerenti con i risultati dello studio CHICAGO (Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone) (Mazzone et al, 2006) e dello studio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) (Dormandy et al, 2005), che dimostrano rispettivamente che pioglitazone rallenta la progressione dello spessore medio intimale carotideo e che riduce il rischio di infarto miocardico, ictus o morte, con una riduzione significativa del rischio cardiovascolare globale del paziente diabetico ad alto rischio. Pioglitazone inoltre ha un effetto positivo anche sul metabolismo lipidico e sulla pressione arteriosa. Pioglitazone può essere conside-

rato una valida opzione terapeutica nel paziente con diabete mellito di tipo 2, che associa ad un efficace controllo glicemico effetti benefici su diversi fattori di rischio cardiovascolare, tanto che l'American Diabetes Association

e l'European Association for the Study of Diabetes suggeriscono l'uso dei glitazoni lungo tutta la storia naturale della malattia diabetica, sia in monoterapia che in associazione (Nathan et al, 2006).

BIBLIOGRAFIA

- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. 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: 1279-1289.
- Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547-54.
- Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB 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.
- 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: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008; 299: 1561-73.
- Nissen SE. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. Presented at 57th American College of Cardiology (ACC), Chicago 31 marzo 2008.
- Satoh N, Ogawa Y, Usui T et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26: 2493-9.
- Tan MH, Johns D, Strand J et al. Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 859-66.
- Tan MH, Baksi A, Krahulec B et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 544-50.