

Obiettivi glicemici e malattie cardiovascolari nel diabete tipo 2

Paolo Brunetti

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Perugia

Durante il Congresso annuale della *American Diabetes Association*, svoltosi a San Francisco dal 6 al 10 giugno scorso, sono stati presentati i risultati di due importanti studi disegnati per definire, una volta per tutte, se la quasi normalizzazione dei livelli glicemici nei pazienti con diabete tipo 2 (DMT2), ottenuta con la terapia ipoglicemizzante orale e/o con insulina, fosse in grado di prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori, quali l'infarto del miocardio, l'ictus e la stessa morte cardiovascolare. Sono lo studio ADVANCE (*Action in Diabetes and VAscular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evolution*) (1) e lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) (2). I risultati, in parte non previsti, hanno suscitato un'ampia discussione e stimolato più di una riflessione sugli obiettivi e sulla strategia terapeutica più idonea finalizzata alla prevenzione della patologia cardiovascolare nel DMT2.

Vari studi prospettici epidemiologici hanno dimostrato che il rischio di malattie cardiovascolari nel DMT2 è correlato con i valori di glicemia e quindi di emoglobina glicata (HbA_{1c}) che, notoriamente, esprime il valore medio della glicemia degli ultimi due-tre mesi. In particolare, secondo una recente metanalisi (3), ad ogni aumento dell'1% del valore di HbA_{1c} corrisponderebbe un incremento del rischio di eventi cardiovascolari del 18%.

Queste osservazioni avevano legittimato la convinzione che la normalizzazione dei livelli glicemici potesse prevenire l'insorgenza di incidenti cardiovascolari. Sfortunatamente questa ipotesi, per quanto fortemente sostenuta dai dati epidemiologici, ha trovato finora solo un supporto parziale e talvolta contraddittorio negli studi di intervento ai quali soltanto può essere attribuito un valore di prova.

Nello studio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) (4) la riduzione al 7% del valore medio di HbA_{1c} ottenuto nel gruppo in terapia intensiva con ipoglicemizzanti orali e/o insulina, rispetto al valore di 7,9% ottenuto nel gruppo in terapia convenzionale, ha indotto, nel corso di 10 anni di osservazione, una riduzione del rischio di infarto del miocardio del 16%, ai limiti della significatività ($p=0,052$). Nello stesso studio, invece, la terapia intensiva si è rivelata efficace nel ridurre del 25%, in modo altamente significativo, il rischio di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia). La diversità di effetti della terapia intensiva sulle complicanze micro e macrovascolari si spiega ammettendo che le prime riconoscono nell'iperglicemia il fattore patogenetico determinante, mentre nella genesi delle complicanze macrovascolari, aterosclerotiche intervengono, insieme all'iperglicemia, gli altri fattori di rischio classici, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità, frequentemente associati al diabete nel quadro della "sindrome metabolica".

L'influenza del controllo metabolico sull'insorgenza e sull'evoluzione delle complicanze microvascolari era stata dimostrata per la prima volta e con assoluta certezza nel diabete tipo 1 (DMT1), nel 1993, dallo studio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) (5) che, nel gruppo trattato con terapia insulinica intensiva, aveva anche rilevato una riduzione degli eventi cardiovascolari, peraltro non significativa. Ha destato perciò molto interesse l'osservazione scaturita, grazie allo studio DCCT/EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) (6), dal monitoraggio dei pazienti negli anni successivi alla chiusura dello studio. Dopo 9 anni, quando la differenza di controllo metabolico fra i due gruppi di trattamento si era da tempo annullata, si è osservata una riduzione altamen-

te significativa degli eventi cardiovascolari nei soggetti che, in precedenza, durante lo studio, avevano ricevuto la terapia intensiva rispetto al gruppo di controllo. Ciò lascia presumere che gli effetti positivi del buon controllo glicemico sulle complicanze cardiovascolari aterosclerotiche possano rendersi evidenti dopo un tempo di latenza più lungo di quello atteso e previsto dai vari studi.

Non tutti gli studi hanno peraltro portato a conclusioni almeno parzialmente positive sulla utilità del controllo glicemico ai fini della prevenzione delle complicanze cardiovascolari. In uno studio condotto dalla *Veterans Administration (VA-CSDM)* (7) su 153 diabetici tipo 2 in terapia insulinica, randomizzati a terapia intensiva o convenzionale e seguiti per tre anni, si è osservata, nel gruppo in terapia intensiva, una incidenza di eventi cardiovascolari maggiore di quella dei pazienti in terapia convenzionale e correlabile, anche se ai limiti della significatività ($p=0,05$), con i più bassi livelli di HbA_{1c} . Su questa base, è stato impostato uno studio a più lungo termine, il *Veterans Administration Diabetes Trial (VADT)* (8), su 1791 pazienti con DMT2 non adeguatamente controllati con ipoglicemizzanti orali o con insulina. I risultati preliminari, anch'essi presentati al Congresso della *American Diabetes Association*, a San Francisco lo scorso giugno, hanno mostrato come, dopo 6,25 anni di trattamento in media, i pazienti in terapia intensiva, trattati con varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, abbiano, con un valore di HbA_{1c} inferiore dell'1,5% rispetto alla terapia convenzionale, una stessa incidenza di eventi e morte cardiovascolare quando combinati nell'endpoint primario. Una analisi separata della incidenza di morte cardiovascolare ha mostrato inoltre una tendenza, peraltro non significativa, ad un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva (2,1 contro 1,7%; $p=0,47$).

La mancata uniformità dei risultati ottenuti negli studi citati - e in altri non ricordati per brevità - rende conto della notevole attesa che ha preceduto l'esposizione e la pubblicazione dei due grandi studi ACCORD e ADVANCE.

Nello studio ACCORD sono stati inclusi 10.251 pazienti con DMT2, età media 62 anni, in scarso controllo metabolico (HbA_{1c} 8,1% in media) e ad alto rischio cardiovascolare in quanto già colpiti in passato da un evento cardiovascolare o perché portatori di almeno due altri fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo). I pazienti sono stati

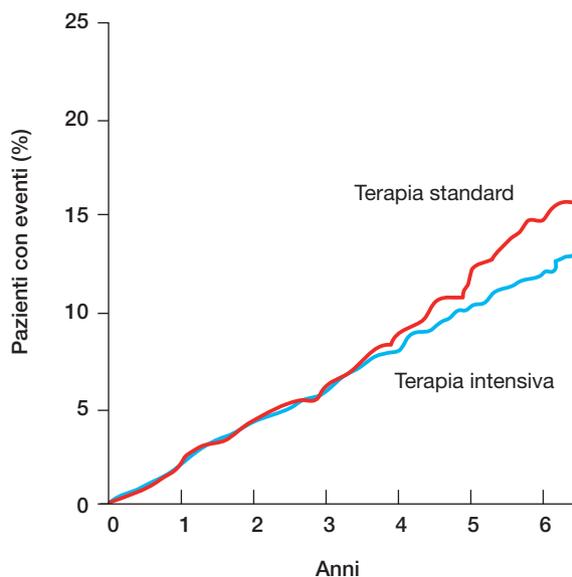
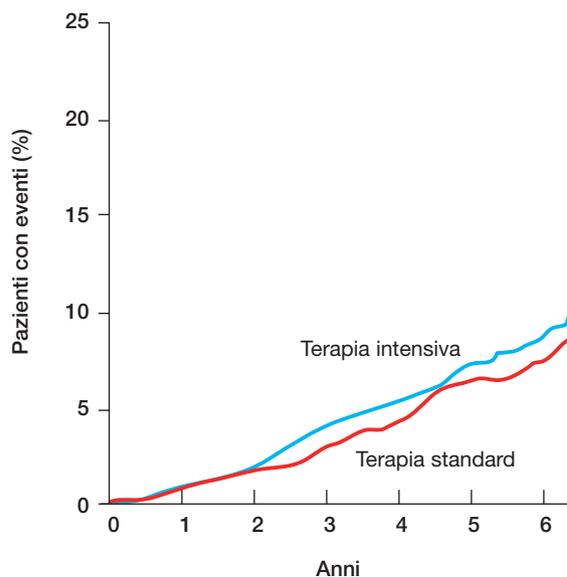
randomizzati alla terapia intensiva o convenzionale avendo come target, per la prima, un valore di HbA_{1c} assolutamente normale ($\leq 6\%$) e per la terapia standard un valore compreso fra 7,0 e 7,9%. In realtà, nel corso dello studio, l' HbA_{1c} si è attestata rispettivamente sui valori di 6,4 e 7,5%, mentre solo pochi dei soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto il valore prefissato $<6\%$. Il protocollo dello studio non aveva previsto alcuno schema di terapia preconstituito. Ai singoli Centri è stata lasciata perciò la scelta del regime terapeutico da adottare, consistente nelle più varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, con la sola indicazione di raggiungere gli obiettivi glicemici stabiliti in un tempo ragionevolmente breve.

I risultati sono stati per buona parte inattesi poiché lo studio è stato interrotto dopo 3,5 anni, con 17 mesi di anticipo rispetto alla data prevista, per un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva. Complessivamente, si è osservato un eccesso di 54 morti: 14 morti/1000 pazienti/anno nel gruppo in terapia intensiva contro 11 morti/1000 pazienti/anno in quello in terapia convenzionale. Ciò corrisponde ad un aumento del rischio relativo di mortalità del 22% e di quello assoluto dell'1% (dal 4 al 5% dei pazienti trattati). Le curve di mortalità cominciano a divergere dopo 1-2 anni e tali permangono fino al termine dell'osservazione (Figura 1, pannello B).

Lo studio ADVANCE, il più numeroso finora fra tutti gli studi di intervento dedicati al diabete, ha incluso 11.140 pazienti, età media 66 anni, in non soddisfacente controllo metabolico (valore medio di HbA_{1c} 7,5%) e con una storia precedente di complicanze micro e macrovascolari o almeno un altro fattore di rischio per malattie vascolari. I pazienti sono stati randomizzati alla terapia intensiva o convenzionale e seguiti per una durata media di 5 anni. L'obiettivo proposto per la terapia intensiva era un valore di $HbA_{1c} \leq 6,5\%$. Di fatto, nel corso dello studio, i pazienti in terapia intensiva hanno conseguito un valore medio di 6,5% contro un valore di 7,3% dei pazienti in terapia standard. La terapia ipoglicemizzante prevedeva l'impiego di gliclazide a rilascio modificato a dosi crescenti da 30 a 120 mg/die, con la successiva aggiunta di altri farmaci e/o di insulina, se necessaria.

Ancora una volta, i risultati sono stati almeno in parte diversi da quelli attesi poiché i pazienti in terapia intensiva non hanno presentato alcun vantaggio in termini di eventi cardiovascolari maggiori e di morte cardiovascolare o da qualsiasi causa. Viceversa, è stata

Figura 1 Studio ACCORD: curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario e per la morte da ogni causa

A Endpoint primario**B** Morte da ogni causa

Studio ACCORD: Curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario (endpoint composto di infarto del miocardio ed ictus non fatali e di morte cardiovascolare) (pannello A) e per la morte da ogni causa (pannello B). Mod. da (2)

osservata, nei pazienti in terapia intensiva, una netta, significativa riduzione della insorgenza di nefropatia (comparsa di microalbuminuria) e della progressione di una nefropatia preesistente (comparsa di proteinuria, raddoppio della creatinina serica, necessità di terapia sostitutiva).

Lo studio ADVANCE, che fra i suoi obiettivi si era proposto di verificare il ruolo del controllo metabolico sulla incidenza di eventi microvascolari, ha confermato che, ottenendo più bassi livelli di HbA_{1c}, è possibile ridurre l'insorgenza e la progressione della nefropatia diabetica. Ciò è rilevante anche ai fini della prevenzione cardiovascolare poiché la nefropatia diabetica rappresenta, in tal senso, un importante fattore di rischio, destinato tuttavia a manifestare i suoi effetti in tempi più lunghi rispetto a quelli previsti dallo studio. Durante i 5 anni di osservazione non si è ottenuto invece alcun vantaggio ma, a differenza dello studio ACCORD, neppure alcun danno per quanto concerne l'incidenza di morte e di eventi cardiovascolari maggiori.

In che modo i risultati di questi studi possono esse-

re interpretati e trasferiti nella pratica clinica al fine di migliorare il nostro approccio terapeutico ai pazienti con DMT2?

Fermo restando l'utilità del controllo metabolico nella prevenzione della microangiopatia, i due studi pongono due problemi interpretativi. Come conciliare l'aumento di mortalità osservato nello studio ACCORD, ma non nello studio ADVANCE, nel gruppo in terapia intensiva? E come spiegare l'assenza di benefici, nella ipotesi più favorevole suggerita dallo studio ADVANCE, con l'evidenza derivata dagli studi epidemiologici che dimostrano una precisa correlazione fra livelli di HbA_{1c} e patologia cardiovascolare?

I due studi si rivolgono a popolazioni di pazienti con caratteristiche abbastanza simili per quanto concerne l'età, il grado di controllo metabolico e la presenza di un forte rischio cardiovascolare. Inoltre, anche se i due studi avevano previsto un target di HbA_{1c} diverso (<6% nell'ACCORD e <6,5% nell'ADVANCE), entrambi hanno prodotto risultati simili per quanto concerne il controllo metabolico: HbA_{1c} 6,4% in media nell'ACCORD e 6,5% nell'ADVANCE per la terapia intensiva, contro un

valore medio rispettivo di 7,5 e 7,3% per la terapia standard.

Alcune differenze devono tuttavia essere sottolineate. Nello studio ADVANCE era previsto un protocollo terapeutico basato sull'impiego di gliclazide a rilascio modificato a dosi progressivamente crescenti, con inserimento successivo di altri ipoglicemizzanti orali e/o di insulina. Nello studio ACCORD, invece, la scelta della terapia era lasciata alla decisione dei singoli Centri purché fosse rispettato l'impegno a conseguire rapidamente il target glicemico previsto dal protocollo. Come conseguenza di questa diversa impostazione, nello studio ACCORD si è fatto maggior ricorso alla combinazione di più ipoglicemizzanti orali così come all'impiego della terapia insulinica multiiniezione (fino a 5 somministrazioni giornaliere in alcuni casi). Lo studio ACCORD si differenzia dall'ADVANCE anche per il maggior uso di glitazoni e, in particolare, di rosiglitazone impiegato nel 92% dei pazienti in terapia intensiva e nel 58% di quelli in terapia standard. Nello studio ADVANCE l'impiego del rosiglitazone era invece limitato al 17 e all'11% rispettivamente dei gruppi in terapia intensiva e convenzionale. Lo studio ACCORD è stato in generale caratterizzato da una terapia più aggressiva che ha consentito di ridurre la HbA_{1c} dell'1,4% in 4 mesi, mentre nello studio ADVANCE si è ottenuta una riduzione della HbA_{1c} dello 0,5% dopo 6 mesi e dello 0,6% dopo 12 mesi.

Nello studio ACCORD si è registrato un aumento medio del peso corporeo di 3,5 kg con punte in alcuni casi superiori a 10 kg, verosimilmente imputabile al maggior impiego di glitazoni e di insulina e, per quanto non ci sia evidenza di una diversa incidenza fra i due studi di ipoglicemie gravi, è assai verosimile che, nello studio ACCORD, ci sia stato un eccesso di ipoglicemie minori (che non hanno richiesto l'assistenza da parte di altri) di cui non era prevista la registrazione.

È legittimo, pertanto, ritenere che la maggiore frequenza di mortalità nello studio ACCORD sia imputabile a una terapia troppo aggressiva che ha condotto, insieme a un aumento del peso corporeo, a un maggior rischio ipoglicemico in pazienti più fragili perché già portatori di un importante danno cardiovascolare. Le analisi finora effettuate non hanno identificato, invece, nell'uso prevalente di specifici farmaci, rosiglitazone incluso, una causa di maggiore mortalità ma non può essere escluso il ruolo di una interazione negativa fra i numerosi farmaci impiegati nelle varie combinazioni.

Il principale insegnamento che scaturisce dallo stu-

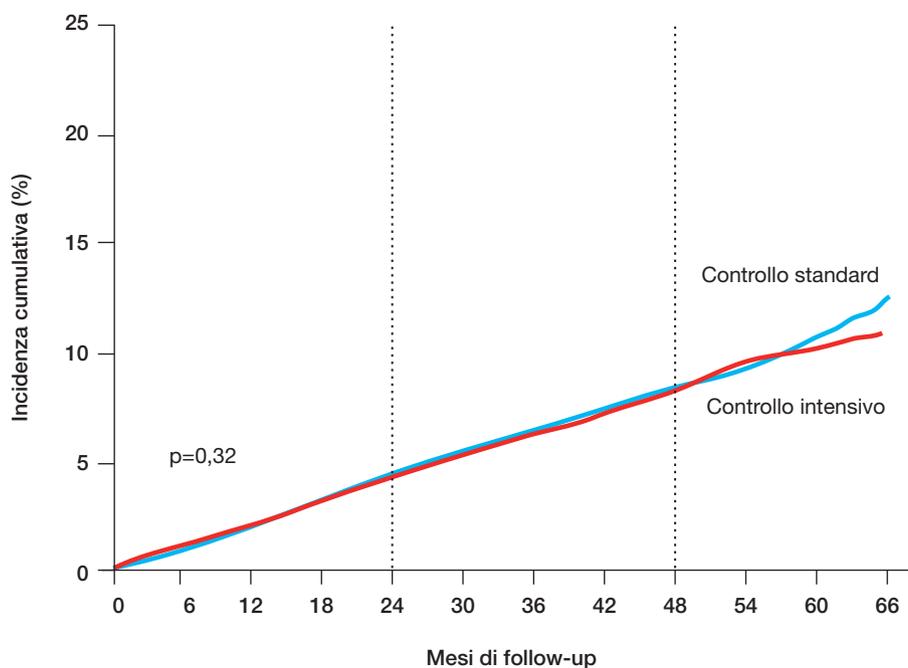
dio ACCORD è che la terapia ipoglicemizzante nel DMT2 non può perseguire obiettivi glicemici omogenei per tutti i pazienti. Essa deve essere personalizzata, uniformarsi cioè alle condizioni cliniche di ogni singolo soggetto, con particolare riguardo all'età, alla durata della malattia, al grado di controllo metabolico e soprattutto alla presenza o meno di complicanze micro e macrovascolari già in atto.

In effetti, un'analisi più accurata, per sottogruppi, dello studio ACCORD ha dimostrato che i pazienti che non avevano avuto un evento cardiovascolare prima della randomizzazione o che avevano valori di HbA_{1c}<8% presentavano un rischio di eventi cardiovascolari fatali e non inferiore rispetto ai pazienti in terapia standard. Da ciò si deduce che un controllo metabolico stretto può essere efficace nella prevenzione cardiovascolare se realizzato precocemente nella storia naturale della malattia in soggetti ancora indenni da complicanze croniche, mentre può avere un effetto neutro o peggio ancora negativo in pazienti con grave compromissione cardiovascolare.

A tale proposito è interessante rilevare come, nello studio ACCORD, l'aumento della mortalità cominci a manifestarsi assai precocemente dopo 1-2 anni (Figura 1, pannello B), mentre solo dopo circa 3 anni è dato osservare una iniziale, anche se non significativa, riduzione dell'endpoint composito primario, comprensivo di eventi e di morte cardiovascolare (Figura 1, pannello A) che risulta da una lieve riduzione dell'infarto del miocardio non fatale, malgrado si sia verificato nel contempo un aumento del numero delle morti e l'incidenza di ictus sia stata stazionaria. D'altro canto, anche un'analisi accurata dello studio ADVANCE mostra come, intorno alla fine di esso, dopo 4-5 anni dall'inizio, si verifichi una lieve divaricazione delle curve che esprimono l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori per un vantaggio, peraltro non significativo, della terapia intensiva (Figura 2).

Già abbiamo ricordato, del resto, come nello studio DCCT/EDIC i pazienti con DMT1 che durante lo studio erano stati sottoposti a terapia insulinica intensiva abbiano presentato una riduzione assai significativa, di circa il 50%, delle complicanze cardiovascolari solo dopo molti anni dalla sua conclusione. Questi dati confermano il concetto che l'iperglicemia, di per sé determinante nella genesi della microangiopatia, ha un ruolo anche nella genesi delle complicanze macrovascolari ma, sotto questo profilo, la sua responsabilità è, a breve termine, inferiore a quella degli altri fattori di

Figura 2 Studio ADVANCE: incidenza cumulativa degli eventi cardiovascolari maggiori in rapporto al controllo glicemico



Mod. da (1)

rischio associati al diabete nel quadro della sindrome metabolica, come la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, l'eccesso di coagulabilità e la condizione di infiammazione cronica, mentre i suoi effetti positivi, peraltro presenti, possono manifestarsi dopo periodi anche lunghi di tempo.

La mancata selezione dei pazienti con riguardo agli obiettivi terapeutici da perseguire, la lunga latenza temporale che precede i benefici effetti clinicamente manifesti del buon controllo metabolico e la prevalenza dei fattori di rischio associati all'iperglicemia nella genesi delle complicanze cardiovascolari possono perciò spiegare il disaccordo esistente fra gli studi clinici di intervento e quelli epidemiologici.

Un'ultima considerazione deve essere fatta per meglio comprendere i risultati deludenti perché neutri - o addirittura peggiorativi - finora ottenuti. Nel disegnare questi studi si è compiuto l'errore di indicare gli obiettivi glicemici ma non la strategia terapeutica per raggiungerli. In effetti, se è vero che nel 90% dei casi il DMT2 è l'epigono di una "sindrome metabolica" iniziata decenni prima e che alla base di questa vi è una condizione di resistenza insulinica responsabile del

diabete come dei fattori di rischio associati, è verosimile che, particolarmente nelle fasi più precoci della storia naturale della malattia, possiamo attenderci una risposta più convincente dai trattamenti farmacologici che normalizzano la glicemia attraverso la riduzione della resistenza insulinica e della iperinsulinemia conseguente, piuttosto che da quelli che mirano a potenziare l'effetto insulinico con farmaci insulino-secretagoghi o con la somministrazione di insulina esogena. È auspicabile che altri studi attualmente in corso (HEART, ORIGIN, BARI 2D) diano, nel prossimo futuro, risposte più convincenti a questi quesiti (9-11).

In sintesi, i risultati degli studi citati non devono dissuadere dalla ricerca, nel DMT2, di un buon controllo della glicemia purché compatibile con la prevenzione del rischio ipoglicemico e identificabile cautelativamente con un valore di HbA_{1c} pari al 7%.

È inoltre necessario:

1. intervenire quanto più precocemente possibile nella storia naturale della malattia;
2. adeguare il rigore della terapia ipoglicemizzante alle condizioni cliniche dei singoli pazienti;
3. utilizzare una strategia terapeutica ispirata ai pre-

supposti fisiopatologici della malattia;

4. aver cura di neutralizzare, fin dall'inizio, insieme all'iperglicemia, tutti i fattori di rischio associati che, con questa, svolgono un ruolo determinante nella genesi delle complicanze cardiovascolari del DMT2.

Bibliografia

1. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 358: 2560–2572, 2008.
2. The ACCORD Study Group. Effects of intense glucose lowering in type 2 patients. *New Engl J Med* 358: 2545–2559, 2008.
3. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: Glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Int Med* 141: 421–431, 2004.
4. UKPDS Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–853, 1998.
5. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 329: 977–986, 1993.
6. The DCCT/EDIC Study Research Group. Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643–2653, 2005.
7. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Administration Affairs feasibility trial: Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type 2 diabetes. *Arch Int Med* 157: 181–188, 1997.
8. Abaira C, Duckworth W, McCarren M, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 17: 314–322, 2003.
9. Milicevic Z, Raz I, Strojek K, et al. Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (HEART2) Study design. *J Diabetes Complications* 19: 80–87, 2005.
10. ORIGIN Trial Investigators. Rationale, design and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an initial Glargine intervention). *Am Heart J* 155: 26–32, 2008.
11. Magee MF, Isley WL; BARI 2D Trial Investigators. Rationale, design, and methods for glycemic control in the Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Am J Cardiol* 97: 20G–30G, 2006.

