

Agonisti dei Recettori della Proliferazione Perossisomiale (PPAR)

ed Apparato Cardiovascolare

I recettori della proliferazione perossisomiale (PPAR) sono recettori intracellulari attivati da elevate concentrazioni di lipidi coinvolti nel metabolismo, nell'immagazzinamento o nel movimento dei lipidi stessi verso organelli intracellulari o ancora implicati nella loro eliminazione. Dei PPAR esistono tre differenti isoforme (*alfa, gamma e delta*).

PPAR	FARMACO	TRIGLICERIDI	HDL	LDL	GLICEMIA	EFF. COLL.
GAMMA	Pioglitazone	↓	↑	↓	↓	edema periferico; insufficienza cardiaca congestizia; tumore della vescica;
	Rosiglitazone	↓	↑	↓	↓	edema periferico; insufficienza cardiaca congestizia;
ALFA	Fenofibrato	↓	↑	-----	-----	rabdomiolisi
	Gemfibrozil	↓	↑	-----	-----	rabdomiolisi

Classificazione agonisti PPAR e loro effetti biologici ¹

GAMMA AGONISTI

I PPAR *gamma* regolano l'adipogenesi e il metabolismo lipidico, sono coinvolti nel controllo della glicemia e nei processi d'infiammazione vascolare.² Gli agonisti di questa classe recettoriale, i tiazolidindioni, sono impiegati, in terapia, nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 andando ad aumentare la sensibilità periferica all'insulina. Il loro impiego è tuttavia associato ad effetti collaterali quali ritenzione idrica, con conseguente aumento di peso, edema periferico, insufficienza cardiaca congestizia e riduzione dei livelli di emoglobina.

Pioglitazone

Il pioglitazone è impiegato nei pazienti diabetici in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali, quali la metformina.³ Al fine di valutare gli effetti del pioglitazone sull'apparato cardiovascolare sono stati condotti diversi trials clinici.

Lo studio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) del 2005 confrontò gli effetti cardiovascolari in un campione di 5238 pazienti diabetici a seguito di trattamento con pioglitazone o con placebo.⁴ Il trial dimostrò che il pioglitazone riduceva il rischio di ictus e le recidive di infarto nei pazienti.⁵

Lo studio PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Coronary Obstruction Prospective Evaluation) raffrontò, invece, gli effetti del pioglitazone con quelli della glimepiride in 543 pazienti affetti da diabete mellito o disturbi coronarici. Dopo un follow-up di 18 mesi si accertò una riduzione dell'aterosclerosi coronarica nei pazienti trattati con pioglitazone.

Nel 2010 la Food and Drug Administration (FDA) e nel 2011 l'European Medicines Agency (EMA), a seguito delle osservazioni di un aumento dell'incidenza di cancro alla vescica nei pazienti che assumevano il pioglitazone, avviarono degli studi per valutarne la sicurezza. La FDA segnalò che le cure con pioglitazone protratte per più di un anno aumentano il rischio di incidenza del cancro alla vescica, che il farmaco non deve essere assunto nei pazienti con cancro alla vescica ed inoltre che lo stesso venga utilizzato con attenzione nei soggetti che in passato hanno avuto questa forma di neoplasia.^{6,7}

Rosiglitazone

Al fine di valutare gli effetti del rosiglitazone sull'apparato cardiovascolare sono stati analizzati i risultati di diversi trials clinici in cui erano valutati l'incidenza di infarto del miocardio ed il decesso in soggetti trattati con rosiglitazone o con altri farmaci (metformina o sulfanilurea o insulina o placebo o combinazione di più farmaci). Nei trials erano stati arruolati 15.500 pazienti con livelli medi di emoglobina glicata (HbA1c) attorno all'8,2%. Rispetto al gruppo di controllo, il gruppo trattato con rosiglitazone è stato caratterizzato da un aumento significativo del rischio di infarto del miocardio. Il meccanismo responsabile di tale aumento rimane incerto sebbene sia stato ipotizzato che possa essere legato all'aumento del colesterolo LDL.⁸

Nel settembre 2010 l'EMA ha terminato la revisione del profilo benefici-rischi del farmaco per il diabete concludendo che non vi è più sufficiente evidenza a sostenere una prevalenza dei benefici sui rischi. Pertanto ha raccomandato che tutte le Agenzie Nazionali del Farmaco provvedessero alla sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutte le specialità mediche contenenti rosiglitazone. Nel 2011 anche la FDA americana ha ritirato dal commercio il rosiglitazone.

ALFA AGONISTI

I PPAR *alfa* regolano l'ossidazione degli acidi grassi ed il metabolismo lipidico, sono coinvolti nei processi di infiammazione vascolare. Gli alfa agonisti, i fibrati, sono impiegati nel trattamento delle dislipidemie riducendo i livelli di trigliceridi e aumentando i livelli di HDL. L'utilizzo dei fibrati è tuttavia associato ad un aumento dell'incidenza di rabdomiolisi (0,12%).

Fenofibrato

Lo studio FIELD (Fenofibrate and Event Lowering in Diabetes Study) confrontò, in un campione di 9795 pazienti affetti da diabete mellito e dislipidemia, gli effetti cardiovascolari a seguito di trattamento con fenofibrato o con placebo.⁹ Durante il follow-up osservò una notevole riduzione della mortalità causata da disturbi cardiovascolari nel gruppo trattato con fenofibrato.

Lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid^{10,11} ha arruolato oltre 5.500 pazienti ad alto rischio cardiovascolare con diabete mellito di tipo 2 e alti livelli di colesterolo LDL. Il 17% di loro soffriva anche di dislipidemia aterogena, la combinazione fra una concentrazione elevata di trigliceridi (superiore a 200 mg/dL di sangue) e bassi livelli (inferiori a 35 mg/dL) di colesterolo HDL nel sangue. Lo scopo della ricerca era quello di stabilire se, nella prevenzione di eventi cardiovascolari, la combinazione fra fenofibrato e simvastatina fosse più efficace della sola statina. Al termine dello studio è emerso che solo nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 con dislipidemia aterogena la cura a base di fenofibrato e simvastatina ha ridotto del 31% il rischio cardiovascolare, mentre non si sono osservate differenze significative nei pazienti senza dislipidemia aterogena. L'aggiunta di fibrati alla terapia con statine non ha dato risultati migliori nella riduzione degli eventi cardiovascolari.

Gemfibrozil

L'Helsinki Heart Study¹² esaminò gli effetti sull'apparato cardiovascolare del gemfibrozil rispetto al placebo. Nei primi dodici mesi dello studio nei pazienti che avevano ricevuto il gemfibrozil si osservò una notevole variazione dei valori delle LDL e delle HDL mentre nei pazienti che avevano ricevuto il placebo la variazione era minima. Inoltre, comparato con il placebo, il gemfibrozil determinava una riduzione del rischio relativo dell'insorgenza di infarto del miocardio, fatale o no, pari al 34% nei 5 anni di follow-up.

Questo indica come il gemfibrozil può ridurre l'incidenza di infarto del miocardio nei pazienti ad alto rischio.

PAN AGONISTI

PPAR *pan* agonisti, combinando gli effetti degli alfa e dei gamma agonisti, possono essere impiegati nel trattamento del diabete e delle dislipidemie.¹³

Bezafibrato

Il bezafibrato è il primo PPAR pan agonista. Lo studio randomizzato SENDCAP (St Mary's, Ealing, Nortwich Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention)¹⁴ valutò gli effetti sull'apparato cardiovascolare del bezafibrato rispetto al placebo. L'endpoint primario era rappresentato dalle variazioni di spessore della tonaca intima dei vasi della carotide. Sebbene non si siano osservate variazioni nello spessore della parete tra i due gruppi, nei 3 anni successivi dello studio si ebbe una notevole riduzione di disturbi coronarici nei soggetti trattati con il bezafibrato (7,4% bezafibrato contro il 22,6% placebo). Inoltre, nei soggetti affetti da sindrome metabolica, il bezafibrato determinò una riduzione dell'incidenza di mortalità su base cardiovascolare.

Lo studio SENCAP indica come il bezafibrato riduce l'incidenza di morte su base cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete o sindrome metabolica.

Aleglitazar

Lo studio SYNCHRONY¹⁵ è stato avviato con lo scopo di stabilire gli effetti in termini di riduzione dei livelli di glicemia, di modificazione dei livelli lipidici e il profilo di sicurezza di Aleglitazar, un agonista PPAR-gamma e PPAR-alfa. Sono stati arruolati 332 pazienti con diabete di tipo 2, assegnati in modo casuale ad un trattamento di 16 settimane con singole dosi giornaliere di Aleglitazar o con placebo o, ancora, ad una somministrazione giornaliera di pioglitazone. L'endpoint primario era il cambiamento della concentrazione di HbA1c alla fine del trattamento.

Aleglitazar ha significativamente ridotto il livello basale di HbA1c rispetto al placebo in maniera dose-dipendente. A causa della breve durata del follow-up di questo studio, la terza fase è stata avviata nel giugno del 2009 e attualmente non è possibile trarre conclusioni certe sulla sicurezza cardiovascolare.

CONCLUSIONI

Gli agonisti dei PPAR sono farmaci potenzialmente utili nel trattamento di patologie come il diabete e le dislipidemie. In particolare, valutando l'impatto di questi farmaci sull'apparato cardiovascolare, possiamo affermare che:

- sebbene il pioglitazone migliori complessivamente il quadro a livello cardiovascolare, il suo utilizzo non può essere raccomandato fino a quando non venga chiarito il reale impatto sul cancro alla vescica;
- i fibrati determinano una riduzione del rischio relativo dell'insorgenza di infarto del miocardio;

- i pan agonisti sembrano ridurre l'incidenza di morte su base cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete o sindrome metabolica.

La grande varietà di effetti sull'apparato cardiovascolare, e non solo, degli agonisti dei PPAR sottolinea l'importanza di un'attenta valutazione della loro azione biologica prima dell'introduzione nella terapia clinica. Una ricerca approfondita è necessaria anche per poter ben comprendere perché con il loro impiego, sebbene si osservi una notevole riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare, i reali risultati siano solo modesti o in taluni casi addirittura negativi.

Bibliografia

1. Sayuri N, Aaron Leong MD, The Cardiovascular Effects of Peroxisome Proliferator-activated Receptor Agonists, *The American journal of Medicine*.
2. Brown JD, Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets. *Circulation*. 2007; 115:518-533.
3. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Toronto, Ontario: Canadian Diabetes Association; 2008.
4. 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.
5. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. 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; 49:1772-1780.
6. US Food and Drug Administration. Actos (pioglitazone): ongoing safety review—potential increased risk of bladder cancer. Sept. 17. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm226257.htm>. Accessed July 18, 2011.
7. European Medicines Agency. Update on ongoing European review of pioglitazone-containing medicines. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/06/WC500107515.pdf. Accessed July 18, 2011.

8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356:2457-2471.
9. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366:1849-1861.
10. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-1574.
11. Buse JB. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: design and methods. *Am J Cardiol.* 2007; 99:S21-S33.
12. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987; 317:1237-1245.
13. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovasc Diabetol.* 2005; 4:14.
14. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care.* 1998; 21:641-648.
15. Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-[alpha]/[gamma] agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. *Lancet.* 2009; 374:126-135.