

## TERAPIA CON INCRETINE E RISCHIO DI PANCREATITE

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

La pancreatite acuta è una condizione clinica grave, mortale nel 5-15% dei casi.

Nel 2008, la *Food and Drug Administration* (FDA) pubblicò un *alert* sulla possibile esistenza di un'associazione tra exenatide e pancreatite, sulla base di 30 casi segnalati. La stessa FDA, nel 2009, segnalò 88 casi di pancreatite acuta in pazienti in terapia con sitagliptin o sitagliptin + metformina. Nel 2012, un'associazione di consumatori negli USA chiese il ritiro dal commercio della liraglutide, per il riscontro di un'associazione del farmaco con maggior tasso di pancreatite, cancro del pancreas e della tiroide e insufficienza renale.

Finora, **le evidenze a favore di una relazione causale fra pancreatite e incretine sono deboli**, mentre i dati a disposizione provengono dalle segnalazioni di eventi avversi, dove spesso sono scarse le informazioni sulla presenza di fattori confondenti, come ipertrigliceridemia, colelitiasi, abuso di alcool, ecc.

Recentemente il BMJ ha pubblicato una **meta-analisi sul rischio di pancreatite** in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) in terapia con incretine. Sono stati valutati 60 studi (353.639 pazienti), di cui 55 RCT, 3 studi osservazionali prospettici di coorte e 2 studi caso-controllo. I 55 RCT comprendono 33.350 pazienti con DMT2: 27 studi con agonisti dei recettori del GLP-1, 26 con inibitori del DPP-4 e 2 studi con entrambi gli agenti.

In totale sono stati segnalati 37 casi di pancreatite, con un tasso pari allo 0.11% e **nessuna differenza significativa fra incretine e controlli** (OR 1.11, IC95% 0.57-2.17). Nessuna differenza di rischio è stata riscontrata fra le due tipologie di incretine utilizzate (GLP-1 agonisti vs inibitori DPP-4), né fra la monoterapia e la terapia di associazione con altri farmaci anti-diabetici.

Dei tre studi osservazionali retrospettivi di coorte, il primo ha incluso 38.615 pazienti (6545 in terapia con exenatide, 15.826 con sitagliptin, 16.244 controlli). La pancreatite acuta è stata identificata attraverso i codici ICD9. Gli eventi di pancreatite acuta sono stati: 154 (0.4%) nei pazienti in terapia con incretine e 67 nel gruppo di controllo (0.4%).

Il secondo studio ha valutato 268.562 pazienti trattati con exenatide. Anche in questo studio non si è osservata alcuna differenza significativa di rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta fra i pazienti in terapia con exenatide e i controlli (0.20% vs 0.25%, OR 0.93, IC95% 0.63-1.36).

Il terzo studio ha reclutato 5560 pazienti, 2817 con sitagliptin e 2743 con glargine. In questo caso non c'è stato alcun evento di pancreatite in nessuno dei due gruppi.

Dei due studi caso-controllo, solo in uno, che ha analizzato 1267 casi e 1269 controlli, si è trovato un aumentato rischio di pancreatite, sia in pazienti in terapia con exenatide che in pazienti in terapia con sitagliptin (OR 2.07, IC95% 1.36-3.13). Non è chiara la ragione della discrepanza di tale risultato con i risultati degli altri studi.

**Complessivamente questi dati suggeriscono che la terapia con incretine non sembra aumentare il rischio di pancreatite nei pazienti con DMT2**, in accordo con quanto già pubblicato in due precedenti meta-analisi (la prima in pazienti in terapia con liraglutide ed exenatide, la seconda in pazienti in terapia con DPP-4 inibitori).

Tuttavia, **questi dati**, per quanto rassicuranti, **non possono essere considerati definitivi e devono essere interpretati con cautela**: i dati degli RCT provengono da studi disegnati per valutare l'efficacia e non la sicurezza del farmaco e hanno spesso *follow-up* inadeguati. La limitazione degli studi osservazionali deriva, invece, dall'utilizzo di dati provenienti da cartelle cliniche, che potrebbero presentare criteri diagnostici differenti e dati clinici non completi.

**In conclusione, sono necessari ulteriori studi osservazionali disegnati "ad hoc" per stabilire con ragionevole certezza il reale rischio di pancreatite nei pazienti con DMT2 in terapia con incretine.**

### Bibliografia

1. Ling Li, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* [2014, 328: g2366](#).
2. Alves C, et al. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* [2012, 98: 271-84](#).
3. Monami M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* [2014, 16: 48-56](#).



Elena Tortato ([e.tortato@asl11.marche.it](mailto:e.tortato@asl11.marche.it))  
UOS Diabetologia, Asur Marche, AV 4, Fermo

A cura di:  
**Renato Cozzi**