

Le news di questo numero

tratte dal sito AMD 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, 2014;17:121-124



Diabete e tumori

Aumentata mortalità post-operatoria nei pazienti oncologici diabetici

9 luglio 2010 – L'incidenza di molte neoplasie è aumentata tra i soggetti diabetici, ed è stato calcolato che una percentuale compresa tra il 10 e il 20% dei pazienti oncologici di nuova diagnosi sia affetta da diabete di tipo 2. Questi individui presentano un rischio di mortalità operatoria superiore del 51% rispetto a quelli con normale metabolismo del glucosio (dopo correzione per età, sesso e comorbidità), secondo quanto riportato dalla Dott.ssa Bethany B. Barone e coll. (Baltimora, Maryland; USA) sul numero di aprile di Diabetes Care.

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica e una metanalisi degli studi che hanno valutato la mortalità post-operatoria a breve termine (intraospedaliera o entro 30 giorni dalla dimissione) nei pazienti oncologici, identificando una ventina di studi prospettici per i quali risultavano soddisfatti i criteri qualitativi prespecificati, relativi a una mediana di 427 pazienti ciascuno. Un diabete pre-esistente è risultato associato a una probabilità aumentata di mortalità post-operatoria per tutti i tipi di neoplasie (OR 1,85; IC 95% da 1,40 a 2,45), con valori più elevati per le neoplasie del sistema gastrointestinale (colon, pancreas, fegato e tratto gastroesofageo).

Secondo le conclusioni degli autori, la gestione del diabete prima, durante e dopo l'intervento è d'importanza cruciale anche nei pazienti oncologici, probabilmente attraverso la modulazione del rischio di sepsi e infezioni e quello di mortalità cardiovascolare. Tra i limiti dello studio, occorre considerare l'eterogeneità delle popolazioni di soggetti esaminate, i possibili fattori confondenti e la mancanza di un confronto di sopravvivenza tra pazienti oncologici sottoposti a intervento o meno, giacché la presenza di diabete potrebbe influenzare le decisioni terapeutiche e spingere i curanti a orientarsi verso scelte non chirurgiche.

Diabetes Care 2010;33:931-939.

Complicanze endocrino-metaboliche dei nuovi trattamenti antitumorali

10 maggio 2013 – Le terapie a bersaglio molecolare con inibitori tirosinici sono divenute, negli ultimi anni, dei capisaldi nel trattamento di varie forme tumorali, solide o ematologi-

che. Le tirosin-kinasi catalizzano la fosforilazione di specifici residui tirosinici che fungono da importanti regolatori nelle vie cellulari di segnale che controllano la proliferazione, la differenziazione e l'apoptosi, ma anche l'angiogenesi, l'invasività vascolare e la diffusione metastatica; altre serina/treonina-kinasi (come BRAF e MAPK) stanno rapidamente emergendo quali target per il trattamento delle neoplasie tiroidee e dei melanomi, attraverso inibitori tirosinici a piccola molecola o anticorpi monoclonali contro i recettori o i loro ligandi. Questa innovativa classe di farmaci può tuttavia influenzare, attraverso meccanismi d'azione diversi, il sistema endocrino e il metabolismo. L'impiego clinico di queste molecole ha fatto emergere reazioni avverse non sempre attese riguardanti prevalentemente la funzionalità tiroidea, il metabolismo osseo, la crescita somatica, la funzione gonadica, lo sviluppo fetale e il metabolismo del glucosio.

La Dott.ssa Maya B. Lodish (Bethesda, Maryland; USA) è l'autrice di una rassegna clinica pubblicata di recente sul Journal of Clinical Endocrinology. Le alterazioni glicemiche non sono tra le complicanze più comuni o invalidanti di questi farmaci, anche se modeste variazioni (riduzioni o aumenti, generalmente transitori) sono state descritte per molti inibitori tirosin-kinasici (dasatinib, imatinib, sorafenib e sunitinib). Il farmaco con maggior effetto iperglicemizzante risulta il nilotinib, utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica: iperglicemie rilevanti sono state descritte nel 12% circa dei soggetti trattati. Anche se tale complicanza non ha mai determinato l'interruzione del trattamento, risultando agevolmente controllabile, gli autori sottolineano l'importanza di acquisire consapevolezza in merito a questo possibile effetto, che può richiedere modificazioni della gestione di un diabete già noto o la slatentizzazione di forme iniziali.

La review è dettagliata e interessante, anche se non comprende nella valutazione gli effetti cardiovascolari e sul compenso pressorio di molti nuovi agenti antitumorali, alcuni dei quali (su tutti, sunitinib e trastuzumab) possono esercitare effetti sfavorevoli dei quali occorre tener conto nella gestione di persone con diabete e cardiopatie preesistenti.

J Clin Endocrinol Metab 2013;98(4):1333-1342.

Neuropatia

Trattamento della neuropatia diabetica dolorosa: evidenze e linee-guida

23 settembre 2011 – L'American Diabetes Association, attualmente, raccomanda l'amitriptilina (antidepressivo triciclico) quale farmaco di prima linea nel trattamento della neuropatia diabetica dolorosa (NDD); tale molecola, negli Stati Uniti, viene prescritta "off-label" per la NDD, dal momento che gli unici farmaci autorizzati dalla Food and Drug Administration per questa indicazione sono il pregabalin (antiepilettico analogo dell'acido gamma-aminobutirrico - GABA) e la duloxetina (inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina).

Nel maggio scorso, la rivista Neurology ha pubblicato le linee-guida sulla NDD emanate congiuntamente dall'American

Academy of Neurology, dall'American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine e dall'American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (1). Questo documento, basato su una revisione sistematica della letteratura pubblicata negli ultimi 50 anni, premia il pregabalin come farmaco con un livello di evidenza d'efficacia di tipo "A" (supportata da almeno 2 studi randomizzati di buona qualità), dichiarando venlafaxina, duloxetina, amitriptilina, gabapentin, acido valproico, oppioidi (morfina solfato, tramadolo e ossicodone a rilascio modificato) e capsaicina come "probabilmente efficaci", con un livello "B" (vale a dire, supportati da studi di qualità metodologicamente inferiore). Vengono giudicate insufficienti le evidenze a favore di altri trattamenti, quali quelli non farmacologici (stimolazione elettrica, trattamenti con campi magnetici o con laser a bassa intensità, massaggi Reiki, ecc.). Le linee-guida, comunque, invocano la conduzione di studi di confronto tra le varie opzioni terapeutiche.

Una prima risposta in questo senso giunge da un trial condotto dalla Dott.ssa Harjot Kaur (Chandigarh, India) e coll., pubblicato su *Diabetes Care* (2). Si tratta di uno studio, randomizzato in doppio cieco, che ha confrontato duloxetina (20, 40 o 60 mg/die) e amitriptilina (10, 20 o 50 mg/die) nella NDD. La sperimentazione prevedeva il trattamento per 6 settimane (per via orale) di 58 soggetti con uno dei due farmaci, incrementandone gradualmente la posologia, e quindi il cross-over al trattamento per altre 6 settimane con l'altra molecola dopo un periodo analogo di wash-out. I due trattamenti hanno mostrato un'efficacia antalgica analoga, misurata con l'ausilio di una scala visuale analogica (con un punteggio 0-100): si è ottenuta un'attenuazione del dolore buona (>50%), moderata (25-50%) e lieve (<25%) rispettivamente nel 55, 24 e 15% dei soggetti trattati con amitriptilina, e nel 59, 21 e 9% di quelli trattati con duloxetina. I due farmaci hanno mostrato risultati sovrapponibili anche in termini di tollerabilità (endpoint secondario), con la secchezza delle fauci quale evento avverso più frequente per l'amitriptilina e la stipsi per la duloxetina. Entrambi sono risultati associati a sonnolenza. Il limite dello studio è dato dal basso numero di soggetti, arruolati presso un singolo Centro.

1. *Neurology* 2011;76(20):1758-1765.
2. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 818-822.

Iperuricemia e cardiopatia ischemica

Correlazione tra iperuricemia e ictus ischemico nei soggetti affetti da ipertrofia ventricolare sinistra

7 maggio 2004 – Secondo una presentazione tenutasi recentemente a New Orleans, nell'ambito del congresso annuale dell'American College of Cardiology, elevati livelli di acido urico rappresentano un fattore di rischio indipendente di ictus ischemico, per lo meno nei soggetti affetti da ipertrofia ventricolare sinistra (IVS).

Lo studio è stato condotto dal Dott. Jorge Kizer e coll. (New York, USA) su poco meno di 9200 soggetti ipertesi con

IVS (documentata elettrocardiograficamente), nell'ambito dello studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension). I pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 4,8 anni, dopo randomizzazione tra due diversi regimi antiipertensivi.

Durante il periodo di follow-up si sono verificati 480 episodi di ictus ischemico. All'analisi multivariata, calcolata secondo i quartili di uricemia divisi per sesso, si è dimostrato un rischio di ictus ischemico significativamente maggiore per gli individui nel quartile più elevato, rispetto a quello inferiore. Tale relazione permaneva dopo correzione per BMI, etnia, grado di IVS, attività fisica e insufficienza renale. Una relazione tra iperuricemia ed eventi cardiovascolari era stata ipotizzata anche in passato, pur mancando dati certi circa l'indipendenza di tale fattore di rischio.

Occorrono ulteriori studi, concludono i ricercatori, per confermare il dato e valutare se un trattamento ipouricemizzante possa revertire tale incremento del rischio.

1. American College of Cardiology website <http://www.acc.org/>
2. ACC Annual Scientific Session, New Orleans, Louisiana, USA: 7-10 marzo 2004 <http://www.acc04online.acc.org/>

Uricemia e rischio cardiovascolare

6 febbraio 2009 – Già nel XIX secolo, alcuni metabolisti avevano ipotizzato l'esistenza di una correlazione tra iperuricemia e gotta da un lato e diabete, ipertensione arteriosa, nefropatie e cardiopatie dall'altra.

L'ipotesi cadde nel vuoto per riemergere a metà degli anni '50 del secolo scorso, e lo stesso si è ripetuto periodicamente nei decenni successivi: numerosi studi epidemiologici hanno descritto una relazione tra livelli plasmatici di acido urico (anche non francamente elevati) e un'ampia gamma di cardiopatie, tra le quali l'ipertensione, la sindrome metabolica, la cardiopatia ischemica, le cerebrovascolopatie, più la demenza, la pre-eclampsia, le apnee ostruttive del sonno e il danno renale.

Malgrado il Framingham Heart Study abbia dimostrato che l'acido urico non è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, e sebbene la maggior parte delle società scientifiche non riconosca a tale parametro un ruolo specifico nell'ambito della sindrome metabolica (se non quello di semplice marker, peraltro piuttosto aspecifico), l'importanza relativa di tali associazioni resta controversa.

Un'interessante e dettagliata review su quest'argomento, del Dott. Daniel I. Feig (Houston, Texas; USA) e coll., è dedicata dal *New England Journal of Medicine*, che riassume gli studi principali in proposito. Secondo molti esperti, più che quello causale potrebbe ricoprire il ruolo di fattore circostanziale, quale complice o semplice testimone innocente di una situazione metabolica sfavorevole per il sistema cardiovascolare. In questo senso, non essendovi evidenze che la riduzione farmacologica di un'iperuricemia asintomatica possa apportare dei vantaggi cardiovascolari, gli autori sottolineano la necessità di attendere risultati definitivi dagli studi, prima di assumere abitudini interventistiche.

N Engl J Med 2008;359(17):1811-1821.

Linee-guida dell'American College of Rheumatology su iperuricemia sintomatica e gotta

28 gennaio 2013 – La gotta è un disturbo che si manifesta con uno spettro di caratteristiche cliniche e istologiche, determinato da eccessivi livelli di acido urico (generalmente, con valori di uricemia > 6,8-7,0 mg/dl). Gran parte delle manifestazioni cliniche sono mediate dal deposito di cristalli di urato monosodico nelle articolazioni, nei tendini e nei tessuti, innescando reazioni infiammatorie locali immuno-mediate. Generalmente si presenta con episodi artritici acuti, ma può evolvere in forme croniche coinvolgenti più articolazioni, o con tofi periarticolari, cutanei o auricolari. A livello renale, l'iperuricemia può determinare urolitiasi e nefropatia interstiziale. La gotta è una patologia che interessa circa il 4% degli adulti, negli Stati Uniti, ed è favorita da condizioni quali il diabete, la sindrome metabolica, l'ipertensione arteriosa e l'obesità, oltre che dall'impiego di farmaci (per es., diuretici tiazidici). A sua volta, l'iperuricemia può esercitare effetti sfavorevoli su comorbidità renali, metaboliche e cardiovascolari.

Sul numero di ottobre della rivista *Arthritis Care & Research* sono state pubblicate le linee-guida 2012 dell'American College of Rheumatology sulla gestione e la terapia della gotta, con raccomandazioni sistematiche sul profilo rischi/benefici dei trattamenti farmacologici e sullo stile di vita. Una seconda parte del documento riguarda la terapia analgesica e antinfiammatoria degli attacchi acuti e la profilassi farmacologica. Tra le raccomandazioni con livello di evidenza più elevato, relativamente al trattamento dell'iperuricemia sintomatica, troviamo:

1. l'allopurinolo e il febuxostat (inibitori della xantina ossidasi) sono da considerare le opzioni farmacologiche di prima linea, ricorrendo al probenecid in caso di controindicazione alle prime due molecole;
2. i valori target di uricemia cui puntare sono almeno <6 mg/dl;
3. a tale scopo, è necessario titolare i farmaci utilizzati fino al dosaggio massimo di 800 mg/die per l'allopurinolo (partendo da 100 mg/die) e 120 mg/die per il febuxostat;
4. il pegloticase (in infusione iv) è considerato appropriato per i soggetti con espressione grave della malattia, refrattari o intolleranti ai trattamenti di prima linea;
5. fondamentale è il ruolo dell'educazione del paziente alla modificazione dello stile di vita e alla gestione delle comorbidità.

Tra le raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento degli attacchi di artrite gotosa acuta:

1. i farmaci di prima scelta per le forme lievi-moderate sono i FANS, gli steroidi o la colchicina orale, in monoterapia;
2. nella profilassi, è consigliato l'impiego della colchicina (prima d'iniziare la terapia ipouricemizzante);
3. la profilassi deve proseguire per 3-6 mesi dopo il raggiungimento del target di uricemia senza comparsa di nuovi tofi, o con risoluzione di quelli presenti.

La linea-guida è corredata da algoritmi diagnostici-terapeutici e da raccomandazioni sullo stile di vita.

Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.

Saxagliptin e inibitori DPP-4

Saxagliptin e rischio cardiovascolare

(Roberta Manti)

16 aprile 2012 – L'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 si correla sia alle comorbidità frequentemente associate (obesità, ipertensione, dislipidemia) sia agli effetti diretti della cronica elevazione della glicemia plasmatica. Numerosi studi epidemiologici hanno infatti dimostrato una stretta associazione tra livelli crescenti di HbA1c e rischio di complicanze cardiovascolari, oltre che una correlazione tra HbA1c e mortalità per tutte le cause. Peraltro, recentemente l'attenzione si è anche focalizzata sui possibili effetti diretti dei farmaci ipoglicemizzanti sugli eventi cardiovascolari, in particolare dopo il ritiro dal commercio del rosiglitazone.

Il Dott. M. Cobble (Canyons Medical Center, Sandy; Utah, USA), nella sua review(1), ha valutato i dati di letteratura disponibili su rischio cardiovascolare e saxagliptin, un inibitore selettivo della dipeptidyl peptidasi-4 (DPP-4). In particolare, sono stati valutati i dati di 6 studi di fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, riguardanti l'efficacia e la sicurezza di: saxagliptin 2,5 - 5 e 10 mg vs. placebo in monoterapia; saxagliptin 2,5 - 5 e 10 mg in add-on con metformina vs. placebo; saxagliptin 2,5 e 5 mg in add-on con un glitazone o una sulfonilurea vs. placebo; e saxagliptin 5 e 10 mg in associazione con metformina in pazienti di nuova diagnosi vs. monoterapia con metformina.

In tutti gli studi, saxagliptin ha mostrato un miglioramento del controllo glicemico (significativa riduzione di HbA1c, glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale rispetto ai controlli), risultando ben tollerato; inoltre da questi studi si evince che il saxagliptin ha un effetto clinicamente neutro sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa e sui livelli di lipidi, tutti marker di rischio cardiovascolare. Per una migliore definizione del profilo di sicurezza del saxagliptin vengono inoltre riportati i risultati di una metanalisi retrospettiva di dati raccolti da 8 trial clinici (fase II e III), per un totale di 3356 pazienti trattati con saxagliptin e 1251 soggetti in terapia di controllo (placebo, metformina, glibenclamide o un glitazone). Complessivamente, lo 0,7% dei pazienti in terapia con saxagliptin ha registrato un evento cardiovascolare maggiore (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) vs. l'1,4% dei pazienti trattati con i farmaci di confronto. Nell'analisi di rischio relativo con saxagliptin l'hazard ratio è risultato 0,43 (IC 95% 0,23-0,80), mentre il numero di eventi cardiovascolari per 1000 pazienti trattati-anno è risultato più basso per tutti i regimi di trattamento con saxagliptin vs. tutti i farmaci di confronto. I risultati di questa metanalisi concordano con quelli di metanalisi condotte per altri inibitori della DPP-4, che non hanno dimostrato un incremento di rischio cardiovascolare per questa categoria di farmaci.

I risultati degli studi di fase II e III sul saxagliptin, riportati nella review del Dott. Cobble, indicano che non solo il saxagliptin non si associa a un aumentato rischio cardiovascolare, ma potrebbe avere un effetto protettivo; importanti informazioni aggiuntive si otterranno da un ampio trial randomizzato di post-marketing che ha l'obiettivo di caratterizzare ulteriormente il profilo cardiovascolare del farmaco: lo studio Saxa-

gliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53)(2).

1. Cardiovascular Diabetology 2012;11:6.
2. SAVOR-TIMI 53
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107886>.

Saxagliptin in monoterapia nel paziente affetto da diabete di tipo 2: risultati di un trial clinico randomizzato e controllato

(Roberta Manti)

12 novembre 2012 – Sono stati recentemente pubblicati dati di efficacia e sicurezza circa l'utilizzo in monoterapia di un inibitore della DPP4, il saxagliptin, in pazienti affetti da diabete tipo 2 in scarso compenso metabolico.

Il Dott. R. Frederich (Princeton, USA) e coll. hanno condotto un trial clinico randomizzato e controllato per gruppi paralleli, in doppio cieco, reclutando pazienti da 72 Paesi tra Stati Uniti, Russia, India e Taiwan. La popolazione oggetto dello studio era formata da 365 individui d'età compresa tra 18 e 77 anni, affetti da diabete mellito tipo 2 in scarso compenso (HbA1c 7-10%) non ancora in trattamento farmacologico ("naive").

Nello studio erano previsti 5 bracci di trattamento: saxagliptin 2,5 mg ogni mattino; saxagliptin 2,5 mg titolabile sino a 5 mg ogni mattino; saxagliptin 5 mg ogni mattino; saxagliptin 5 mg ogni sera; o placebo. Obiettivo principale era la valutazione di efficacia e sicurezza della monoterapia con saxagliptin per un follow-up breve di 24 settimane; peraltro lo studio ha previsto un'estensione di follow-up fino a 76 settimane. Durante le prime 24 settimane, i soggetti in scarso compenso (secondo criteri predefiniti) erano eligibili per una terapia di "salvataggio" con metformina, mentre al termine del follow-up breve i pazienti che avevano completato la prima fase o erano stati "salvati" potevano entrare nell'estensione di follow-up con le seguenti modalità: i soggetti che avevano completato tutte le visite della prima fase e non avevano soddisfatto i criteri per il "salvataggio" potevano titolare il saxagliptin fino a

10 mg sulla base dei livelli di HbA1c; quelli che avevano ricevuto placebo durante il follow-up breve e non erano stati "salvati" venivano spostati a terapia con metformina 500 mg "in cieco"; i pazienti che avevano soddisfatto i criteri di "salvataggio" nelle prime 24 settimane rimanevano con lo stesso trattamento rispetto all'inizio dello studio, ma associato a metformina "in aperto" a dosaggio titolabile fino a 2000 mg. Era prevista una terapia di salvataggio con metformina anche nei pazienti con cattivo controllo glicemico, nell'estensione del follow-up, mentre i pazienti del gruppo di confronto sono stati definiti "gruppo placebo" nelle prime 24 settimane e "gruppo di controllo" nell'estensione del follow-up.

A 24 settimane, lo studio ha dimostrato una riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al basale in tutti i gruppi di trattamento con saxagliptin (da -0,61 a -0,71%) significativamente più elevata rispetto alla riduzione ottenuta nel gruppo placebo (-0,26%); significativamente ridotta è risultata anche la glicemia a digiuno nei gruppi trattati con saxagliptin al mattino rispetto al placebo, mentre tale significatività non è stata ottenuta nel gruppo trattato con saxagliptin 5 mg la sera. Anche nel prolungamento del follow-up fino a 76 settimane, la riduzione della glicata rispetto al basale si è mantenuta maggiore nei gruppi trattati con saxagliptin rispetto al gruppo di controllo, risultando peraltro attenuata soprattutto nei gruppi inizialmente trattati con 5 mg al mattino, 2,5/5 mg al mattino e 5 mg la sera. Per quanto riguarda i dati di sicurezza, il saxagliptin è risultato sostanzialmente ben tollerato sia nel follow-up breve sia in quello lungo; in particolare, è risultata simile l'entità di eventi avversi seri o interruzioni di trattamento dovute a eventi avversi nei gruppi in terapia con saxagliptin rispetto ai gruppi di confronto, mentre si è rilevata una bassa incidenza di ipoglicemie in tutti i gruppi.

In conclusione, questo trial dimostra un vantaggio della monoterapia con saxagliptin rispetto a placebo, in termini di miglioramento del compenso sia a breve sia a lungo termine, pur con i limiti che gli autori stessi sottolineano nella discussione, come il numero limitato di pazienti nei diversi gruppi di trattamento e l'utilizzo di una terapia di salvataggio (che se da una parte assicura un miglior compenso metabolico, dall'altra può complicare l'interpretazione dei dati di efficacia). Si confermano interessanti i dati di sicurezza, che si aggiungono a precedenti dati relativi all'utilizzo degli inibitori dei DPP4 e ne ribadiscono la buona tollerabilità e la bassa predisposizione alle ipoglicemie anche su periodi di follow-up non troppo brevi.

Diabetology & Metabolic Syndrome 2012;4:36;
doi:10.1186/1758-5996-4-36.

