

## Le news di questo numero

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

a cura di Marco Gallo  
mgallo4@cittadellasalute.to.it

SCDU Endocrinologia Oncologica  
Azienda Ospedaliera Città della Salute  
e della Scienza di Torino - Molinette

Il Giornale di AMD, 2013;16:105-110



### Ipogonadismo, disfunzione erettile e diabete

#### I livelli di testosterone nel siero sono inversamente associati all'aterosclerosi in soggetti maschi diabetici

23 luglio 2003 - Secondo uno studio condotto da ricercatori giapponesi e apparso sul numero di giugno di *Diabetes Care*, tra gli uomini affetti da diabete di tipo 2 vi è un'associazione inversa tra la concentrazione di testosterone libero nel siero e l'aterosclerosi carotidea, per cui basse concentrazioni di testosterone negli uomini sarebbero associate ad un maggior rischio di patologia cardiovascolare.

I ricercatori hanno misurato le concentrazioni di testosterone totale e libero nel siero in 253 uomini affetti da diabete di tipo 2, e in un sottogruppo di 154 pazienti hanno determinato ultrasonograficamente lo spessore intima-media carotideo, il punteggio delle placche e i maggiori fattori di rischio cardiovascolare. La concentrazione di testosterone libero era inversamente associata allo spessore intima-media ( $p=0,0103$ ) e al punteggio delle placche ( $p<0,001$ ). Inoltre la concentrazione di testosterone libero nel siero era inversamente associata all'età, all'età al momento dell'insorgenza del diabete e alla durata della patologia.

Per valutare i possibili benefici di una sostituzione terapeutica del testosterone sono necessari, secondo gli autori, vasti studi prospettici.

*Diabetes Care* 2003;26:1869-1873.

#### Deficit erettile nei diabetici: marker potenziale di cardiopatia ischemica silente

3 settembre 2004 - Secondo un articolo pubblicato recentemente su *Circulation*, la prestigiosa rivista dell'American Heart Association, a firma di autori italiani della Fondazione Maugeri di Pavia (Dott. Carmine Gazzaruso e coll.), il deficit erettile (DE) mostra un'importante associazione indipendente con la presenza di coronaropatia (CAD, coronary artery disease) silente negli uomini affetti da diabete di tipo 2 apparentemente privo di complicanze. L'articolo, apparso anticipatamente in versione elettronica sul web, propone di utilizzare la presenza di DE allo scopo di selezionare i soggetti diabetici, asintomatici per CAD, da sottoporre a indagini cardiologiche più approfondite.

Lo studio ha confrontato le caratteristiche di 133 uomini affetti da diabete non complicato e CAD silente (documentata angiograficamente e mediante stress-ecocardiogramma) con quelle di 127 diabetici privi di CAD: la prevalenza di DE era di circa 9 volte più frequente nei soggetti del primo gruppo (33,8% vs 4,7%;  $p=0,000$ ). Alla regressione logistica, il DE si è

rivelato un marker predittivo più efficiente di CAD silente rispetto al fumo, la presenza di microalbuminuria, i livelli di colesterolo HDL e LDL e il polimorfismo dell'apolipoproteina(a), con un odds ratio di 14,8.

Gli autori sottolineano conseguentemente l'importanza di escludere, al momento della prescrizione di una terapia farmacologica per un DE, la presenza di una CAD silente, soprattutto nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi.

*Circulation*. 2004;110(1):22-26.

### Complicanze andrologiche nel diabete

27 aprile 2007 - Come è stato più volte sottolineato, quelle andrologiche sono le complicanze diabetiche maggiormente trascurate nella pratica clinica, e due studi di recente pubblicazione ne sottolineano il concetto.

Il primo (1) è un'analisi trasversale dei dati relativi a 2126 maschi adulti partecipanti al NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2001-2002, volta a valutare la prevalenza di deficit erettile (DE) e i fattori di rischio di tale disturbo presso la popolazione adulta statunitense non istituzionalizzata. La Dott.ssa Elizabeth Selvin e coll. (Baltimora, Maryland; USA) hanno elaborato le risposte a un questionario condotto per via informatica, rilevando una prevalenza complessiva di DE del 18,4% tra gli uomini di età  $\geq 20$  anni (IC 95% 16,2-20,7), con un'elevata correlazione con l'età e la presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolari. Prendendo in considerazione la sola popolazione diabetica, la prevalenza di DE raggiungeva il 51,3% (IC 95% 41,9-60,7); all'analisi multivariata, la presenza di DE si confermava associata in maniera indipendente alla malattia diabetica, oltre che a un ridotto livello di attività fisica e a un basso grado d'istruzione.

Nel secondo studio, il Dott. Landon Trost e coll. (New Orleans, Louisiana; USA) (2) hanno preso in esame le differenze di espressione della malattia di La Peyronie (Induratio Penis Plastica, IPP) nei maschi affetti da diabete (59 soggetti, gruppo 1) o con normale metabolismo glucidico (109, gruppo 2). I pazienti del gruppo 1, significativamente più anziani di quelli del secondo gruppo, presentavano un grado medio di deformità peniena (valutato sec. la classificazione di Kelâmi) significativamente maggiore rispetto a quelli del gruppo 2 (27,1% vs. 5,5%), con una maggiore frequenza (39,7% vs. 25,5%) di curvature severe ( $>60\%$ ).

Anche la prevalenza di DE era nettamente più alta nel gruppo dei soggetti con IPP diabetici (81% vs. 47%), e i parametri di flusso ematico in erezione (valutati mediante ultrasonografia Doppler) erano significativamente più compromessi.

L'analisi dei dati mostra come la presenza di diabete mellito correli con forme più gravi di malattia di La Peyronie. Un motivo in più per indagare nell'ambito della sfera andrologica di tutti i soggetti diabetici.

1) *Am J Med*. 2007;120(2):151-157.

2) *BJU International* 99(2), 383-386.

### Trionfo degli inibitori della PDE-5 nel trattamento farmacologico del deficit erettile

21 dicembre 2009 - Nel trattamento del deficit erettile, la terapia di elezione è attualmente rappresentata dagli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE-5); la valutazione della funzionalità gonadica e l'eventuale trattamento ormonale hanno un'utilità più incerta, e restano a discrezione del Curante. Per quante

perplessità possano generare tali affermazioni, provengono da due autorevoli studi pubblicati di recente sullo stesso numero degli *Annals of Internal Medicine*.

Nel primo studio (1), una revisione sistematica e metanalisi della letteratura esistente, il Dott. Alexander Tsertsvadze (Ottawa, Canada) e coll. hanno condotto una ricerca sui principali archivi elettronici (Medline, Embase, Cochrane, Psycinfo, AMED e Scopus) degli articoli in lingua inglese dedicati all'efficacia e alla sicurezza degli inibitori della PDE-5 e dei trattamenti ormonali nel deficit erettile, analizzando sia gli studi randomizzati e controllati (RCT) sia quelli osservazionali. Soprattutto nei trial a breve termine ( $\leq 12$  settimane), l'impiego degli inibitori della PDE-5 è risultato più efficace del placebo nel migliorare l'ottenimento dell'erezione (range: dal 67 all'89% vs. dal 27 al 35%) e le percentuali di successo dei rapporti sessuali (69,0 vs. 35,0%). Per contro, tale trattamento è risultato associato a una maggiore incidenza di reazioni avverse, senza differenze significative tra sildenafil, vardenafil e tadalafil. I 15 RCT dedicati al trattamento ormonale del deficit erettile, perlopiù di bassa qualità metodologica, non hanno fornito evidenze conclusive sull'efficacia di tale approccio; questi studi non hanno neppure permesso di accertare una maggiore prevalenza di ipogonadismo tra i soggetti affetti da deficit erettile, rispetto a quelli che non lamentano tale disturbo.

Il secondo articolo (2), che ha utilizzato una strategia di ricerca del tutto sovrapponibile, è presentato come una vera e propria linea-guida pratica dell'American College of Physicians (ACP) sulle evidenze disponibili relative allo stesso argomento, e fornisce 3 raccomandazioni principali. Nella prima (classificata come solida, con evidenze di qualità elevata), viene ribadito il trattamento di elezione con gli inibitori della PDE-5 per i soggetti affetti da deficit erettile, in assenza di controindicazioni verso tale classe di farmaci. La seconda raccomandazione (debole, con qualità di basso livello) è quella di basare la scelta della specifica molecola (sildenafil, vardenafil, tadalafil, mirodenafil o udenafil) sulle preferenze individuali del paziente, tenendo presenti la comodità d'impiego, i costi e il profilo delle reazioni avverse. Nella terza (evidenze insufficienti per stabilire il rapporto tra rischi e benefici), l'ACP si dichiara non in grado di fornire raccomandazioni a favore o contro l'esecuzione di routine di indagini ormonali, o di ricorrere al trattamento con androgeni, nella gestione dei soggetti affetti da deficit erettile.

- 1) *Ann Intern Med* 2009;151(9):639-649.
- 2) *Ann Intern Med* 2009;151(9):650-661 31/1/2011.

## Correlati andrologici nel diabete di tipo 2 e nelle patologie cardiovascolari

25 marzo 2011 – Qual è la relazione tra rischio cardiovascolare e livelli circolanti di androgeni, negli anziani di sesso maschile? Le indagini epidemiologiche forniscono dati contrastanti; precedenti studi di popolazione non avevano mostrato una relazione tra livelli di testosterone e mortalità cardiovascolare, e i dati del Massachusetts Male Aging Study avevano addirittura suggerito come bassi livelli di testosterone libero si associassero a una riduzione del 55% del rischio di cardiopatia ischemica (1). Dati più recenti, invece, sembrano indicare un'associazione tra bassi livelli di testosterone e aumentata mortalità cardiovascolare sia nella popolazione generale sia nei soggetti con disfunzione erettile (2-3).

Altrettanto complicata è l'interpretazione degli studi che hanno valutato gli effetti della terapia androgenica sostitutiva sul rischio cardiovascolare, in maschi affetti da ipogonadismo. Lo studio TOM (Testosterone in Older Men with

Mobility Limitations), in doppio cieco e controllato verso placebo, è stato interrotto precocemente per un eccesso di eventi cardiovascolari nel gruppo in trattamento attivo. Il trial è stato criticato per la dose androgenica elevata (100 mg/die di testosterone gel all'1%) utilizzata in soggetti anziani (età media: 74 anni) con comorbilità importanti, così come per il limitato numero complessivo di eventi (4). Altri studi d'intervento e metanalisi sulla terapia androgenica sostitutiva non hanno invece accertato un eccesso di rischio cardiovascolare legato alla terapia con testosterone (5), anche se pare prudente mantenere livelli plasmatici di testosterone nella parte bassa del range fisiologico.

Di recente, è stata pubblicata sulla rivista *Andrologia* una review sulla relazione tra patologie cardiovascolari, diabete di tipo 2, sindrome metabolica e problemi sessuali nell'anziano di sesso maschile: condizioni un tempo considerate nettamente indipendenti e ora indagate per le loro interrelazioni (6). Secondo il Dott. Aksam A. Yassin e coll. (Amburgo, Germania), il deficit erettile sarebbe espressione di una disfunzione endoteliale alla base anche di un'adeguata perfusione tissutale e di eventi cardiovascolari. Secondo gli autori, è importante includere la determinazione dei livelli di testosterone non solamente negli uomini che riferiscono problemi di erezione, ma anche nella valutazione cardiovascolare complessiva, specie in presenza di diabete.

- 1) *Arch Intern Med* 2007;167(12):1252-1260.
- 2) *Eur Heart J* 2010;31(12):1494-1501.
- 3) *J Sex Med* 2010;7(4 Pt 1):1557-1564.
- 4) *N Engl J Med* 2010;363(19):1865.
- 5) *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2560-2575.
- 6) *Andrologia*. 2011;43(1):1-8.

## Personalizzazione della terapia: AMD, IDF, anziano fragile

### Un'analisi longitudinale sull'evoluzione clinica nei pazienti diabetici anziani

17 settembre 2007 – Spesso gli studi pubblicati in letteratura riguardano in prevalenza soggetti adulti, trascurando la popolazione anziana; sebbene l'invecchiamento rappresenti un fattore di rischio per l'insorgenza del diabete e la progressione delle sue complicanze, esistono pochi dati espressamente riguardanti l'impatto della malattia diabetica in questa fascia d'età.

Uno studio pubblicato di recente sugli *Archives of Internal Medicine* ha valutato, con un'analisi longitudinale (dal gennaio 1991 al dicembre 2004), i tassi di morbilità e mortalità in un campione rappresentativo di soggetti statunitensi anziani (età media: 74,5 anni; M=41%) con una diagnosi recente di diabete di tipo 2 (n=33.772), confrontandoli con quelli di un gruppo di controllo (n=25.563).

Gli autori (Dott.ssa M. Angelyn Betel; Durham, North Carolina; USA) hanno rilevato, nel gruppo diabetico, un eccesso di mortalità pari al 9,2% entro 11 anni, rispetto ai soggetti di controllo. Al termine del periodo di follow-up, inoltre, il 91,8% del gruppo affetto da diabete aveva sviluppato complicanze micro- e macrovascolari, rispetto al 72,0% della popolazione di controllo; in particolare, la presenza di diabete si associava a un aumento del rischio di complicanze vascolari a carico degli arti inferiori (specie di quelle richiedenti procedure chirurgiche) e di sviluppare uno scompenso cardiaco congestizio (57,6% versus 34,1%).

Secondo le conclusioni degli autori, gli anziani con una diagnosi recente di diabete avrebbero un rischio di complicanze generali (e vascolari, in particolare) a 10 anni decisamente più elevato, rispetto a soggetti di pari età non diabetici, con ovvie ricadute in termini assistenziali ed economici sul sistema sanitario.

Arch Intern Med. 2007;167(9):921-927.

## Deterioramento cognitivo e ipoglicemie severe nel paziente affetto da diabete tipo 2: causa o effetto?

(Roberta Manti)

13 luglio 2012 –Il deterioramento cognitivo, condizione frequentemente associata al diabete, può esporre al rischio di effetti avversi correlati alla difficoltà di autogestione della malattia, quali l'ipoglicemia severa. L'analisi di questo tipo di correlazione, non del tutto chiarita dalla letteratura, risulta di notevole importanza considerando la possibilità di redigere linee guida specifiche per la cura del diabete nelle persone con deficit cognitivo; in tale ottica lo studio ACCORD-MIND (Memory IN Diabetes), in cui sono state valutate le capacità cognitive di un sottogruppo di partecipanti allo studio ACCORD, rappresenta una opportunità unica poiché fornisce dati sulla correlazione tra funzioni cognitive del paziente diabetico e rischio di ipoglicemia severa nei due gruppi di trattamento dell'ACCORD (standard vs. intensivo) (1).

Nell'ACCORD-MIND sono stati valutati 2956 soggetti (degli oltre 10.000 arruolati nell'ACCORD) di età superiore ai 55 anni, sottoposti, al momento dell'arruolamento e successivamente a 20 mesi, a quattro test cognitivi: DSST (Digit Symbol Substitution Test), RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test), MMSE (Mini Mental Status Examination) e test di Stroop. Outcome dello studio erano l'incidenza di ipoglicemie severe con necessità di assistenza medica (HMA, hypoglycemia requiring medical assistance) e l'incidenza di ipoglicemie con necessità di qualsiasi tipo di assistenza (HAA, hypoglycemia requiring any assistance).

In totale, durante un follow-up medio di 3,25 anni, 160 pazienti hanno manifestato una o più HMA e 238 soggetti almeno una HAA. L'incidenza di HMA e HAA è risultata correlata alla valutazione del DSST al basale, con un rischio aumentato del 13% di HMA (IC 95% 8-18) e dell'11% di HAA (IC 95% 7-15) per punteggi del test inferiori di 5 punti. In accordo con tali risultati, anche punteggi ridotti degli altri test cognitivi eseguiti all'arruolamento sono risultati predittivi di episodi di ipoglicemia severa. Inoltre, il peggioramento delle performance cognitive sulla base della risposta ai test eseguiti dopo 20 mesi dal basale è risultato associato ad un aumentato rischio successivo di ipoglicemia severa, soprattutto nei pazienti con bassi punteggi già al basale. La randomizzazione verso un trattamento intensivo per il controllo glicemico, rispetto al trattamento standard, non ha influenzato il rapporto tra funzioni cognitive e rischio di gravi ipoglicemie.

I risultati di questo studio sono particolarmente interessanti poiché integrano la letteratura disponibile a riguardo, in cui il deterioramento cognitivo è considerato soprattutto una conseguenza dell'ipoglicemia nel paziente diabetico (2). L'ACCORD MIND, infatti, dimostra che basse performance cognitive possono in realtà essere causa di ipoglicemie severe; è pertanto necessario che i pazienti siano valutati in modo globale sia alla diagnosi sia successivamente, con particolare riferimento all'aspetto cognitivo, per predisporre modalità di trattamento ed obiettivi differenziati, e ridurre il rischio di ipoglicemie se-

vere, che nel paziente diabetico sono ancora un evento troppo frequente (0,4%-1,5% pazienti all'anno).

- 1) Diabetes Care 2012;35(4):787-793. Epub 2012 Feb 28.
- 2) Endocr Rev 2008;29(4):494-511. Epub 2008 Apr 24.

## Position statement ADA-EASD 2012: risposta alle critiche di AMD e AACE-ACE

10 dicembre 2012 – Pochi mesi fa, l'American Diabetes Association (ADA) e la European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno emanato un position statement congiunto di aggiornamento sulla gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 (1). Al documento, presentato come un cambiamento paradigmatico nel modo di concepire l'assistenza diabetologica (enfaticizzando la personalizzazione delle scelte terapeutiche), avevamo dedicato una newsletter sulle pagine di questo sito (2).

Il nuovo position statement ADA-EASD costituisce certamente un notevole passo avanti rispetto a quello precedente, affrontando alcune delle critiche mosse in precedenza e prendendo atto che esistono molte altre opzioni terapeutiche che non le sole sulfoniluree e l'insulina basale, quando il trattamento con la sola metformina non raggiunge l'obiettivo di tenere i pazienti a target.

Secondo il parere del "Gruppo di Lavoro per la Terapia Personalizzata nel diabete di tipo 2" di AMD, tuttavia, il documento sembra fallire il suo scopo ricadendo in una lunga e dettagliata elencazione delle possibili scelte terapeutiche. Le nuove raccomandazioni, definite dagli autori meno prescrittive e non "così algoritmiche" come le precedenti, lasciano in effetti al medico la scelta della terapia più opportuna per il paziente che di volta in volta si trova a gestire. Nel position statement ADA-EASD 2012, inoltre, resta in gran parte sottovalutata l'importanza del controllo dell'iperglicemia post-prandiale, elemento contributivo nel raggiungere gli obiettivi di compenso desiderato dell'HbA1c e possibile fattore predittivo indipendente della patologia cardiovascolare.

L'International Diabetes Federation (IDF) ha recentemente emanato un aggiornamento delle proprie linee-guida sulla gestione dell'iperglicemia postprandiale nel diabete, a testimoniare l'importanza attribuita a tale aspetto. Anche l'automonitoraggio glicemico (SMBG, self-monitoring of blood glucose), considerato attualmente il metodo più pratico ed efficace per il monitoraggio della glicemia post-prandiale, viene del tutto trascurato nel position statement ADA-EASD, fino all'introduzione in terapia dell'insulina.

Rispetto al position statement ADA-EASD, l'Algoritmo per la terapia personalizzata proposto da AMD si differenzia sostanzialmente offrendo suggerimenti più dettagliati e vicini al processo decisionale quotidiano che ogni medico mette in atto in presenza di ogni singolo particolare individuo. Inoltre, l'algoritmo AMD è disponibile in una versione web a finestre (disponibile sia in italiano sia in inglese), che ne permette da un lato il facile e veloce utilizzo, dall'altro un tempestivo aggiornamento delle raccomandazioni sulla base delle nuove evidenze di volta in volta reperibili, garantendo a tutti gli operatori sanitari l'ultima versione disponibile direttamente sul computer della loro scrivania. Queste critiche sono state espresse attraverso una lettera, pubblicata su Diabetologia nel luglio scorso (3).

Anche l'American Association of Clinical Endocrinologists-American College of Endocrinology (AACE/ACE), seppur riscontrando nel nuovo position statement ADA-EASD elementi di progresso rispetto al documento precedente (e di avvicinamento all'algoritmo AACE/ACE del 2009), ha avanzato alcune critiche. Anche queste sono state pubblicate su Diabetologia (4).



Innanzitutto, non viene fatta alcuna distinzione tra analoghi insulinici e insulina umana o NPH, tranne sottolineare i minori costi di queste ultime. Inoltre, viene criticato di aver mantenuto sulfoniluree e glitazoni sullo stesso piano di altre scelte terapeutiche più nuove, gravate da minori effetti collaterali.

Sul numero di ottobre della rivista viene pubblicata la risposta dei Dott. David R. Matthews e Silvio E. Inzucchi alle lettere di AMD e AACE/ACE (5). Per quanto riguarda l'obiezione di un'eccessiva indeterminazione delle raccomandazioni, avanzata sia da AMD sia da AACE/ACE, i delegati ADA-EASD rispondono che il loro position statement non è, né intende essere, un algoritmo, è che il fatto di non accordare preferenze assolute alle varie opzioni terapeutiche, nelle diverse situazioni, discende dalla varietà di contesti clinici, dall'eterogeneità di risposta, dalle disparità di risorse economiche e dalla complessità degli ambiti sociali e culturali nei quali si può operare; il medico di medicina generale – secondo gli autori – è nella posizione migliore per applicare in maniera personalizzata le differenti strategie terapeutiche. Non senza polemica, viene affermato che, dal loro punto di vista, l'essersi avvicinati all'algoritmo AACE/ACE non rende automaticamente migliore il position statement ADA-EASD. Relativamente al problema dei costi, viene sottolineato come in alcuni paesi sia possibile finanziare 16,7 anni di trattamento con una sulfonilurea al prezzo di un mese di terapia con un agonista del GLP-1, e che in certi contesti gli aspetti economici possono fare la differenza tra nessun trattamento e un trattamento di qualche tipo.

Rispondendo alle proposte e alle critiche mosse da AMD, i Dott. Matthews e Inzucchi riconoscono che le soluzioni informatiche possono risultare particolarmente efficaci per analizzare soluzioni complesse e guidare le scelte del medico. Per quanto riguarda l'importanza dell'iperglicemia postprandiale, viene enfatizzata la mancanza di certezze in merito a un'associazione causale tra questa e le complicanze di malattia; in attesa di evidenze più forti, non condividono pertanto la rilevanza fondamentale di affrontare tale aspetto. Di conseguenza, pur ammettendo la potenziale efficacia dell'SMBG, viene nuovamente sottolineato l'aspetto dei costi, che rende imperativo sfruttare al meglio le informazioni desumibili da tale ausilio per le scelte terapeutiche o di stile di vita, mentre molte volte l'automonitoraggio viene effettuato senza un outcome chiaramente giustificabile. L'algoritmo AMD, peraltro, si basa sull'impiego delle informazioni ricavabili da un uso razionale dell'SMBG domiciliare strutturato. La lettera si chiude con un invito a non far discendere le proprie opinioni da entusiasmi di parte o da "fondamentalismi statistici", assistendo i nostri pazienti con perizia, abilità e saggezza, ma soprattutto in maniera personalizzata; almeno questa, una filosofia sulla quale c'è sempre maggiore consenso.

- 1) Diabetologia. 2012;55(6):1577-1596. Epub 2012 Apr 20.
- 2) Newsletter del 18 maggio 2012.
- 3) Diabetologia 2012;55(10):2853-2855. Epub 2012 Jul 17.
- 4) Diabetologia 2012;55(10):2850-2852. Epub 2012 Jul 18.
- 5) Diabetologia 2012;55(10):2856-2857. Epub 2012 Aug 2.

## Luci e ombre dei nuovi farmaci – lo studio ORIGIN

### Studio ORIGIN: dati di sicurezza sulla terapia con insulina glargine

(Roberta Manti)

24 settembre 2012 - Sono stati recentemente pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati dello

studio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), un vasto trial condotto su oltre 12.000 pazienti a rischio cardiovascolare affetti da IFG (impaired fasting glucose), IGT (impaired glucose tolerance) o diabete di tipo 2.

Lo studio, condotto utilizzando un disegno fattoriale 2 x 2, ha valutato l'effetto di 2 variabili (insulina glargine e acidi grassi omega-3) sull'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti arruolati; in particolare i partecipanti allo studio sono stati randomizzati alla terapia con insulina glargine (n = 6264) con ottimizzazione della dose fino a ottenere una glicemia a digiuno  $\leq 95$  mg% oppure alla terapia standard (n = 6273), mentre l'altro braccio dello studio ha confrontato la terapia con omega-3 rispetto al placebo. Outcome primari dello studio erano la valutazione del rischio d'infarto non fatale, ictus non fatale o morte da causa cardiovascolare, procedure di rivascolarizzazione o ospedalizzazione da scompenso cardiaco; outcome secondari: incidenza di diabete, complicanze microvascolari, incidenza di ipoglicemie, valutazione del peso corporeo, rischio tumorale.

Il follow-up medio dello studio è stato di 6,2 anni; per quanto riguarda il confronto relativo alla terapia antidiabetica, durante il periodo di osservazione l'incidenza di eventi cardiovascolari è risultata sostanzialmente sovrapponibile nel gruppo trattato con glargine rispetto al gruppo in terapia standard (rispettivamente 2,94 e 2,85 per 100 persone-anno); sostanzialmente sovrapponibile è risultata anche l'incidenza di eventi microvascolari, mentre lo studio ha dimostrato, nei pazienti trattati con glargine rispetto alla terapia standard, una riduzione del rischio di sviluppare diabete di tipo 2, ma con un incremento del peso e delle ipoglicemie. Non è stata invece osservata un'associazione significativa tra glargine e rischio tumorale (hazard ratio: 1; IC 95%: 0,88-1,13; p = 0,97).

I risultati dello studio ORIGIN sono confortanti in termini di valutazione della sicurezza della terapia con insulina glargine, soprattutto in considerazione delle dimensioni e della durata di follow-up del trial. L'evidenza che la terapia insulinica non aumenti il rischio cardiovascolare del paziente diabetico e che glargine non si associ a rischio tumorale rassicura sull'utilizzo di tale terapia già nelle fasi precoci di malattia.

N Engl J Med 2012;367:319-328.

## Quale target della pressione arteriosa nei pazienti con diabete ed ipertensione

### Iipertensione e diabete: nuove indicazioni dall'American Society of Hypertension

26 gennaio 2009 – L'American Society of Hypertension (ASH) ha emanato un documento di aggiornamento delle proprie posizioni circa il trattamento dell'ipertensione nei soggetti affetti da diabete, pubblicandolo sul Journal of Clinical Hypertension.

Tale documento, che aveva lo scopo di incorporare le nuove evidenze sull'argomento emerse successivamente alla pubblicazione del JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure), nel 2003, sottolinea l'importanza di un trattamento precoce e aggressivo, che privilegi le associazioni terapeutiche e non trascuri l'approccio alla riduzione del rischio cardiovascolare globale.

Tra le novità più significative, la prudenza nell'impiego dei diuretici e dei beta-bloccanti, in grado non solo di peggiorare il compenso glicemico nei pazienti diabetici, ma anche di favorire l'insorgenza stessa di diabete nei soggetti con IFG (impaired fasting glucose, alterata glicemia a digiuno). Sono pertanto da privilegiare gli antagonisti del sistema renina-angiotensina, come farmaci di prima linea, eventualmente da associare a un calcioantagonista o a un diuretico tiazidico qualora la pressione arteriosa superi di 20/10 mmHg l'obiettivo raccomandato. Le modificazioni terapeutiche andrebbero valutate a distanza di 23 settimane (invece che 48), inviando il paziente a consulenza specialistica in caso d'insuccesso.

Gli autori (Dott. George Bakris e coll.; Chicago, Illinois; USA) enfatizzano il ruolo della modificazione dello stile di vita, perseguendo un compenso metabolico ottimale con l'aggiunta di statine ed eventualmente anche di altri farmaci ipolipemizzanti, e associando dosi comprese tra 75 e 162mg/die di aspirina. Vengono proposti i seguenti obiettivi:

compenso pressorio	Target
PAO	<130/80mmHg
compenso glicemico	
HbA1c	<7%
Glicemia pre-prandiale	70-130mg/dl
compenso lipidico	
LDL-colesterolo	<70mg/dl
Trigliceridi	<150mg/dl
HDL-colesterolo	>40-45mg/dl (M-F)

J Clin Hypertens 2008; 10(9): 707-713.

## Strategia intensiva di trattamento antipertensivo nei diabetici ad alto rischio cardiovascolare: ACCORD BP

10 maggio 2010 – Lo studio ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Blood Pressure Trial), randomizzato e controllato con placebo per gruppi paralleli, aveva lo scopo di confrontare l'efficacia di due strategie di trattamento antipertensivo, caratterizzate da differente aggressività (pressione arteriosa sistolica [PAS] target < 120 o 140 mmHg), nel prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2.

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 55 e 79 anni in presenza di patologia cardiovascolare subclinica o di due ulteriori fattori di rischio cardiovascolari. I risultati, relativi a un follow-up medio di 4,7 anni, sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine (1), e presentati contemporaneamente al congresso annuale dell'American College of Cardiology (2).

La strategia aggressiva (numero medio di farmaci antipertensivi utilizzati: 3,4) ha consentito il raggiungimento di valori medi di PAS, a un anno, pari a 119 mmHg, vs. 134 mmHg con il trattamento standard (in media 2,1 antipertensivi). 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; 1,9 vs. 2,1% l'anno, con  $p = 0,20$ ). Anche la mortalità complessiva non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi (1,1 vs. 1,3%;  $p = 0,55$ ), mentre la strategia

aggressiva ha fatto registrare un'incidenza più alta di eventi avversi gravi (3,3 vs. 1,3%;  $p < 0,001$ ).

A differenza di quanto rilevato in altri studi (quali lo UKPDS e l'HOT), una strategia antipertensiva intensiva con un target di pressione sistolica < 120 mmHg non si è dimostrata superiore rispetto a una più conservativa (< 140 mmHg) in pazienti affetti da diabete di tipo 2 a elevato rischio cardiovascolare, se non per una lieve riduzione dell'incidenza di ictus (dallo 0,53 allo 0,32%;  $p = 0,01$ ). I risultati lasciano aperta la discussione su quale sia il target pressorio ottimale per i soggetti diabetici ipertesi ad alto rischio cardiovascolare, ma il basso numero di eventi registrati con le due strategie testimonia la bontà dei risultati ottenibili con le terapie attuali.

1) N Engl J Med 2010 Mar 14.

2) American College of Cardiology, Atlanta (Georgia - USA) 14-16 marzo 2010.

## Come si valuta la funzione renale?

### Scarsa utilità predittiva della filtrazione glomerulare stimata nel diabete di tipo 2: ulteriori risultati dal Casale Monferrato study

13 luglio 2007 – I soggetti affetti da nefropatia cronica presentano un rischio cardiovascolare aumentato (rispetto alla popolazione con una funzionalità renale normale), anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio tradizionali.

Un gruppo di ricercatori piemontesi (Prof.ssa Graziella Bruno e coll., Torino) (1) hanno voluto valutare, nell'ambito della popolazione del Casale Monferrato Study, se il calcolo del tasso di filtrazione glomerulare (eGFR, estimated glomerular filtration rate) fornisca informazioni predittive della mortalità anche nei soggetti affetti da diabete di tipo 2, oltre che nella popolazione generale.

A questo scopo, gli autori hanno calcolato la funzionalità renale dei 1538 soggetti dello studio (mediana di età: 68,9 anni) per mezzo dell'equazione abbreviata dello studio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)(2), analizzando la relazione con la mortalità cardiovascolare e con quella per tutte le cause a 11 anni (indipendentemente dal tasso di escrezione dell'albumina [AER] e dagli altri fattori di rischio cardiovascolare). La prevalenza di nefropatia cronica all'arruolamento (eGFR < 60 ml min<sup>-1</sup> 1,73 m<sup>-2</sup>), in questa popolazione, è risultata del 34,3% (IC 95% 33,0-36,8), registrandosi 670 decessi nell'ambito dei 10.708 anni-persona di osservazione. Dopo aggiustamento per l'AER e gli altri fattori cardiovascolari, il rischio di mortalità per tutte le cause è risultato aumentato del 23% (IC 95% 1,03-1,47), e quello per cause cardiovascolari del 18% (IC 95% 0,92-1,52).

Analizzando il dato in base alla riduzione del livello di eGFR, gli autori hanno osservato come gran parte del rischio riguardasse i pazienti con una diminuzione più marcata della funzionalità renale (eGFR compresa tra 15 e 29 ml min<sup>-1</sup> 1,73 m<sup>-2</sup>), mentre non era evidenziabile alcun incremento del rischio per valori di eGFR compresi tra 30 e 59 ml min<sup>-1</sup> 1,73 m<sup>-2</sup>. Dopo stratificazione per i livelli di AER, la riduzione della funzionalità renale si associava a un significativo incremento del rischio solamente nei pazienti che presentavano macroalbuminuria; proprio quest'ultimo parametro, nella popolazione diabetica di tipo 2, sarebbe il più importante fattore predittivo della mortalità. In questo senso, il calcolo della filtrazione glomerulare, nei soggetti normoalbuminurici, non fornirebbe informazioni aggiuntive rispetto all'AER.

Gli autori segnalano, peraltro, come l'equazione utilizzata nell'analisi non sia stata validata nei soggetti ultrasettantenni (ben rappresentati nel Casale Monferrato Study), e come la GFR mantenga comunque un'utilità clinica di rilievo nelle scelte terapeutiche relative a ciascun paziente.

- 1) Diabetologia 2007; 50(5): 941-948.
- 2) eGFR =  $186 \times (\text{creatininemia in mg/dl})^{-1,154} \times \text{età}^{-0,203}$  ( $\times 0,742$  nei soggetti di sesso femminile).

## Consensus AMD-SICVE-SID-SIRM: trattamento arteriopatia periferica nel diabetico

### Terapia associata anticoagulante e antiaggregante nell'arteriopatia periferica: lo studio WAVE

23 novembre 2007 – Rispetto alla popolazione di controllo, i soggetti affetti da arteriopatia periferica aterosclerotica hanno un rischio triplicato di infarto miocardico (IMA), ictus e mortalità cardiovascolare.

Considerato che autorevoli associazioni di categoria quali l'American Heart Association (AHA) e l'American College of Cardiology (ACC) prendono in considerazione la terapia di associazione anticoagulante orale e antiaggregante con aspirina nella prevenzione secondaria dei pazienti infartuati, il gruppo di studio del Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) Trial Investigators ha voluto valutare l'efficacia degli anticoagulanti orali (da soli o in associazione con antiaggreganti) nell'arteriopatia periferica.

A tale scopo, la Dott.ssa Sonia Anand (Hamilton, Ontario; Canada) (1) e coll. hanno randomizzato 2161 pazienti arteriopatici tra una terapia antiaggregante standard e una terapia di associazione con anticoagulanti orali, con un target di INR compreso tra 2,0 e 3,0; il follow-up medio dello studio è stato di 35 mesi. La differenza tra i due gruppi, in termini di incidenza di ictus, IMA e di mortalità cardiovascolare, non è risultata statisticamente significativa (12,2% nel gruppo in terapia di associazione rispetto al 13,3% di quello in terapia antiaggregante standard; RR 0,92; IC 95% 0,73-1,16;  $p=0,48$ ). In compenso, l'aggiunta del warfarin ha aumentato in maniera significativa l'incidenza di episodi emorragici gravi (4,0% nel gruppo in terapia di associazione vs. 1,2% in quello di controllo; RR 3,41; IC 95% 1,84-6,35;  $p<0,001$ ).

Nell'editoriale di commento all'articolo, il Dott. Emile R. Mohler III (Philadelphia, Pennsylvania; USA) (2) ricorda come già altri studi (quale il Department of Veterans Affairs Cooperative Study) avessero registrato l'elevata incidenza di gravi effetti collaterali, a limitare l'indicazione alla terapia antiaggregante/anticoagulante.

Nello studio WAVE, inoltre, l'incidenza di emorragie è stata elevata nonostante il trial avesse escluso dall'arruolamento i pazienti più a rischio di tali eventi. Per quanto riguarda l'arteriopatia periferica, restano quindi valide le indicazioni dell'AHA e dell'ACC alla terapia antiaggregante semplice,

condotta a lungo termine, per la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

- 1) N Engl J Med. 2007;357(3):217-227.
- 2) N Engl J Med. 2007;357(3):293-296.

### Analisi costo-efficacia delle terapie con vasodilatatori nell'arteriopatia periferica

27 febbraio 2012 – La rivista Health Technology Assessment, giornale di riferimento del National Institute for Health britannico per le tecnologie sanitarie, ha recentemente dedicato un'ampia revisione sistematica al trattamento della claudicatio intermittens (CI) nei soggetti affetti da arteriopatia periferica, firmata dal Dott. H. Squires (Sheffield, Regno Unito) e coll. Il documento effettua un confronto di efficacia (corredato da un'analisi economica) dei vasodilatatori cilostazolo, naftidrofurile ossalato, pentossifillina e inositolo nicotinato. L'arteriopatia periferica colpisce il 4,5% della popolazione d'età compresa tra 55 e 74 anni, oltremanica, e riconosce come sintomo principale la CI, caratterizzata da dolore nella deambulazione (dopo distanze variabili a seconda della severità del problema) attenuato dal riposo. Come outcome di efficacia sono stati analizzati la massima distanza di marcia percorribile (MWD, maximal walking distance), il tragitto effettuabile in assenza di dolore (PFWD, pain-free walking distance), l'indice caviglia-braccio (ABI, ankle-brachial pressure index), gli eventi cardiovascolari, la mortalità, le reazioni avverse e la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL, health-related quality of life). Per la valutazione del rapporto costo-efficacia degli interventi, dal punto di vista del sistema sanitario, è stato utilizzato un modello di Markov.

I criteri d'inclusione per la revisione dell'efficacia clinica sono risultati soddisfatti da 26 trial randomizzati e controllati, identificati attraverso la consultazione delle banche dati abituali (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library database, ecc.). Cilostazolo e naftidrofurile ossalato hanno mostrato di migliorare in maniera significativa gli outcome relativi alla distanza di marcia, rispetto al placebo. L'inositolo nicotinato è stato escluso dalla valutazione di tali parametri per la mancanza di dati di efficacia a 24 mesi, anche se la valutazione per intervalli più brevi non è risultata indicativa di un effetto significativo. Le reazioni avverse (prevalentemente cefalea e disturbi gastrointestinali) sono risultate poco frequenti per tutti i farmaci valutati, mentre gli eventi avversi gravi non sono stati più frequenti nei bracci di trattamento vasoattivo, per il periodo di follow-up esaminato. L'analisi relativa alla HRQoL è stata limitata dalla scarsità di dati in proposito, mentre quella relativa al rapporto costo-efficacia ha mostrato la netta superiorità del naftidrofurile ossalato su cilostazolo e pentossifillina, con un costo di 6070 sterline per anno di vita guadagnato. Anche per l'inositolo nicotinato gli autori hanno potuto disporre di scarsi dati di letteratura, ai fini delle analisi pre-pianificate. Viene auspicata la conduzione di un trial di confronto tra cilostazolo, naftidrofurile ossalato e placebo di durata superiore a 24 settimane, così come di ulteriori confronti con gli interventi di rivascolarizzazione e i programmi supervisionati di esercizi.

Health Technol Assess 2011;15(40):1-21.