

Aggiornamento dalla letteratura

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi, Bari

Articolo n. 1/il Diabete n. 4/Dicembre 2006

Effects of ramipril on the incidence of diabetes Effetti del ramipril sull'incidenza di diabete

N Engl J Med 2006 Oct 12; 355(159): 1551-1562.

DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR.

Riassunto

Premessa. Studi precedenti hanno suggerito che il blocco del sistema renina-angiotensina potrebbe prevenire l'insorgenza di diabete in soggetti con malattie cardiovascolari o ipertensione arteriosa.

Metodi. In uno studio in doppio cieco, randomizzato, con disegno fattoriale 2 per 2, 5269 partecipanti senza malattie cardiovascolari ma con alterati livelli di glicemia a digiuno o con ridotta tolleranza al glucosio sono stati assegnati al trattamento con ramipril (fino a 15 mg/die) o con placebo (e rosigitazione o placebo); i soggetti sono stati seguiti per un periodo di circa 3 anni. Sono stati studiati gli effetti del ramipril sull'insorgenza di diabete o sulla mortalità, indipendentemente da quale evento si verificasse per primo (outcome primario), e sulla regressione alla normoglicemia (outcome secondario).

Risultati. L'incidenza dell'outcome primario non è risultata statisticamente differente tra il gruppo ramipril (18,1%) e il gruppo placebo (19,5%) (OR per il gruppo ramipril, 0,91; CI 95%: 0,81-1,03; $p=0,15$). I partecipanti trattati con ramipril hanno presentato una maggiore probabilità di ritornare alla normoglicemia rispetto a quelli trattati con placebo (OR, 1,16; CI 95%: 1,07-1,27; $p=0,001$). Al termine dello studio, la mediana dei livelli plasmatici di glucosio a digiuno non è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con ramipril (102,7 mg/dL) rispetto al gruppo placebo (103,4 mg/dL, $p=0,07$), nonostante i livelli plasmatici di glucosio due ore dopo il carico orale di glucosio risultassero significativamente più bassi nel gruppo ramipril (135,1 mg/dL rispetto a 140,5 mg/dL, $p=0,01$).

Conclusioni. In soggetti con livelli di glicemia a digiuno alterati o con ridotta tolleranza al glucosio, l'uso del ramipril per tre anni non ha ridotto significativamente l'incidenza di diabete o di exitus, anche se ha aumentato la regressione alla normoglicemia.

Articolo n. 2/il Diabete n. 4/Dicembre 2006

Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial

Effetti del rosiglitazone sulla incidenza di diabete in soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati o alterata glicemia a digiuno: un trial randomizzato e controllato

Lancet 2006 Sep 23; 368 (9541): 1096-1105.

DREAM Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR.

Riassunto

Premessa. *Il rosiglitazone è un tiazolidinedione in grado di ridurre l'insulino-resistenza e di preservare la secrezione insulinica. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare in maniera prospettica la capacità del farmaco di prevenire il diabete mellito tipo 2 in soggetti ad alto rischio di sviluppare questa malattia.*

Metodi. *5269 adulti con età media di 54 anni, senza malattie cardiovascolari ma con livelli glicemici a digiuno alterati (IFG, impaired fasting glucose) o con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT, impaired glucose tolerance), sono stati reclutati da 191 ospedali in 21 Paesi e assegnati in maniera random a ricevere terapia con rosiglitazone (8 mg al giorno; n=2365) o placebo (n=2634); i soggetti sono stati seguiti per una mediana di tre anni. L'endpoint principale era rappresentato dall'incidenza di diabete.*

Risultati. *Al termine dello studio, 306 soggetti (11,6%) del gruppo trattato con rosiglitazone e 686 (26,0%) del gruppo placebo sviluppavano l'endpoint primario (HR 0,40, CI 95%: 0,35-0,46; p<0,0001); il 50,5% del gruppo trattato con rosiglitazone (n= 1330) e il 30,3% (n=798) del gruppo placebo è ritornato normoglicemico (HR 1,71, CI 95%: 1,57-1,87; p<0,0001). Gli eventi cardiovascolari sono stati simili tra i 2 gruppi ma nel gruppo rosiglitazone si è osservata una frequenza statisticamente maggiore di scompenso cardiaco (0,5% vs. 0,1%; p=0,01).*

Interpretazione. *La somministrazione di rosiglitazone assunto per tre anni alla dose di 8 mg è in grado di ridurre sensibilmente l'incidenza di diabete mellito tipo 2 in soggetti adulti con IFG, con IGT o con entrambe queste condizioni.*

Commento

Incremento dell'esercizio fisico, adozione di una dieta ipocalorica e trattamento con farmaci attivi sul metabolismo glucidico sono i tre interventi principali per prevenire e curare il diabete, emergenza sanitaria di questo secolo. Le iniziative in atto portano quindi alla definizione di percorsi e strategie che come obiettivo primario si pongono il potenziamento della prevenzione, il miglioramento della cura ed interventi educativi mirati per migliorare la qualità di vita dei soggetti affetti da diabete. La diagnosi di diabete mellito tipo 2 viene fatta, generalmente, dopo un periodo di alterazione del metabolismo del glucosio della durata di circa 10-15 anni; tuttavia, durante questo periodo cominciano già a prodursi le complicanze croniche della malattia, soprattutto a livello cardiovascolare. Inoltre, sempre nello stesso periodo, iniziano e si fanno più attivi alcuni meccanismi di danno delle cellule β pancreatiche, rendendo più problematica la terapia della malattia.

Fino a questo momento sono stati pubblicati studi che dimostrano inequivocabilmente come le modificazioni dello stile di vita siano capaci di ottenere pienamente obiettivi interessanti, mentre gli studi sull'utilizzo dei farmaci impiegati nella cura del diabete, quali acarbose e metformina, o che sono attivi nel ridurre la pressione arteriosa, quali gli ACE-inibitori, non hanno fornito dei risultati altrettanto brillanti. Due prestigiose riviste, *The Lancet* e *The New England Journal of Medicine*, hanno pubblicato i risultati dello studio DREAM, nel quale sono stati messi a confronto gli effetti di due farmaci, il ramipril (un ACE-inibitore) e il rosiglitazone (un ipoglicemizzante orale che cura l'insulino-resistenza), nel contrastare la comparsa e la progressione del diabete tipo 2.

Il razionale dello studio DREAM si basa sul fatto che studi precedenti avevano suggerito che sia gli ACE inibitori

sia i glitazoni possono ridurre il rischio di sviluppo di diabete nei soggetti a rischio. Nello studio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), ad esempio, si era osservata una riduzione del 34% del rischio di progressione verso il diabete in seguito al trattamento con l'ACE-inibitore, e la riduzione era stata del 17% nel trial Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE). In una recente meta-analisi relativa agli studi HOPE, PEACE e EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease), era stata individuata una riduzione del 14% del rischio di progressione a diabete. Anche una successiva meta-analisi di 12 trials randomizzati mostrava una riduzione del rischio di sviluppare diabete in soggetti in trattamento con ACE inibitori o sartanici. Va tuttavia sottolineato che nessuno di questi studi era stato disegnato specificamente per valutare questo end-point e che tali evidenze sono state ottenute da analisi successive. Il braccio dello studio DREAM che ha valutato l'efficacia di ramipril in pazienti a rischio di diabete perché affetti da ridotta tolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno ha invece prodotto risultati diversi: dopo tre anni di trattamento non si è osservata alcuna differenza per quanto concerne l'insorgenza dei nuovi casi di diabete tra chi assumeva l'ACE-inibitore e chi assumeva il placebo. Anche se vi era una maggior percentuale di soggetti che ritornavano normoglicemici in seguito al trattamento con l'ACE-inibitore, va ricordato che si tratta di un end-point secondario e che l'interpretazione dello studio deve basarsi essenzialmente sugli end-point primari. In questo senso, quindi, lo studio ha prodotto un esito negativo. Una spiegazione di questi risultati potrebbe essere che tre anni di follow-up sono troppo pochi per permettere all'ACE inibitore di sviluppare la sua azione preventiva sullo sviluppo di diabete, ma potrebbe essere anche che questi farmaci, almeno da questo punto di vista, sono inefficaci. Inoltre, il ramipril non ha prodotto alcuna riduzione degli eventi cardiovascolari, raccolti in un end-point composito di infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco congestizio, mortalità cardiovascolare, angina di nuova insorgenza e rivascolarizzazione miocardica. È da sottolineare che i pazienti arruolati nel DREAM erano senza patologia cardiovascolare, a differenza della popolazione arruolata negli studi HOPE, PEACE ed EUROPA, e questo potrebbe spiegare l'assenza di benefici sugli end-point cardiovascolari. In conclusione, i risultati di questo studio non sostengono la raccomandazione di utilizzare il ramipril nei pazienti con IFG o IGT per la prevenzione del diabete tipo 2. Certamente però alcuni di questi soggetti potrebbero avere effetti benefici dal trattamento con ACE-inibitori se caratterizzati dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

Un discorso in parte diverso vale per il rosiglitazone. Già studi precedenti con il troglitazone avevano dimostrato che i glitazoni possono ridurre il rischio di progressione a diabete in soggetti a rischio, ma il troglitazone era stato ritirato dal commercio per la sua azione epatotossica. Nel DREAM il rosiglitazone ha ridotto il rischio di sviluppo di diabete in maniera statisticamente significativa rispetto al placebo: per ogni 1000 pazienti a rischio trattati con rosiglitazone si sono prevenuti 144 casi nuovi di diabete. Tuttavia non si è evidenziata alcuna riduzione dei decessi (1,1% vs. 1,3%; $p=0,7$) né degli eventi cardiovascolari totali (mentre è stato rilevato un aumento del rischio di scompenso cardiaco che è passato dallo 0,1% del gruppo placebo allo 0,5% del gruppo rosiglitazone). Lo studio non aveva né la potenza statistica né la durata necessarie per evidenziare benefici in termini di mortalità ed eventi cardiovascolari avversi. Se si assume che per ogni 20 mg/dl circa di riduzione della glicemia vi è una riduzione del rischio cardiovascolare del 20%, i 9 mg/dl della glicemia a digiuno a favore del rosiglitazone si traducono in una riduzione del rischio di poco meno del 9%. Insomma per prevenire un evento cardiovascolare bisogna trattare per 3 anni con rosiglitazone ben 554 soggetti.

Non è invece noto se alla sospensione del farmaco continuo i benefici sul versante metabolico e neppure sono noti i rischi della terapia con glitazoni a lungo termine, soprattutto sul versante cardiovascolare. Tutto questo, associato anche ai costi relativamente elevati di questa terapia farmacologica, porta a concludere che è improbabile che i medici considerino il rosiglitazone una opzione terapeutica per la prevenzione del diabete in pazienti con alterato metabolismo glicidico. Vi è poi la questione dell'aumento di peso, evento indotto frequentemente dall'uso di queste molecole: può costituire un paradosso il fatto che da un lato si cerca di promuovere gli opportuni cambiamenti dello stile di vita, tra cui la riduzione delle calorie introdotte con la dieta, e dall'altro si promuove l'aumento di tessuto adiposo utilizzando un farmaco che favorisce questo processo.

Quindi, nonostante gli interessanti risultati, il DREAM non ci invita ad abbandonare la strategia di insistere sui corretti stili di vita. Aggiungiamo che una meta-analisi di 9 trial clinici randomizzati ha dimostrato che gli interventi sullo stile di vita (dieta, attività fisica) sono molto efficaci nel prevenire la progressione a diabete: per preve-

nire lo sviluppo di un caso di diabete tipo 2, occorre trattare con dieta ed attività fisica per poco più di 3 anni circa 7 soggetti ad alto rischio. Si tratta di un risultato paragonabile a quello del rosiglitazone ottenuto però in modo estremamente economico, senza usare farmaci e senza correre il rischio di effetti collaterali. Inoltre abituare i pazienti ad adottare un sano stile di vita senza ricorrere ad un trattamento farmacologico comporta ripercussioni virtuose a lungo termine, mentre la via farmacologica può far correre il rischio opposto perché il paziente, credendosi "protetto" dal farmaco, può continuare a perpetuare comportamenti dannosi per la salute.

