

## Le news di questo numero

tratte dal sito AMD [www.infodiabetes.it](http://www.infodiabetes.it)

a cura di Marco Gallo

mgallo4@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Oncologica  
Ospedale Molinette, Torino

Il Giornale di AMD, 2011;14:207-210



### Iperglicemia nel paziente critico ospedalizzato

#### Marcia indietro sul controllo glicemico intensivo nel paziente critico

18 maggio 2009 – Negli anni scorsi, i dati di molti studi divenuti celebri (come quello della Dott.ssa Greet Van den Berghe e coll.; Lovenio, Belgio) (1) avevano sottolineato l'importanza di perseguire e mantenere uno stretto controllo glicemico nel paziente trattato nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI).

Non tutte le ricerche successive avevano confermato tali dati, ma uno studio multicentrico (NICE-SUGAR, Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation), pubblicato sul New England Journal of Medicine (2), sembra indebolire sensibilmente questa strategia. I ricercatori avevano randomizzato oltre 6000 pazienti critici (63% con urgenze mediche e 37% chirurgiche) a un trattamento volto a un controllo glicemico aggressivo (target: 81-108 mg/dl) verso uno convenzionale (144-180 mg/dl), attraverso l'utilizzo di infusioni insuliniche iv; la mortalità a 90 giorni (endpoint primario dello studio) è risultata più elevata nel primo gruppo (27,5 vs. 24,9%; OR 1,14; IC 95 da 1,02 a 1,28; p=0,02), con un NNH (number needed to harm) di 38, forse per un'incidenza nettamente più elevata di episodi ipoglicemici gravi ( $\leq 40$  mg/dl; 6,8 vs. 0,5%). In un editoriale di accompagnamento all'articolo, il Dott. Silvio E. Inzucchi e coll. (New Haven, Connecticut; USA) (3) sottolineano come tali risultati non avallino affatto il ritorno a strategie ritenute desuete e negligenti, nel controllo della glicemia (come l'uso del farmaco al bisogno), e ammoniscono contro una possibile reazione eccessiva a questi nuovi dati, i quali suggeriscono piuttosto di puntare a livelli glicemici che garantiscano una maggiore sicurezza di manovra (attorno a 150 mg/dl).

A breve distanza dalla pubblicazione dei risultati di questo studio, una metanalisi pubblicata dal Dott. Donald E.G. Griesdale (Vancouver, British Columbia; Canada) e coll., sul Canadian Medical Association Journal (4), fornisce un aggiornamento dei dati sull'influenza della terapia insulinica intensiva (vs. quella convenzionale) sulla mortalità dei soggetti ricoverati nelle UTI, includendo anche i dati del NICE-SUGAR. L'analisi, relativa a 26 trial randomizzati e controllati, per un totale di 13.567 pazienti, indica l'assenza di un vantaggio di sopravvivenza nei soggetti trattati in maniera intensi-

va (RR 0,93; IC 95% da 0,83 a 1,04), con un rischio 6 volte più elevato di ipoglicemie. Farebbero eccezione a quest'assenza di beneficio gli individui trattati presso UTI chirurgiche (RR 0,63; IC 95% da 0,44 a 0,91).

- 1) N Engl J Med. 2001;345(19):1359-1367
- 2) N Engl J Med 2009; 360(13):1283-1297
- 3) N Engl J Med 2009; 360(13):1346-1349
- 4) CMAJ 2009;180(8):821-827

### Consensus statement ACE/ADA sul controllo glicemico nel paziente ospedalizzato

21 settembre 2009 – I soggetti affetti da diabete presentano un rischio nettamente aumentato di essere ospedalizzati e di avere degenze prolungate, rispetto alla popolazione generale. Si stima, d'altra parte, che il 22% di tutte le giornate di ricovero nosocomiale riguardi pazienti diabetici, con costi sanitari esorbitanti e notevoli ricadute assistenziali, tra le quali l'importanza di perseguire e mantenere un adeguato compenso glicemico nel corso del ricovero. Numero- se evidenze pongono infatti in correlazione l'iperglicemia dei soggetti ricoverati (con o senza diabete) con outcome sfavorevoli; per contro, solamente alcuni studi hanno dimostrato che un controllo glicemico intensivo (in determinati contesti) si associ a una riduzione della mortalità e a un miglioramento degli endpoint sanitari.

Negli anni scorsi, diverse società scientifiche hanno pubblicato proprie raccomandazioni sul trattamento dell'iperglicemia intraospedaliera; tale argomento viene affrontato anche negli standard di cura dell'ADA (American Diabetes Association)(1) e nella versione italiana, curata da AMD-SID (2), generalmente con la proposta di perseguire, soprattutto negli ambiti in cui sono minori le evidenze a favore di un controllo intensivo, un compenso simile a quello dei pazienti ambulatoriali. Recentemente, peraltro, alcuni studi hanno sottolineato i rischi di un atteggiamento terapeutico troppo aggressivo per i pericoli legati alle ipoglicemie. L'ACE (American Association of Clinical Endocrinologists) e l'ADA hanno quindi pubblicato sulle rispettive riviste ufficiali (3,4) un consensus statement contenente le loro posizioni aggiornate sul tema, con l'obiettivo fondamentale di identificare dei target glicemici ragionevoli, perseguibili e sicuri, e di descrivere i protocolli, le procedure e le modifiche da apportare ai sistemi per agevolarne l'implementazione.

Il nuovo Consensus statement affronta le seguenti domande:

1. Il miglioramento del compenso glicemico fornisce vantaggi in termini di outcome clinici, nei soggetti ricoverati con iperglicemia?
2. Quali target glicemici sono raccomandabili, nelle varie popolazioni di pazienti?
3. Quali opzioni terapeutiche sono disponibili per raggiungere tali obiettivi ottimali efficacemente e in sicurezza, nelle specifiche situazioni cliniche?
4. La gestione intraospedaliera dell'iperglicemia presenta problemi di sicurezza?
5. Di quali sistemi occorre disporre per soddisfare tali raccomandazioni?
6. Il trattamento dell'iperglicemia intraospedaliera è vantaggiosa in termini di rapporto costo/efficacia?
7. Quali sono le strategie ottimali per la transizione all'assistenza extra-ospedaliera?
8. Quali sono le aree delle future ricerche?

Vengono forniti pareri aggiornati ed esaustive risposte a ognuna di tali aree, dalle quali emerge ancora una volta l'indicazione all'impiego della terapia insulinica, con target glicemici variabili secondo le condizioni cliniche affrontate.

Standards of Medical Care in Diabetes 2009 - ADA - Diabetes Care 2009; 32(S1): S13-S61  
Standard italiani per la cura del diabete mellito - AMD/SID Diabetes Care 2009; 32(6): 1119-1131  
Endocr Pract. 2009;15(4):353-369

## Diabete e neoplasie

### Dati rassicuranti sulla relazione tra liraglutide e carcinoma midollare della tiroide nell'uomo



25 febbraio 2011 - Nella primavera 2009, contrapponendosi al parere favorevole dell'EMA (European Medicines Agency), l'FDA (Food and Drug Administration)

degli Stati Uniti aveva espresso parere contrario alla commercializzazione della liraglutide per il riscontro, su modelli relativi a topi e ratti, di un'augmentata incidenza di iperplasia delle cellule C (o parafollicolari) della tiroide, di aumentati livelli circolanti di calcitonina e di neoplasie midollari della tiroide (vedi la newsletter dedicata, all'epoca, su [www.infodiabetes.it](http://www.infodiabetes.it) [1]). La spiegazione fornita dagli sperimentatori era che tali roditori, già predisposti a un'insorgenza superiore di neoplasie midollari della tiroide e con un'elevata espressione sulle cellule parafollicolari di recettori per il GLP-1, rispondessero a dosi del farmaco circa 8 volte superiori a quelle presenti nel plasma dei soggetti trattati con l'iperplasia, l'iperattivazione e infine la carcinogenesi di tali elementi cellulari. Il dato non è stato replicato su cellule di carcinoma midollare umano in coltura (linea TT) e sulle scimmie, entrambi con una bassissima espressione dei recettori per il GLP-1 sulle cellule C. Esistono almeno due studi, uno dei quali molto recente (Lotte Bjerne Knudsen e coll. [2]; e Laszlo Hegedus e coll. [3]), che hanno valutato, su oltre 5000 pazienti trattati con liraglutide, i livelli di calcitonina prima dell'inizio della terapia confrontandoli con quelli fino a 2 anni dopo: una bassa percentuale ha mostrato un aumento dei valori di calcitonina, quasi sempre comunque restando all'interno del range di norma (<10-20 ng/l). Anche coloro che avevano mostrato un incremento (<2%) hanno mantenuto valori stabili durante il follow-up, senza evidenziare una progressione dei valori potenzialmente indicativa di una neoplasia midollare. Va tenuto presente che, nella pratica clinica, valori fino a 10-20 ng/l sono ritenuti normali, da 20 a 100 ng/l sospetti e meritevoli di approfondimento e >100 ng/l fortemente indicativi di carcinoma midollare. Non essendo comunque stato registrato alcun caso di carcinoma midollare della tiroide, nel gennaio 2010 anche l'FDA ha approvato la commercializzazione del farmaco, chiedendo comunque l'istituzione di un registro dei carcinomi midollari per i prossimi 15 anni per valutare le terapie associate e il rischio eventuale da liraglutide (vedi la newsletter dedicata, all'epoca, sempre su [www.infodiabetes.it](http://www.infodiabetes.it) [4]). Confrontando i pazienti trattati con liraglutide con quelli di controllo (placebo e comparator), Hegedus ha descritto 7 casi di iperplasia delle cellule C tra i soggetti trattati con liraglutide (ma nessun carcinoma midollare!), e due carcinomi midollari tra i pazienti di confronto (glargine o

glimepiride +/- metformina). Va ricordato che alcune serie autoptiche descrivono un'elevata prevalenza di iperplasia delle cellule C in soggetti considerati sani. Senza nessun apparente razionale fisiopatologico, nel gruppo trattato con liraglutide è stata registrata un'incidenza lievemente maggiore di carcinomi papilliferi della tiroide (neoplasie del tutto diverse da quelle midollari per origine filogenetica, caratteristiche cliniche, comportamento biologico, ecc.): 1,8 vs. 0,9 eventi ogni 1000 soggetti trattati l'anno. In tutti i casi si trattava di microcarcinomi papilliferi (pT1), a prognosi favorevole. La spiegazione fornita è che, cercando un'eventuale iperplasia delle cellule C in soggetti trattati con liraglutide, siano stati trovati pazienti con valori modestamente elevati di calcitonina in quadri di gozzi nodulari, e il conseguente intervento ha rilevato microcarcinomi di riscontro occasionale. Inoltre si trattava di un numero limitato di casi, con la possibilità di ulteriori bias. L'attuale scheda tecnica del farmaco, nel paragrafo dedicato agli effetti indesiderati, e in particolare agli "eventi tiroidei", riporta: "Nei pazienti trattati con liraglutide, gli eventi avversi tiroidei più frequenti sono neoplasie alla tiroide, aumento dei livelli ematici di calcitonina e gozzo, e sono stati riportati rispettivamente nello 0,5%, 1% e 0,8% dei pazienti" (5). A vari soci di AMD il messaggio è parso ambiguo e preoccupante. I dati attuali relativi all'uomo, anche alla luce dei nuovi studi, sembrano invece alquanto rassicuranti; la direzione medica dell'Azienda produttrice ha per questo annunciato di aver recentemente modificato la scheda tecnica proprio in virtù dei nuovi dati, e che l'EMA ha recepito e autorizzato tale modifica. Una condivisibile posizione prudenziale sembra quella adottata a oggi dall'FDA, che invita a non utilizzare il farmaco nei rari casi di soggetti affetti da carcinoma midollare della tiroide (il 4-5% di tutte le neoplasie di tale ghiandola) o con predisposizione verso questa forma tumorale (famiglie affette da FMTC [Familial Medullary Thyroid Carcinoma] o con MEN 2 [Multiple Endocrine Neoplasia type 2, una sindrome genetica con aumentata predisposizione verso alcune neoplasie endocrine, tra le quali il carcinoma midollare tiroideo])(6).

Infodiabetes 24 luglio 2009  
Endocrinology 2010;151(4):1473-1486  
J Clin Endocrinol Metab 2011 Jan 5. [Epub ahead of print  
Infodiabetes 16 aprile 2010  
La scheda tecnica del farmaco sul sito dell'EMA  
La notizia sul sito dell'FDA

### Pioglitazone e carcinoma della vescica: un altro antidiabetico nell'occhio del ciclone



17 giugno 2011 - Il 9 giugno, l'agenzia francese per la sicurezza dei prodotti sanitari (Afsaps) ha sospeso l'autorizzazione al commercio dei farmaci

contenenti pioglitazone sul territorio d'oltralpe (1). La decisione è stata assunta dopo aver esaminato i pareri delle commissioni per l'autorizzazione all'immissione sul mercato dei farmaci (AMM) e di farmacovigilanza, a loro volta espressi dopo la divulgazione dei risultati di uno studio di monitoraggio condotto su richiesta del Fondo Assicurativo Sanitario Francese (CNAMTS) (2). L'analisi ha riguardato circa 155.000 soggetti con diabete di tipo 2 ed età compresa tra 40 e 79 anni trattati con pioglitazone, nell'ambito di una coorte complessiva di circa 1.491.060 individui dia-

betici. I dati hanno evidenziato un'associazione tra l'utilizzo del glitazone e un aumento del rischio d'insorgenza di carcinoma della vescica (HR aggiustato: 1,22; IC 95% da 1,05 a 1,43); l'associazione, significativa solo tra i soggetti di sesso maschile, è parsa sensibile alla posologia assunta e alla durata del periodo di trattamento (aumentando già oltre i 12 mesi di terapia).

Una possibile relazione tra il pioglitazone e questa patologia oncologica era già stata segnalata nel 1999 dalla FDA degli Stati Uniti, emergendo da dati preclinici precedenti la commercializzazione della molecola, ma sperimentazioni successive avevano interpretato tale legame come specifico per i ratti. Successivamente, il noto studio PROactive (3) aveva registrato una maggiore incidenza di neoplasie vescicali nel braccio trattato con pioglitazone rispetto a quello del placebo (0,5 vs. 0,2%; n.s. per  $p = 0,069\%$ ), minimizzando il problema, ma inducendo comunque la FDA a chiedere la prosecuzione del monitoraggio per valutare i rischi connessi all'utilizzo del farmaco a lungo termine. Interessante notare come già all'epoca, in una lettera di commento su Lancet del Dott. M.R. Goldstein, venisse posto l'accento su questo potenziale effetto sfavorevole (4), suggerendo cautela nei pazienti con anamnesi positiva per tale neoplasia e invitando a indagare attentamente eventuali riscontri di ematuria nei pazienti trattati con il farmaco. Il possibile legame è stato successivamente confermato in un'analisi sulla sicurezza della molecola pubblicata nel 2009 (5). La vicenda si è dipanata mentre l'agenzia farmacologica europea (EMA) revocava l'autorizzazione alla commercializzazione del rosiglitazone e la FDA ne ridimensionava l'utilizzo per i noti rischi cardiovascolari, inducendo così lo "shift" di una quota non trascurabile di pazienti diabetici dal trattamento con rosiglitazone a quello con pioglitazone.

Nell'aprile scorso, il gruppo del Dott. James D. Lewis (Philadelphia, Pennsylvania; USA) ha pubblicato su Diabetes Care (6) i dati relativi a un trial di coorte sul rischio d'insorgenza delle dieci neoplasie più frequenti (prostata, mammella, polmone, endometrio, colon, linfoma non Hodgkin, pancreas, rene, retto, melanoma) tra i pazienti trattati con pioglitazone, e in uno studio di midpoint separato (richiesto espressamente dall'EMA, per verificare il possibile incremento del rischio emerso nel PROactive) (7) quello inerente il carcinoma della vescica, relativo a circa 190.000 individui (30.000 dei quali trattati con il glitazone) seguiti presso il Kaiser Permanente Northern California. In merito al primo studio, non è emerso alcun incremento significativo del rischio, con l'unico dubbio di un follow-up necessariamente di breve durata (visto che il pioglitazone è in commercio dal 1999); per quanto riguarda il carcinoma della vescica, è stata confermata un'associazione modesta, ma non irrilevante, per assunzioni superiori a 24 mesi. Gli autori notavano come, pur aumentando le diagnosi in fase precoce e quelle di lesioni "in situ" (sovraregolazioni da "notoriety bias"?), non si potesse escludere un ruolo direttamente promuovente la tumorigenesi da parte della molecola; nei ratti si è ipotizzato che tale effetto derivi dall'alterazione dell'ambiente urinario e dalla precipitazione di cristalli di metaboliti (forse prevenibile con la dieta, una maggiore idratazione o l'acidificazione del milieu urinario), ma viene invocato anche un possibile effetto dei glitazoni sui tassi replicativi cellulari e sui processi differenziativi nei tessuti uro-epiteliali. Da questo punto di vista, gli effetti dei glitazoni, agenti sui PPAR-alfa e -gamma, sono ambivalenti, inducendo anche l'apoptosi delle cellule tumorali su modelli sperimentali in vitro e inibendone l'attività invasiva in vivo; per questo, è stato spesso affermato che i glitazoni possono aumentare, ridurre o avere un effetto neutro sul rischio tumorale o sulla progressione delle neoplasie nell'uomo (8).

Ancor più recentemente, uno studio condotto dal Dott. Carlo Piccini e coll. (Bologna, Italia) e pubblicato su Diabetes Care (9), ha analizzato l'associazione tra utilizzo di antidiabetici e insorgenza di carcinoma della vescica partendo dai dati di segnalazione degli eventi avversi pervenuti alla FDA tra il 2004 e il 2009. Anche tale analisi ha rilevato un'associazione tra questa neoplasia e l'esposizione al pioglitazone (odds ratio di segnalazione: 4,30; IC 95% da 2,82 a 6,52), registrando un effetto analogo, seppure di dimensioni inferiori, per gliclazide e acarbose (OR rispettivamente di 3,56 e 3,47).

Il carcinoma della vescica (quarta neoplasia per incidenza e nona causa di mortalità tumorale, negli USA) riconosce, tra i fattori di rischio noti (oltre all'età), la consuetudine al fumo, le infezioni croniche delle vie urinarie, l'esposizione professionale a idrocarburi policiclici o ad amine aromatiche, e l'assunzione protratta di farmaci (per es., ciclofosfamide e steroidi per via sistemica). Sfortunatamente, i dati epidemiologici di associazione tra pioglitazone e rischio di carcinoma della vescica non hanno potuto tenere conto di tali fattori, e questo rappresenta un limite evidente. L'analisi francese, inoltre, non prende in considerazione la durata del diabete, e i casi di neoplasia vescicale si basano sui dati riferiti, piuttosto che sui referti istologici. In ogni caso, resta il dubbio derivante dall'omogeneità di direzione della maggior parte dei risultati delle analisi condotte.

Nel rapporto francese, gli effetti di riduzione del rischio cardiovascolare del pioglitazone vengono ritenuti incerti, così come non vengono valorizzati i dati relativi a una possibile diminuzione del rischio di epatocarcinoma emersi in un altro recente studio condotto dall'M.D. Anderson Cancer Center della University of Texas su 420 pazienti affetti da carcinoma del fegato e 1104 controlli sani (riduzione del rischio del 70% nei soggetti diabetici trattati con metformina o glitazoni, rispetto al trattamento con dieta, sulfonilurea e insulina) (10). Vengono invece sottolineati anche gli altri effetti collaterali dell'utilizzo dei glitazoni (aumentato rischio di fratture, incremento ponderale, edema maculare, insufficienza cardiaca).

Nelle prossime settimane, il comitato dell'EMA per le specialità farmacologiche a uso umano (CHMP) riesaminerà i dati emersi nella loro totalità, compresi quelli derivanti dagli studi farmacoepidemiologici, i dati clinici e non, le segnalazioni di post-marketing e i risultati degli studi di fase IV, per rivalutare il rapporto rischio/beneficio dell'utilizzo del pioglitazone ed esprimere una propria posizione ufficiale in merito\*.

Comunicato Afsaps del 09/06/2011

Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI

Lancet 2005;366(9493):1279-1289

Lancet 2006 Jan 7;367(9504):23

Drug Saf 2009;32(3):187-202

Diabetes Care 2011;34(4):923-929

Diabetes Care. 2011;34(4):916-922

Diabetes Care 2010;33(7):1674-1685

Diabetes Care 2011;34(6):1369-1371

Cancer 2010;116(8):1938-1946

\* Il 21/7/2011, l'EMA ha espresso parere contrario al ritiro del farmaco, tenendo conto dei verosimili effetti di riduzione del rischio cardiovascolare e della sua utilità in determinate categorie di soggetti, quando la metformina non sia risultata adeguata o tollerata.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/07/WC500109176.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf)

## Antipertensivi e rischio tumori: assoluzione quasi piena

8 aprile 2011 – I farmaci per l'ipertensione vengono assunti per periodi prolungati, talvolta ad alti dosaggi: esiste la possibilità che alcuni di loro, o alcune classi di antipertensivi, si associno a un'aumentata incidenza di alcune neoplasie, o a un incremento della mortalità tumorale? Lo scorso anno, la rivista *Lancet Oncology* aveva destato qualche preoccupazione in tal senso pubblicando una metanalisi di 8 studi firmata dal Dott. Ilke Sipahi e coll. (Cleveland; Ohio; USA) (1-2) che documentava un aumento dell'1-2% del rischio d'insorgenza di tumori con i sartani, rispetto alla popolazione di controllo: un incremento in gran parte sostenuto dal telmisartan e interpretato come legato agli effetti positivi sulla proliferazione cellulare e sull'angiogenesi dell'inibizione cronica dei recettori dell'angiotensina. Anche alcuni beta-bloccanti (propranololo ad alte dosi in studi in vitro; atenololo in alcuni trial randomizzati) e i diuretici (per le neoplasie renali) hanno mostrato di aumentare il rischio oncologico, mentre alcuni trial osservazionali per gli ACE-inibitori e studi in vitro per i calcioantagonisti hanno documentato effetti protettivi per queste categorie.

Una nuova metanalisi, pubblicata sulla stessa rivista dal Dott. Sripal Bangalore coll. (New York; New York; USA) (3), fornisce risultati decisamente tranquillizzanti escludendo l'esistenza di differenze di rischio per tutte le categorie, utilizzate da sole o in associazione, con la sola eccezione legata alla persistenza di un dubbio di un modesto aumento del rischio tumorale (+2,30%) con l'associazione di un sartano e un ACE-inibitore; tale dubbio viene sollevato prevalentemente dai risultati dello studio ONTARGET. Questa nuova metanalisi, che ha utilizzato metodologie statistiche più robuste ed è stata condotta secondo le raccomandazioni della Cochrane Collaboration, ha analizzato ben 70 studi randomizzati e controllati per un totale di oltre 320.000 individui, estendendo l'indagine sui consueti motori di ricerca dal 1950 al 2010.

È possibile che gli incrementi riportati in altri studi siano dovuti al cosiddetto "survivor bias", l'effetto legato all'aumentata sopravvivenza (dovuta alla riduzione degli eventi cardiovascolari) nei soggetti trattati e alla concomitanza di fattori confondenti (obesità, tabagismo, consumo di alcool ed età avanzata). L'indagine attuale non tiene conto degli alfa-litici, tradizionalmente poco utilizzati per il trattamento dell'ipertensione negli Stati Uniti. Il messaggio chiave è che si può essere ragionevolmente sicuri che i farmaci utilizzati non favoriscano l'insorgenza o una prognosi sfavorevole dei tumori; per quanto riguarda le terapie di associazione sartani-ACE inibitori (di efficacia peraltro dubbia anche nella prevenzione della nefropatia proteinurica), resta qualche piccolo sospetto.

*Lancet Oncol* 2010;11(7):627-636  
 Infodiabetes, 26 novembre 2010  
*Lancet Oncol* 2011;12(1):65-82

## Incretine

### Effetti antinfiammatori, antiaterogeni e anti-tumorali delle incretine

19 dicembre 2011 – La ricerca riguardante le incretine e gli effetti dell'attivazione del recettore per il GLP-1 (glucagon-like peptide-1) è in continua evoluzione, ed è ve-

rosimilmente destinata a fornire ancora nuovi elementi. Due articoli di ricerca, accettati come "rapid publication" su prestigiose riviste internazionali, rivelano aspetti interessanti in merito a questo filone.

Nel primo articolo, del gruppo del Dott. Paresh Dandona (Buffalo, New York; USA) (1), vengono riportati rilevanti effetti antinfiammatori dell'exenatide (10 mcg, in due iniezioni/die), somministrata a 12 soggetti obesi affetti da diabete di tipo 2 per un periodo di 12 settimane. Le valutazioni effettuate durante il follow-up, su campioni ematici prelevati agli individui trattati e ad altri 12 soggetti di controllo randomizzati al trattamento con placebo, hanno rivelato una prolungata soppressione dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) e di importanti modulatori della flogosi a livello plasmatico e delle cellule mononucleate del sangue periferico. Oltre all'attesa riduzione dei livelli di emoglobina glicata (da 8,6 a 7,4%), della glicemia basale e degli acidi grassi liberi, i ricercatori hanno osservato, nei confronti del gruppo del placebo, una diminuzione significativa della capacità di legame del fattore nucleare NF-KB (-26%), dell'espressione dell'mRNA del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa; -31%), dell'interleuchina IL-1beta (-22%) e di numerosi altri marcatori (IL-6, JNK-1 [kinasi-1 N-terminale di c-Jun], TLR-2 [toll-li e receptor-2], TLR-4, SOCS-3, amiloide sierica A, metallo-proteinasi di matrice 9, ecc., tutti con riduzioni comprese tra il 15 e il 25%;  $p < 0,05$  per tutti i confronti). A tali fattori è stato attribuito un ruolo nell'aterogenesi e nella formazione della placca, ma anche un effetto favorevole l'oncogenesi, mediato dall'attivazione di reazioni flogistiche croniche, che sarebbero contrastate dalla terapia con exenatide. Tutto questo mentre le aziende Amylin Pharmaceuticals e Eli Lilly & Co. annunciavano l'interruzione della propria collaborazione commerciale per la molecola.

In un altro articolo, pubblicato pochi mesi prima dal Dott. Hagai Ligumsky e coll. (Tel Aviv, Israele) (2), viene segnalato un effetto antiproliferativo del GLP-1 (ormone peptidico prodotto dalle cellule intestinali L in risposta all'assunzione degli alimenti) su cellule di carcinoma mammario. Come noto, il GLP-1 stimola la secrezione insulinica e la replicazione/differenziazione delle cellule beta del pancreas, ne inibisce l'apoptosi, rallenta lo svuotamento gastrico e favorisce la sazietà, tanto da indurre calo ponderale. Gli effetti di riduzione del peso e insulino-sensibilizzanti potrebbero avere un ruolo protettivo nei confronti della tumorigenesi, contrastando i dati provenienti da indagini osservazionali che sembrerebbero documentare un aumento del rischio di alcune neoplasie (pancreatiche e tiroidee). Partendo dall'osservazione che obesità, insulino-resistenza e diabete, oltre ad associarsi a una riduzione dei livelli circolanti di GLP-1, correlano con un'incrementata incidenza di neoplasie mammarie, gli autori hanno testato gli effetti del GLP-1 e di exendin-4 (della quale l'exenatide rappresenta una versione di sintesi) su cellule di carcinoma mammario, non esprimenti (a differenza del pancreas e di altri tessuti) il recettore per il GLP-1 (GLP-1R). Le due molecole hanno ridotto la proliferazione e aumentato l'apoptosi delle cellule tumorali (ma non delle omologhe sane), e attenuato l'attaccamento tumorale di questi elementi in topi privati del timo. Malgrado l'assenza del GLP-1R, l'AMP ciclico pare il mediatore degli effetti antiproliferativi sulle cellule mammarie, probabilmente attraverso recettori o meccanismi alternativi di stimolo. Secondo gli autori, ridotti livelli di GLP-1 potrebbero rappresentare un nuovo collegamento tra obesità, diabete di tipo 2 e carcinoma della mammella.

*J Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct 19. [Epub ahead of print]  
*Breast Cancer Res Treat* 2011 Jun 3. [Epub ahead of print]