

Le news sugli argomenti di questo numero

a cura di Marco Gallo

mgallo4@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Oncologica
Ospedale Molinette, Torino

Il Giornale di AMD, 2010;13:141-148



*Da questo numero
del Giornale di AMD
nasce una nuova rubrica dedicata
a commentare i più recenti articoli
della letteratura scientifica
sui principali temi
trattati nel fascicolo.*

*Le News sono tratte da quelle pubblicate
bisettimanalmente sul sito
www.infodiabetes.it*

Lipidi e rischio cardiovascolare nel diabetico

Deludente la terapia di associazione nella dislipidemia diabetica: ACCORD Lipid

17 maggio 2010 – Scopo dello studio ACCORD Lipid (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Lipid Trial), trial randomizzato e controllato con placebo per gruppi paralleli, era valutare l'efficacia dell'aggiunta del fenofibrato in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, già in terapia con una statina, nella prevenzione dell'insorgenza di eventi cardiovascolari. Tale strategia viene spesso proposta in presenza di bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati di trigliceridi, malgrado la scarsità di evidenze a favore di tale trattamento.

Lo studio ha coinvolto oltre 5000 soggetti con diabete di tipo 2 e livelli di HbA1c $\geq 7,5\%$, d'età compresa tra 40 e 79 anni se già presente una patologia cardiovascolare clinicamente evidente, oppure tra 55 e 79 anni in presenza di patologia cardiovascolare subclinica o di due ulteriori fattori di rischio cardiovascolari. I pazienti sono stati trattati con simvastatina in associazione con 160 mg/die di fenofibrato o placebo, e seguiti per un follow-up medio di 4,7 anni. I risultati sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine (1), e presentati contemporaneamente al congresso annuale dell'American College of Cardiology (2).

Nel gruppo assegnato al trattamento simvastatina + fenofibrato, oltre alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL, si è osservato un incremento medio di quello HDL da 38 a 41,2 mg/dl e un calo dei trigliceridi da 189 a 147 mg/dl ($p < 0,05$ rispetto al trattamento con placebo). Malgrado tali variazioni, non sono state registrate differenze significative tra i due gruppi in merito all'endpoint principale (decessi per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale; 2,2 vs. 2,4% l'anno, con $p = 0,32$).

All'analisi per sottogruppi gli uomini sembravano trarre i maggiori benefici dalla terapia di associazione, mentre le donne sono risultate esposte a rischi maggiori (riduzione del tasso di filtrazione glomerulare). Secondo gli autori, i deludenti risultati potrebbero derivare dalla modesta differenza osservata tra i trattamenti in termini di aumento del colesterolo HDL, mentre quella relativa alla riduzione dei trigliceridi è stata maggiore. L'utilità di questa strategia terapeutica viene quindi posta fortemente in discussione dai risultati dello studio.

1. N Engl J Med. 2010;362(17):1563-1574
2. American College of Cardiology, Atlanta (Georgia, USA) 14-16 marzo 2010

Nuovi approcci farmacologici al trattamento delle dislipidemie severe

26 aprile 2010 – Due recenti articoli, pubblicati sulle più celebri riviste di medicina, propongono nuovi approcci nel trattamento delle dislipidemie, in associazione alle statine, per i soggetti inadeguatamente controllati dalle terapie tradizionali.

Il primo studio, pubblicato sul New England Journal of Medicine dal Dott. Paul W. Ladenson (Baltimora, Maryland; USA) e coll. (1), propone un nuovo agente tireomimetico, l'eprotirome. È noto, infatti, come l'attivazione del recettore degli ormoni tiroidei eserciti effetti vantaggiosi sui livelli di colesterolo LDL e sul metabolismo delle lipoproteine, ma l'assunzione di ormoni tiroidei è gravata da importanti effetti collaterali. Gli autori hanno condotto uno studio randomizzato multicentrico in doppio cieco, controllato verso placebo, per valutare efficacia e sicurezza dell'eprotirome in soggetti in trattamento con simvastatina o con atorvastatina; il farmaco è stato somministrato a dosaggi variabili tra 25 e 100 µg al giorno, in alternativa al placebo. Dopo 12 settimane, si è osservata

una riduzione dei livelli di colesterolo LDL compresa tra il 7 e il 32%, con effetti vantaggiosi anche in termini di apolipoproteina B, trigliceridi e lipoproteina Lp(a). La terapia è stata ben tollerata, in assenza di effetti collaterali a livello cardiaco o osseo (pur tenendo conto del breve periodo di follow-up). Dal punto di vista degli indici di funzionalità tiroidea, si è osservata una riduzione dei livelli di tiroxina (fT4), senza variazioni di TSH e fT3.

Il secondo studio, pubblicato su Lancet dal Prof. Frederick Raal (Johannesburg, Sudafrica) (2), ha valutato l'aggiunta del mipomersen in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare (FH, familial hypercholesterolaemia) omozigote, una rara condizione genetica con una prevalenza di 1/1.000.000 che conferisce un alto rischio di eventi cardiovascolari precoci, con valori di colesterolemia molto elevati. Nella FH le statine da sole risultano poco efficaci, dal momento che il difetto genetico coinvolge i recettori per il colesterolo LDL. Il mipomersen, bloccando specificamente la sintesi dell'apolipoproteina B, si è dimostrato in grado di ridurre del 25% i livelli di LDL, rispetto al placebo, quando somministrato in associazione con le terapie ipolipemizzanti tradizionali. Il nuovo studio, di fase III, ha valutato efficacia, sicurezza e tollerabilità di un trattamento con 200 mg/settimana di mipomersen per 6 mesi, in pazienti affetti da FH e in trattamento con statine ad alte dosi. I pazienti del braccio del trattamento attivo hanno ottenuto una riduzione del 24,7% dei livelli di colesterolo LDL (rispetto al 3,3% del placebo), con effetti vantaggiosi anche sull'apolipoproteina B, sul colesterolo non HDL, su quello VLDL, sulla Lp(a) e sull'HDL. La tollerabilità al farmaco è stata buona, con effetti collaterali locali a livello del sito d'iniezione. Pur non raggiungendo i livelli target di LDL, come ammesso dagli autori, il mipomersen può diventare un'importante opzione terapeutica nei soggetti con FH o con dislipidemie severe resistenti alle statine, anche se gli effetti sull'incidenza di eventi cardiovascolari e sulla mortalità devono ancora essere stabiliti. Soprattutto, può rappresentare un'alternativa meno onerosa all'aferesi settimanale, che spesso costituisce l'unico rimedio efficace per questi pazienti. Restano da valutare gli effetti a lungo termine sul fegato e sul deposito di grassi a tale livello.

1. N Engl J Med 2010;362(10):906-916
2. Lancet. 2010;375(9719):998-1006.

Terapie ipolipemizzanti e ictus: una metanalisi italiana

26 marzo 2010 – L'ipercolesterolemia rappresenta notoriamente un fattore di rischio per l'insorgenza di ictus, fatali e non. Non tutte le terapie ipolipemizzanti sembrano però in grado di ridurre il rischio di tali eventi, facendo ipotizzare che la superiorità delle statine sia legata a meccanismi d'azione indipendenti dalla sempli-

ce riduzione della colesterolemia (effetti "pleiotropici" di queste molecole).

La rivista cardiologica JACC ha pubblicato una metanalisi proposta dal Prof. Raffaele De Caterina (Università di Chieti e CNR di Pisa, Italia) e coll., sull'efficacia di diverse terapie ipolipemizzanti nella riduzione del rischio di ictus. Gli autori hanno analizzato i 78 studi randomizzati disponibili, per un totale di oltre 260.000 pazienti (seguiti per un follow-up medio di 3,5 anni), riscontrando un odds ratio (OR) per l'incidenza di tale evento, tra i soggetti trattati con terapie ipocolesterolemizzanti rispetto ai controlli, di 0,88 (IC 95% da 0,83 a 0,94, $p < 0,001$). La terapia con statine ha ridotto il rischio di ictus complessivi in maniera rilevante e statisticamente significativa (OR 0,85; IC 95% da 0,78 a 0,92; $p < 0,001$), a differenza degli interventi con strategie alternative (OR per la dieta: 0,92; per i fibrati: 0,98; per gli altri trattamenti: 0,81), mentre nessuna terapia ha mostrato di poter ridurre gli ictus fatali.

Gli effetti benefici delle statine (verosimilmente più efficaci nella prevenzione degli ictus ischemici, meno spesso fatali rispetto a quelli emorragici) sono risultati proporzionali alla riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL, con una diminuzione del rischio relativo pari allo 0,8% per ogni punto percentuale di riduzione del colesterolo totale ($p = 0,0017$). Non sono state invece registrate associazioni significative tra abbattimento del rischio di ictus e variazione dei trigliceridi, o del colesterolo HDL. Come sottolineato dagli autori nella discussione, i risultati della metanalisi possono trovare parziale spiegazione nel fatto che gli ictus emorragici non si associano a ipercolesterolemia.

J Am Coll Cardiol 2010;55(3):198-211

FDA: allargamento delle indicazioni alla terapia con statine grazie allo studio JUPITER

5 marzo 2010 – Lo studio di prevenzione primaria JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (1), condotto presso 26 nazioni, aveva arruolato oltre 17.000 maschi ultracinquantenni e femmine ultrasessantenni a basso rischio cardiovascolare (CV) con livelli di colesterolo LDL $< 130\text{mg/dl}$ e di proteina C reattiva a elevata sensibilità (hsCRP) $\geq 2,0\text{mg/l}$, randomizzandoli tra un trattamento con 20mg/die di rosuvastatina o placebo. Il trial era stato interrotto anticipatamente dopo aver osservato una marcata riduzione dei livelli di colesterolo LDL (-50%), di hsCRP (-37%) e di eventi CV nel gruppo della rosuvastatina (0,77 vs. 1,36 per 100 anni-persona di follow-up), con una riduzione significativa sia dell'endpoint principale (composito di infarto cardiaco o ictus non fatale, angina instabile, rivascularizzazione e mortalità CV; HR 0,56 con IC 95% da 0,46 a 0,69; $p < 0,00001$) sia di quelli secondari (le componenti individuali dell'endpoint principale più la

mortalità per qualsiasi causa). Lo studio aveva evidenziato il ruolo predittivo della hsCRP, marcatore aspecifico d'inflammazione sistemica, in presenza di normali livelli di colesterolo LDL, oltre che l'efficacia terapeutica della rosuvastatina in prevenzione primaria.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo, all'epoca, aveva sottolineato i limiti del trial (elevata percentuale di soggetti esclusi dall'arruolamento, dimensioni assolute dell'effetto relativamente modeste, assenza di dati relativi alla sicurezza a lungo termine del trattamento, maggiore incidenza di diabete)(2).

Il 9 febbraio 2010, l'FDA (Food and Drug Administration) degli Stati Uniti ha allargato l'indicazione d'impiego per la rosuvastatina, in prevenzione cardiovascolare primaria, indipendentemente dai valori di colesterolo LDL, anche nei soggetti con valori ≥ 2 di hsCRP, in presenza di almeno un fattore di rischio CV tradizionale aggiuntivo (ipertensione arteriosa, bassi valori di colesterolo HDL, fumo o anamnesi familiare positiva per eventi CV precoci) e d'età ≥ 50 per gli uomini e ≥ 60 per le donne. Si tratta di un'importante novità, essendo la prima volta in cui viene approvato l'utilizzo di una statina in soggetti non ipercolesterolemici. Non viene stabilito, né nello JUPITER né nelle indicazioni dell'FDA, un particolare obiettivo terapeutico per i valori di hsCRP. La decisione può avere notevoli ripercussioni, se si calcola come l'80% dei soggetti della fascia d'età studiata presenterebbe indicazione al trattamento con statine, secondo quanto calcolato dalla dr.ssa Erica S. Spatz e coll. (New Haven, Connecticut; USA) in un'analisi sulla popolazione del NHANES (National Health and Nutritional Examination Survey) 1994-2004 (3). Resta il fatto che oltre la metà della popolazione con indicazione a trattamento ipolipemizzante, secondo le linee guida NCEP/ATP III attuali, non riceva alcuna prescrizione.

Secondo una revisione sistematica e metanalisi condotta dal dr. David I. Buckley (Portland, Oregon; USA) e coll. (4), per conto della Preventive Services Task Force degli Stati Uniti (USPSTF), l'aggiunta della valutazione della hsCRP risulterebbe vantaggiosa nella popolazione con rischio CV a 10 anni intermedio (dal 10 al 20%), mentre non vi sono evidenze sufficienti per affermare che la riduzione dei livelli di tale indicatore di flogosi prevenga eventi coronarici.

1. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-2207
2. N Engl J Med. 2008;359(21):2280-2282
3. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:41-48
4. Ann Intern Med 2009;151(7):483-495

Rischio cardiovascolare residuo dopo normalizzazione del colesterolo LDL

22 febbraio 2010 – Le linee-guida terapeutiche considerano i livelli di colesterolo LDL il target principale

dei trattamenti ipolipemizzanti, essendosi dimostrati un fattore di rischio chiave per lo sviluppo delle cardiovasculopatie. È tuttavia nota l'esistenza di un rischio cardiovascolare residuo, nei soggetti che raggiungono e mantengono l'obiettivo terapeutico desiderato relativo a tale parametro.

La rivista cardiologica statunitense JACC ha pubblicato uno studio, firmato dal Prof. Benoit J. Arsenault (Québec, Canada) e coll., sul ruolo contributivo di altri indici del metabolismo lipidico, facilmente ottenibili nella pratica clinica quotidiana, nella genesi del rischio di cardiopatia ischemica. Il trial ha preso in considerazione gli oltre 21.000 partecipanti dello studio prospettico di popolazione EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition)-Norfolk, d'età compresa tra 45 e 79 anni e non affetti da diabete o da coronaropatie al momento dell'arruolamento.

Nel corso del follow-up, della durata di 11,0 anni, si sono verificati 2086 eventi di cardiopatia ischemica (angina stabile o instabile, infarti del miocardio fatali e non). Prendendo in considerazione i soggetti con livelli di colesterolo LDL in accordo con il target terapeutico (< 100 mg/dl), dopo aggiustamento per i fattori di rischio confondenti (età, sesso, fumo, pressione sistolica, circonferenza addominale, attività fisica ed eventuale terapia ormonale sostitutiva della menopausa), la presenza di livelli di colesterolo non HDL (vale a dire: colesterolo totale meno quello HDL) > 130 mg/dl è risultata associata a un hazard ratio (HR) di successivi eventi coronarici pari a 1,84 (IC 95% da 1,12 a 3,04); rilevante anche il ruolo esercitato da livelli di trigliceridi > 150 mg/dl, con un HR di 1,63 (IC 95% da 1,02 a 2,59), e da un rapporto colesterolo totale/HDL > 5 , con un HR di 2,19 (IC 95% da 1,22 a 3,93).

Secondo gli autori, gli algoritmi terapeutici e le linee guida sul rischio cardiovascolare non dovrebbero prescindere dal considerare, oltre al colesterolo LDL, altri parametri lipidici di pronta disponibilità.

J Am Coll Cardiol 2010;55: 35-41

Aspirina e statine nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari

19 febbraio 2010 – Due metanalisi pubblicate sul British Medical Journal, relative alla prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari con aspirina o con statine, forniscono risultati diversi.

Nel primo articolo, firmato dalla Dott.ssa Giorgia De Berardis e coll. (Consorzio Mario Negri Sud; S. Maria Imbaro, Chieti) (1) gli autori hanno effettuato una metanalisi degli studi randomizzati e controllati (RCT) che avevano valutato gli effetti del trattamento con basse dosi di aspirina in soggetti affetti da diabete senza precedenti cardiovascolari. Da un'analisi degli studi pubbli-

cati negli ultimi 40 anni, gli autori ne hanno estratti 6 quali eligibili per la metanalisi, per un totale di 10.117 soggetti. Nel confronto con placebo, l'aspirina non ha dimostrato di produrre una riduzione statisticamente significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (RR 0,90 con IC 95% da 0,91 a 1,00), di mortalità specifica (RR 0,94 con IC 95% da 0,72 a 1,23) o di quella per tutte le cause (RR 0,93 con IC 95% da 0,82 a 1,05). La diminuzione del rischio è risultata significativa per l'infarto del miocardio, ma solo tra i soggetti di sesso maschile (RR 0,57 con IC 95% da 0,34 a 0,94; per le donne RR 1,08 con IC 95% da 0,71 a 1,65).

Pochi mesi prima, il Dott. Jasper J. Brugts (Rotterdam, Paesi Bassi) e coll. (2) avevano pubblicato una metanalisi di 10 RCT (per un totale di 70.388 soggetti, seguiti per almeno un anno) disegnati per valutare l'efficacia delle statine nella prevenzione primaria della mortalità per tutte le cause e dei principali eventi coronarici e/o cerebrovascolari in soggetti con fattori di rischio in tal senso. Con un follow-up medio di 4,1 anni, il trattamento con statine ha dimostrato di ridurre in maniera significativa la mortalità per tutte le cause (OR 0,88 con IC 95% da 0,81 a 0,96), gli eventi coronarici (OR 0,70 con IC 95% da 0,61 a 0,81) e quelli cerebrovascolari maggiori (OR 0,81 con IC 95% da 0,71 a 0,93). Gli autori sottolineano l'assenza di evidenze di un aumento del rischio di neoplasie tra i soggetti trattati con statine (un dato emerso nello studio PROSPER – compreso in questa metanalisi – nella categoria dei pazienti ultrasessantenni). L'effetto si è confermato all'analisi per sottogruppi basata sull'età (> o < 65 anni), sul sesso e sulla presenza o assenza di diabete mellito (23% della popolazione valutata).

1. BMJ 2009 Nov 6;339:b4531. doi: 10.1136/bmj.b4531
2. BMJ 2009 Jun 30;338:b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376

Diabete e sindromi coronariche acute

Sulfoniluree e preconditionamento ischemico del miocardio: non un effetto di classe

Novembre 2010 – Negli ultimi anni è stata posta molta attenzione all'impatto dei farmaci antidiabetici sulla salute cardiovascolare. Per quanto riguarda le sulfoniluree, era stato ipotizzato un ruolo sfavorevole per un loro possibile impatto sui meccanismi di preconditionamento all'ischemia del miocardio; evidenze sperimentali avevano indicato che alcune sulfoniluree quali la glibenclamide, in grado di legarsi ai canali del potassio sensibili all'ATP del miocardio così come di quelli delle beta-cellule pancreatiche, potessero avere effetti peggiori rispetto alle molecole di ultima generazione (come la gliclazide o la glimepiride), agenti specificamente a livello pancreatico.

Pochi studi hanno verificato tale ipotesi nell'ambito di un contesto clinico, e gli scarsi dati derivanti dagli studi osservazionali hanno prodotto risultati contraddittori. Su un numero recente del Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, la dott.ssa Marianne Zeller (Digione, Francia) e coll. hanno valutato se l'assunzione cronica di sulfoniluree (in monoterapia o in associazione con altri farmaci antidiabetici), in pazienti ricoverati per infarto del miocardio (IMA), esercitasse un effetto sfavorevole sull'outcome clinico. Gli autori hanno utilizzato il registro nazionale FAST-MI (French registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction) per analizzare gli outcome di 1310 soggetti diabetici ricoverati per IMA nel 2005. Tale registro era stato progettato per descrivere la gestione clinica e gli outcome di soggetti ricoverati presso unità di terapia intensiva, correlando l'evoluzione di tali casi sulla base dei farmaci assunti prima del ricovero, di quelli utilizzati in acuto e delle terapie raccomandate alla dimissione.

La mortalità intraospedaliera è risultata inferiore nei soggetti precedentemente trattati con sulfoniluree (3,9%), rispetto a quelli in terapia con altri antidiabetici orali (6,4%), con insulina (9,4%) o in sola dieta (8,4%; $p = 0,014$). Tra i soggetti trattati cronicamente con sulfoniluree, la mortalità è risultata ridotta in caso di assunzione di molecole pancreas-specifiche (2,7%), rispetto alla glibenclamide (7,5%; $p = 0,019$). Anche le complicanze aritmiche e quelle ischemiche sono state meno frequenti nei pazienti trattati con gliclazide o glimepiride, e tale riduzione del rischio si è confermata anche dopo correzione per le multivariate (odds ratio 0,15; IC 95% da 0,04 a 0,56). Questa differenza tra le sulfoniluree agenti con meccanismi aspecifici e quelle di più recente introduzione potrebbe essere legata proprio al blocco del preconditionamento miocardico; secondo gli autori, le sulfoniluree non eserciterebbero tutto lo stesso impatto sull'outcome cardiaco, e non andrebbero pertanto considerate come una singola entità farmacologica.

J Clin Endocrinol Metab. 2010 Aug 11. [Epub ahead of print]

Outcome cardiologici e mancata ripresa della terapia antidiabetica dopo un ricovero ospedaliero

5 luglio 2010 – Anche in sistemi sanitari efficienti quale quello statunitense, non è infrequente che un soggetto ricoverato per un problema acuto venga valutato e dimesso perdendo di vista la sua condizione di partenza. Un originale articolo pubblicato su Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, rivista dell'American Heart Association, ha indagato le ripercussioni della sospensione della terapia antidiabetica nei pazienti ricoverati per infarto del miocardio (IMA).

Gli autori, Dott.ssa Kasia J. Lipska (New Haven, Connecticut; USA) e coll., hanno condotto un'analisi retrospettiva su circa 25.000 soggetti diabetici assicurati tramite Medicare, ricoverati per IMA, confrontando la terapia antidiabetica all'ingresso con quella alla dimissione; in particolare, si volevano valutare gli outcome a 12 mesi (tempo al decesso o a un nuovo ricovero per IMA, per insufficienza cardiaca o per qualsiasi causa) dei pazienti per i quali, alla dimissione, si era dimenticato di ripristinare la terapia diabetologica in atto al momento dell'ingresso in ospedale. Degli 8751 individui valutabili, in terapia con almeno un farmaco antidiabetico al ricovero, l'86,6% è stato dimesso con indicazioni terapeutiche volte al diabete, mentre il 13,4% senza alcuna prescrizione specifica. All'analisi multivariata, i soggetti dimessi senza terapia antidiabetica hanno mostrato, rispetto a quelli con indicazioni precise, un maggior tasso di mortalità a 1 anno (hazard ratio [HR] 1,29; IC 95% da 1,15 a 1,45), in assenza di differenze statisticamente significative in merito ai tassi di nuovi ricoveri (HR 0,95; IC 95% da 0,87 a 1,03).

Gli autori sottolineano la frequenza con cui un paziente diabetico possa essere dimesso scordandosi di reimpostare una terapia adeguata, e non forniscono indicazioni specifiche su come contrastare tale fenomeno.

Circ Cardiovasc Qual Outcome 2010;3(3):236-242.

Efficacia a lungo termine degli stent metallici e di quelli medicati nei soggetti diabetici sottoposti a rivascolarizzazione coronarica

2 aprile 2010 – I soggetti diabetici affetti da cardiopatia ischemica presentano una maggior estensione di malattia coronarica, un tasso più elevato di progressione e di ristenosi in seguito a procedure di rivascolarizzazione. Secondo i risultati di uno studio pubblicato sullo European Heart Journal dal Dott. Ulf Stenestrand e coll., a nome del gruppo di studio Swedeheart, l'impiego di stent medicati in corso di angioplastica dimezzerebbe il rischio di occlusione. Gli autori hanno analizzato i dati del registro SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry), relativo a tutti i soggetti diabetici sottoposti consecutivamente a interventi di angioplastica percutanea nel periodo compreso tra il 2003 e il 2006, con una mediana di follow-up di 2,5 anni (range: da 1 a 4 anni).

I pazienti per i quali era stato utilizzato almeno uno stent medicato (4754 soggetti) sono stati confrontati con quelli che avevano subito l'applicazione di stent metallici "nudi" (BMS, bare metal stents; n = 4956). L'outcome combinato relativo alla mortalità o all'insorgenza di infarti del miocardio non è risultato significativamente diverso tra i due gruppi (rischio relativo [RR] 0,91; IC 95% 0,77-1,06). Negli individui sottopo-

sti all'applicazione solamente di uno stent, l'incidenza d'infarti è risultata significativamente inferiore con l'utilizzo di stent medicati, rispetto ai BMS (RR 0,80; IC 95% 0,66-0,96); inoltre, il tasso di ristenosi (associato a un RR aggiustato d'infarto maggiore [RR 5,03; IC 95% 4,25-5,97]) è stato inferiore del 50% nei pazienti nei quali era stato applicato uno stent medicato (RR 0,50; IC 95% 0,35-0,70). Tale vantaggio si è confermato in tutti i sottogruppi di soggetti diabetici, con il maggior beneficio in quelli nei quali era stato applicato uno stent di diametro < 3 mm o di lunghezza > 20 mm. Il numero di lesioni da trattare con uno stent medicato per evitare una riuclusione è risultato variabile tra 11 e 47, nei vari sottogruppi.

Lo studio sembra pertanto giustificare la diffusione d'impiego degli stent medicati nei soggetti diabetici, dimezzandosi il tasso di ristenosi a parità di rischio di mortalità o d'infarto a 4 anni.

Eur Heart J. 2010;31(2):177-186.

Confronto tra angioplastica percutanea e bypass coronarico nei soggetti affetti da cardiopatia ischemica severa

29 maggio 2009 – Gli interventi di bypass coronarico (CABG, coronary-artery bypass grafting) escono vittoriosi "ai punti" dal confronto con l'angioplastica percutanea (PCI, percutaneous coronary intervention) nella cardiopatia ischemica severa, perlomeno negli anziani e nei soggetti affetti da diabete. Sono le conclusioni di due articoli pubblicati quasi in contemporanea sul New England Journal of Medicine (1) e su Lancet (2).

Il primo articolo, firmato dal Prof. Patrick W. Serruys (Rotterdam, Paesi Bassi) e coll., espone i risultati dello studio SYNTAX, che aveva randomizzato 1800 soggetti con malattia trivale e/o alterazioni coronariche del tronco comune (precedentemente non trattati) a una delle due metodiche di rivascolarizzazione secondo un disegno 1:1; in tutti i pazienti era stato espresso giudizio di parità d'indicazione dal cardiocirurgo e dal cardiologo interventista. Nei 12 mesi di follow-up successivi, l'incidenza di eventi cardiaci o cerebrovascolari è risultata significativamente più elevata nel gruppo della PCI rispetto a quello del CABG (17,8 vs. 12,4%; p=0,002), spesso per la necessità di ripetere la procedura di rivascolarizzazione.

Nel secondo articolo viene presentata un'analisi collaborativa dei dati provenienti dagli studi randomizzati, volta a valutare gli effetti delle due procedure sulla mortalità a lungo termine dei pazienti (mediana di follow-up: 5,9 anni). Gli autori (Prof. Mark A. Hlatky, Stanford, California, USA; e coll.) hanno utilizzato i dati individuali dei pazienti di 10 studi randomizzati, per un totale di 7812 soggetti. In sei di questi studi la PCI era

stata eseguita mediante angioplastica con palloncino, mentre negli altri quattro erano stati utilizzati stent di metallo non rivestiti. La mortalità complessiva è risultata favorire la CABG sulla PCI, anche se in maniera non significativa (15 vs. 16%; HR 0,91, IC 95% da 0,82 a 1,02; $p=0,12$); il dato era più rilevante per il sottogruppo dei soggetti diabetici (HR 0,70, IC 95% da 0,56 a 0,87) e per quelli d'età ≥ 65 anni (HR 0,82, IC 95% da 0,70 a 0,97). Nei soggetti non diabetici e in quelli d'età più giovanile la scelta dovrebbe dipendere dalle preferenze del paziente.

1. N Engl J Med 2009;360(10):961-972
2. Lancet 2009;373(9670):1190-1197

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 (≤ 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 avvallino 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 intensiva (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

La normalizzazione glicemica nei soggetti infartuati si associa a un vantaggio di sopravvivenza

11 maggio 2009 – Uno studio osservazionale, pubblicato sugli Archives of Internal Medicine dal Dott. Mikhail Kosiborod (Kansas City, Missouri; USA) e coll., aggiunge qualche elemento allo spinoso tema del controllo dell'iperglicemia nei soggetti infartuati. I risultati del trial indicano come i pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto (IMA) con iperglicemia all'ingresso in ospedale presentino maggiori probabilità di sopravvivenza qualora vi sia una pronta normalizzazione dei loro valori glicemici, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete noto e dall'eventuale utilizzo d'insulina.

L'associazione dell'iperglicemia con un outcome sfavorevole (in termini di mortalità e complicanze intraospedaliere), nei soggetti ricoverati per IMA, è ben nota; i risultati attuali testimoniano come la normalizzazione di tale parametro, comunque venga ottenuta (con l'utilizzo di farmaci o spontaneamente), si associ a un aumento della sopravvivenza. I dati dell'analisi sono stati ottenuti da un database relativo ai 7820 soggetti ricoverati per IMA presso 40 ospedali statunitensi tra il 2000 e il 2005, con iperglicemia (≥ 140 mg/dl) al momento dell'ospedalizzazione. Meno della metà dei soggetti ricoverati era affetta da diabete noto, e il 39% di questa popolazione è stata trattata con insulina. All'analisi di regressione logistica multivariata, anche dopo correzione per i fattori confondenti, livelli inferiori di glicemia nel post-ricovero sono risultati associati a tassi di sopravvivenza intraospedaliera migliori, con una mortalità minima per valori compresi tra 80-130 mg/dl (vedi Tabella).

L'aver osservato risultati simili indipendentemente dall'utilizzo di insulina depone a sfavore dell'ipotesi che l'ormone possa esercitare un effetto favorevole (antinfiammatorio o sul flusso coronarico) che prescinda da quello ipoglicemizzante.

Questi risultati, ovviamente, non documentano la presenza di una relazione causale, ma invitano alla progettazione di studi randomizzati e controllati volti a valutare strategie di riduzione della glicemia in questa popolazione di individui.

Tabella. Odds ratio della mortalità dei soggetti con iperglicemia al momento del ricovero per IMA; confronto con livelli glicemici <110 mg/dl

Glicemia media nel post-ricovero	110-140 mg/dl	141-170 mg/dl	171-200 mg/dl	>200 mg/dl
Tutti	2,1*	5,3	6,9	13,0
Insulino-trattati	1,6	4,3	4,4	9,4
Non-insulino-trattati	2,9	6,6	10,7	18,1

*p=0.003; per tutti gli altri, p<0.001

Arch Intern Med 2009;169(5):438-446

Iperglicemia basale e mortalità dopo sindrome coronarica con o senza elevazione del tratto ST

4 maggio 2009 – Indipendentemente dalla presenza di diabete, elevati livelli glicemici al ricovero (spesso attribuiti a iperattivazione adrenergica) si associano a una prognosi più severa, nei soggetti con infarto miocardico acuto. L'impatto dell'iperglicemia basale in questo contesto sembra meno certo, rispetto a quello dell'iperglicemia post-prandiale.

Un gruppo di autori ha cercato di valutare la relazione tra l'elevazione della glicemia basale e al momento del ricovero con l'outcome di una vasta popolazione di soggetti (oltre 13.500) ricoverati per sindromi coronariche, con o senza elevazione del tratto ST (censite dal registro GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events). All'analisi di regressione logistica multivariata, elevati livelli glicemici a digiuno sono risultati associati a un incremento progressivo del rischio di mortalità ospedaliera (OR [IC 95%] vs. <100 mg/dl: 1,51 [1,12-2,04] per glicemie 100-125 mg/dl; 2,20 [1,64-2,60] per 126-199 mg/dl; 5,11 [3,52-7,43] per 200-299 mg/dl; e 8,00 [4,76-13,5] per 300 mg/dl), senza un evidente valore soglia inferiore e indipendentemente dall'anamnesi precedente relativa alla presenza di diabete. Anche la mortalità entro 6 mesi dalla dimissione è risultata significativamente aumentata, per lo meno per gli intervalli di glicemia compresi tra 126-199 mg/dl (1,71 [1,25-2,34]) e $\geq$ 300 mg/dl (2,93 [1,33-6,43]).

Si rivela ancora una volta interessante come l'iperglicemia costituisca di per sé un fattore prognostico sfavorevole, indipendentemente dalla presenza o meno di un diabete noto. Gli elementi nuovi che emergono da questo

studio sono il ruolo dell'iperglicemia basale e l'estensione di tale importanza prognostica nei soggetti con angina instabile, o con infarto senza elevazione del tratto ST.

Arch Intern Med. 2009;169(4):402-409

Diabete e rischio di mortalità dopo sindrome coronarica acuta

3 marzo 2008 – Nell'agosto 2007, il Dott. Sean M. Donahoe e coll. (Boston, Massachusetts; USA) avevano pubblicato su JAMA un'analisi per sottogruppi della popolazione relativa a 11 studi randomizzati e controllati indipendenti del protocollo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (1), per valutare l'effetto della presenza di diabete sul rischio di mortalità nei soggetti ricoverati per sindrome coronarica acuta (SCA).

Il database utilizzato raccoglieva i dati relativi agli oltre 62.000 pazienti di tali studi [46.577 soggetti ricoverati per IMA con elevazione del tratto ST (STEMI) e altri 15.459 per angina instabile o IMA senza elevazione del tratto ST (AI/NSTEMI)], in un arco temporale che andava dal 1997 al 2006; di questi, 10.613 (17,1%) erano affetti da diabete mellito.

Gli autori, dopo aggiustamento per caratteristiche basali, aspetti clinici di presentazione della SCA e trattamento ricevuto, hanno confrontato la mortalità a 30 giorni e a 1 anno nei due gruppi in base alla presenza o meno di malattia diabetica, rilevando una prognosi significativamente peggiore per tutti i confronti nei pazienti diabetici (vedi Tabella). Gli autori concludevano affermando come la presenza di diabete sia ancora in grado di condizionare sfavorevolmente la prognosi delle SCA, nonostante i progressi nella terapia.

	diabete	non diabete
Mortalità a 30 giorni dopo STEMI	8,5%	5,4%
Mortalità a 30 giorni dopo AI/NSTEMI	2,1%	1,1%
Mortalità a 1 anno dopo STEMI	13,2%	8,1%
Mortalità a 1 anno dopo AI/NSTEMI	7,2%	3,1%

Qualche settimana più tardi, la stessa rivista aveva pubblicato due lettere di commento all'articolo. Nella prima, il dr. Manivannan Srinivasan e coll. (Rochester, Minnesota; USA) (2) rilevavano come dall'analisi dei dati si potesse ricavare che i trattamenti utili in prevenzione secondaria restano largamente sotto-utilizzati nei pazienti diabetici che sono andati incontro a SCA (solo il 63,5% dei diabetici e il 63,7% dei non diabetici sarebbe stato dimesso con indicazione ad assumere statine; pochi pazienti, inoltre, hanno ricevuto indicazione a una doppia terapia antiaggregante); gli autori sottolineavano quindi l'importanza di un'implementazione rigorosa e universale delle strategie dimostratisi efficaci in prevenzione secondaria.

Nella seconda lettera, il Dott. Kapil Parakh (Baltimore, Maryland; USA) (3) suggerivano di analizzare se vi fossero state differenze in termini di prescrizione di lisinopril e beta-bloccanti nei diabetici rispetto ai non diabetici, considerati i particolari vantaggi descritti nei soggetti con alterazione del metabolismo glucidico.

Il Dott. Donahoe e coll. (4) rispondevano dicendo di d'accordo sull'importanza di garantire le terapie più efficaci a tutti i pazienti; mentre i beta-bloccanti sarebbero stati prescritti meno di frequente in presenza di diabete, il lisinopril (come tutti gli ACE-inibitori e i sartani) lo sarebbe stato di più. Ipotizzavano, inoltre, che la bassa percentuale di prescrizione di statine potesse risentire soprattutto degli studi condotti nei primi anni del periodo analizzato.

1. JAMA. 2007;298(7):765-775
2. JAMA 2007;298(20): 2367
3. JAMA 2007;298(20): 2367-2368
4. JAMA 2007;298(20): 2368

Group care

Educazione diabetologica di gruppo: analisi dei costi e dell'efficacia

15 ottobre 2010 – Tutte le linee guida e gli algoritmi per il trattamento del diabete pongono in prima linea le raccomandazioni relative alla dieta, all'attività fisica e alla modificazioni dello stile di vita, da sole o in associazione con l'uso di farmaci quali la metformina. La diffusione del diabete, con il suo massiccio impatto sull'utilizzo delle risorse sanitarie, ha indotto molti paesi a incaricare della gestione iniziale del problema i servizi sanitari di base. Nel Regno Unito, in particolare, è esplicitamente affermato che debbano essere i gruppi dei medici di medicina generale a farsi carico dei programmi di educazione strutturata, per le persone con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi.

Un articolo pubblicato di recente sul British Medical Journal (1) riporta un'analisi economica di uno dei primi programmi a essere stati sviluppati e validati per questo scopo, il DESMOND (diabetes education and self

management for ongoing and newly diagnosed). Tale intervento, predisposto dal National Institute for Health and Clinical Excellence e attualmente diffuso in vari centri dell'Inghilterra e della Scozia, prevede sei ore di educazione strutturata di gruppo su alimentazione, attività fisica e fattori di rischio cardiovascolari nell'ambito di una giornata, o di due mezze giornate. Secondo tale analisi, condotta dal dott. M. Gillett (Sheffield, Regno Unito) e coll., il costo dell'erogazione del programma oscilla tra 76 e 203 sterline a paziente, e quello stimato per ogni anno di vita guadagnata aggiustato per la qualità (QALY, quality adjusted life year) tra 2092 e 5387 sterline (nettamente al di sotto della soglia di accettabilità, fissata dai politici britannici in 20.000 sterline per anno QALY). Secondo tali stime, la probabilità di efficacia di questo programma educativo è compresa tra il 66 e il 70%, anche ipotizzando che i benefici indotti dai consigli educazionali vadano perduti a distanza di un anno dall'intervento. I maggiori benefici deriverebbero dalla riduzione del rischio cardiovascolare associata alla riduzione del fumo e al miglioramento del profilo lipidico.

Esistono pochi studi sull'utilità dell'educazione diabetologica di gruppo, e meno ancora che abbiano condotto un'analisi relativa al rapporto costo-efficacia di simili approcci. In precedenza, un articolo pubblicato sulla stessa rivista (2) aveva dimostrato l'utilità del programma DESMOND in termini di riduzione del peso, incremento dell'attività fisica, cessazione del fumo, depressione del tono dell'umore, assunzione delle terapie, incidenza di complicanze e mortalità, rispetto all'assistenza convenzionale; non erano invece risultate significative le differenze in termini di emoglobina glicata. Secondo gli autori, i sensibili miglioramenti dell'HbA1c ottenuti nei primi mesi successivi alla diagnosi di diabete, sia tra i partecipanti alle sessioni di educazione di gruppo sia tra le persone assistite in maniera standard, potrebbero aver mascherato gli effetti dell'intervento su questo aspetto, potenzialmente vantaggiosi più a lungo termine.

1. BMJ 2010;341:c4093. doi: 10.1136/bmj.c4093.
2. BMJ 2008;336(7642):491-495

L'immagine di copertina è tratta dalla mostra fotografica *Con gli occhi di un bambino* presentata nell'aprile del 2008 al Palazzo della Cancelleria, a Roma.

Un viaggio negli angoli più remoti della Terra, tra popolazioni immortalate da fotografi di fama internazionale, oggi sfruttate dagli interessi delle multinazionali e colpite ogni giorno nel loro patrimonio più grande, il territorio. Proprio in quegli angoli della terra giungono, grazie anche al sostegno dell'Otto per Mille, molti sacerdoti a portare aiuto concreto e a coltivare semi di speranza. La novità della mostra che presentiamo è il ribaltamento dello sguardo: non fotografi esperti, ma sono proprio i bambini a fissare i volti, le abitudini, la povertà e le speranze. Tra gli indios Yanomami dell'Amazzonia, gli abitanti della valle nepalese del Mustang, tra gli autoctoni delle isole Trobriand in Papua Nuova Guinea e quelli delle leggendarie Montagne Nuba, in Sudan: un reportage realizzato con macchinette usa e getta, nel corso di 24 ore, senza studi né preparazione, solo attraverso gli occhi di un bambino.

Per gentile concessione della Fondazione Ente dello Spettacolo