

Terapia antidiabetica e rischio cardiovascolare: pro e contro

Cristina Bianchi, Veronica Resi, Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione di Malattie del Metabolismo e Diabetologia, Università di Pisa

Sebbene il diabete tipo 2 (DMT2) rappresenti una condizione eterogenea che racchiude in sé molteplici alterazioni metaboliche ed emodinamiche, esso può essere facilmente descritto come una patologia caratterizzata da iperglicemia cronica e incrementato rischio cardiovascolare. L'iperglicemia rappresenta sia il criterio diagnostico sia il target terapeutico del diabete mellito e il valore di emoglobina glicata (HbA_{1c}) è lo standard di riferimento del controllo glicemico. Nonostante l'obiettivo glicemico sia ben definito, un progressivo peggioramento del controllo glicemico è stato descritto in tutti i pazienti affetti da DMT2 a prescindere dal tipo di trattamento iniziale. Questa osservazione ha portato gli sperimentatori dell'*UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) a identificare in questo caratteristico andamento la "storia naturale" della malattia (1). Nonostante ciò, il mantenimento di un buon controllo glicemico è fondamentale per ridurre il rischio di retinopatia, nefropatia e neuropatia sia nei pazienti con diabete tipo 1 (DMT1) (2) che DMT2 (1). Ma è la malattia cardiovascolare che peggiora la prognosi a lungo termine del diabete (3) a tal punto che il diabete è stato proposto come un equivalente di rischio cardiovascolare. Infatti, il rischio di un paziente diabetico in prevenzione primaria di avere un evento coronarico entro 10 anni è sovrapponibile a quello di un soggetto non diabetico con pregresso evento cardiovascolare (4). Inoltre, il diabete si associa a un eccesso di mortalità dopo infarto del miocardio (5) e, nei pazienti diabetici, persino dopo la correzione per i classici fattori di rischio, l'incidenza di infarto acuto del miocardio (IMA) o ictus è 2-3 volte maggiore rispetto alla popolazione non diabetica, con un incremento del rischio di mortalità di almeno 2 volte (6). È quindi plausibile che alcune caratteristiche intrinseche del diabete contribuiscano a

una marcata predisposizione per la malattia cardiovascolare. Se l'iperglicemia, il marcatore tipico del diabete, possa contribuire a questo elevato rischio cardiovascolare continua a essere motivo di accesa discussione.

Da un punto di vista epidemiologico, esiste evidenza che il rischio di mortalità cardiovascolare aumenta con l'incremento delle concentrazioni plasmatiche di glucosio (7) e del valore di HbA_{1c} (8). L'iperglicemia, d'altra parte, è in grado di attivare molteplici meccanismi di aterosclerosi (9). Ciononostante, controversi rimangono i dati di intervento. I risultati di recenti studi di ampia portata come *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group* (ACCORD) (10), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) (11) e *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) (12) sembrano minare il concetto secondo il quale lo stretto controllo glicemico possa conferire una protezione nei confronti della malattia cardiovascolare nei soggetti con DMT2.

Questo apparente paradosso può essere però risolto riconoscendo la natura multifattoriale del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici (13). Questa molteplicità di fattori era emersa anche nell'UKPDS (14) che ha mostrato come, in una sorta di classifica del rischio, il grado di controllo glicemico, rappresentato dai valori di HbA_{1c}, si pone al terzo posto, dopo i livelli di colesterolo, ma prima della pressione arteriosa (14). Sulla scorta di queste considerazioni, è sentire comune che trattamenti antidiabetici che riducono la glicemia e nel contempo esercitano effetti sui fattori di rischio cardiovascolare potrebbero contribuire a ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare. Nella pratica questo concetto è stato e continua a essere oggetto di vivace discussione, come dimostra il prolungarsi del dibattito sulla sicurezza dei tiazolidinedioni (TZD) (15).

Possono gli antidiabetici orali ridurre gli eventi e la mortalità cardiovascolare nel DMT2?

Non si può negare che i dati disponibili sugli antidiabetici orali (ADO) sono ben lontani dal fornire risposte concrete a questa domanda. Per molti degli agenti comunemente utilizzati, gli studi randomizzati e controllati sono o limitati o semplicemente non disponibili. Forse il miglior esempio dell'incertezza vigente è fornito proprio dalla metformina. Comunemente adottata come trattamento di prima scelta (16), un suo potenziale effetto cardioprotettivo viene regolarmente chiamato in causa al punto che recente è la proposta di limitarne le controindicazioni e consentire a un maggior numero di pazienti di beneficiare di questi potenziali effetti protettivi (17). Peraltro, l'azione cardioprotettiva della metformina si basa sulle osservazioni raccolte in una coorte di soli 342 diabetici in sovrappeso inclusi nello UKPDS (18), una popolazione molto piccola se confrontata a quella dei più recenti studi che non sono stati in grado di evidenziare un sicuro effetto protettivo cardiovascolare di un trattamento intensivo.

È pur vero che il confronto tra vari studi di intervento non è sempre semplice a causa di tutta una serie di differenze, non ultime le caratteristiche dei soggetti reclutati. Ad esempio, mentre l'UKPDS (1, 18) aveva arruolato pazienti affetti da DMT2 di nuova diagnosi senza complicanze cardiovascolari, negli studi *University Group Diabetes Program* (UGDP) (19) e *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive) (20) o nei più recenti ACCORD (10), ADVANCE (11) e VADT (12) sono stati inseriti soggetti a elevato rischio cardiovascolare.

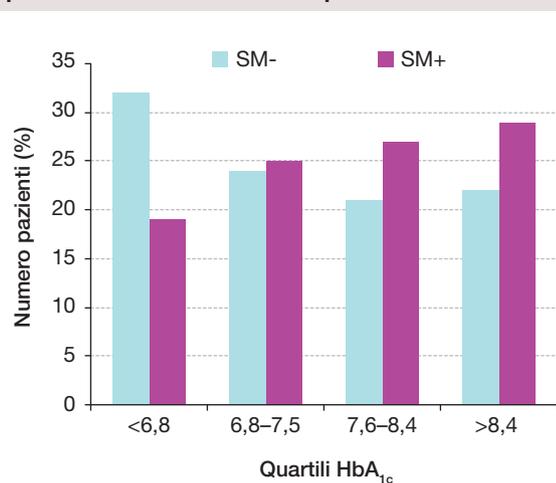
Valutare l'effetto di un ADO sul rischio cardiovascolare diventa ancor più difficile se si tiene in considerazione l'evoluzione del trattamento del DMT2. I risultati dello studio STENO-2 (21) hanno chiaramente dimostrato la necessità di un intervento multifattoriale per una efficace riduzione del rischio cardiovascolare. L'uso di statine, di farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina e la terapia anti-aggregante sono ormai la base del trattamento del paziente con DMT2. Per questo i risultati ottenuti in studi eseguiti 20 anni fa non possono essere facilmente confrontati con quelli conclusi oggi e ancor più complicato sarà confrontarli con quelli a venire.

Il DMT2 è una condizione eterogenea che interessa

giovani e adulti, con diversa durata di malattia, con o senza co-morbilità, senza considerare la complessità genetica. È improbabile che un ADO possa essere sufficientemente flessibile da adattarsi a tutte queste condizioni. Al contrario, un'attenta individualizzazione della terapia può permettere la necessaria valutazione del rapporto rischio-beneficio. L'impiego dei TZD e lo scompenso cardiaco sono un esempio tipico dell'importanza dell'individuazione del paziente più adatto al trattamento. Nel contempo la ricerca di strategie terapeutiche e di farmaci sicuri deve essere attivamente perseguita (22). Nell'ottica della ricerca di una terapia più efficace e, soprattutto, più duratura, i farmaci ipoglicemizzanti dovranno essere usati sempre più spesso in combinazione. Dato il crescere dei farmaci disponibili e di nuovi meccanismi d'azione, vantaggi e svantaggi delle possibili permutazioni dovranno essere attentamente valutate. Ad esempio, gli effetti benefici della metformina mostrati dall'UKPDS sembrano venir meno quando il farmaco viene utilizzato in associazione con le sulfoniluree (1), un'osservazione che è stata sia confermata che smentita (23). Combinazioni di farmaci ancor più complesse sono state impiegate negli studi ACCORD (10), ADVANCE (11) e VADT (12). In tutti e tre gli studi i livelli di emoglobina sono ridotti almeno sotto il 7% ma i risultati non sono stati completamente sovrapponibili. In particolare, nello studio ACCORD nei soggetti diabetici in trattamento intensivo si registrava una modesta riduzione degli eventi ma un'aumentata mortalità. La spiegazione dell'eccesso di mortalità rispetto alla riduzione del numero di eventi cardiovascolari rimane elusiva, anche se analisi iniziali non sembrano identificare nell'uso combinato di particolari farmaci un fattore di rischio predittivo. Al contrario, significativa era l'associazione tra evento ipoglicemico severo ed evento cardiovascolare nello studio VADT (12). Interessante da notare che in questo trial l'impiego di farmaci ipoglicemizzanti (insulina e sulfoniluree) era massiccio a fronte di una certa qual riduzione dei farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina e rosiglitazone). Queste osservazioni dovrebbero attirare la nostra attenzione non solo sul valore del controllo glicemico ma anche sulla modalità terapeutica impiegata e sulla necessità di una individualizzazione della terapia. In particolare, sembra opportuno che si adotti cautela nel raggiungimento di un valore target intensivo ($HbA_{1c} < 6,5\%$) soprattutto con l'uso di agenti ipoglicemizzanti in pazienti ad alto rischio (24), mentre la necessità di un buon controllo glicemico nei

pazienti a basso rischio deve rimanere prioritaria (25). Dal momento che il rischio cardiovascolare progredisce con la durata di malattia, uno stretto controllo glicemico dovrebbe essere, infatti, perseguito soprattutto nella fase precoce del diabete. Prevenire il peggioramento del controllo glicemico può tradursi in un miglioramento delle alterazioni metaboliche associate e quindi del rischio cardiovascolare. Come illustrato in Figura 1, la prevalenza della sindrome metabolica nel DMT2 aumenta con il peggiorare dell'HbA_{1c} (26). Un buon controllo glicemico, rappresentato dai valori di HbA_{1c} il più possibile vicini ai valori di normalità sin dal momento della diagnosi, riduce il rischio di complicanze microangiopatiche (27). Per quanto con complicanza microangiopatica si faccia scolasticamente riferimento a retinopatia, nefropatia e neuropatia, l'interessamento del microcircolo è un processo diffuso che coinvolge anche il microcircolo cardiaco. Il coinvolgimento del microcircolo cardiaco comporta la riduzione della riserva coronarica e riduce la perfusione post-ischemica. A sostegno di questa ipotesi è il forte potere predittivo di eventi cardiovascolari associato alla presenza di retinopatia diabetica. Il mantenimento di un controllo glicemico vicino alla normalità fin dall'inizio della malattia è quindi auspicabile ma richiede, con buona probabilità, terapie individualizzate, o per lo meno, un accurato bilancio tra efficacia e sicurezza dei farmaci antidiabetici impiegati.

Figura 1 Prevalenza della sindrome metabolica (criteri ATP III) in una popolazione (n=1610) di pazienti affetti da diabete tipo 2



SM = sindrome metabolica. La presenza della sindrome aumenta il peggioramento del controllo glicemico (HbA_{1c}). Mod. da (26)

Bibliografia

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-444, 1993.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998.
5. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 14: 49-57, 1989.
6. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: A population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 164: 1422-1426, 2004.
7. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22: 233-402, 1999.
8. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 322: 15-18, 2001.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-820, 2001.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
12. Presented at the 68th Scientific Session American Diabetes Association, June 6-10, 2008.
13. Bianchi C, Penno G, Malloggi L, et al. Non-traditional markers of atherosclerosis potentiate the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 31-38, 2008.
14. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 316: 823-828, 1988.
15. Hernandez AV, Walker E, Ioannidis JP, Kattan MW. Challenges in meta-analysis of randomized clinical trials for rare harmful car-

- diovascular events: The case of rosiglitazone. *Am Heart J* 156: 23–30, 2008.
16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Update regarding thiazolidinediones: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31: 173–175, 2008.
 17. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health-is metformin a case in point? *Diabetologia* 48: 2454–2459, 2005.
 18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865, 1998.
 19. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 19 (Suppl): 789–830, 1970.
 20. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279–1289, 2005.
 21. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580–591, 2008.
 22. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 108: 2941–2948, 2003.
 23. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 31: 1672–1678, 2008.
 24. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 358: 2633–2635, 2008.
 25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 321: 405–412, 2000.
 26. Bianchi C, Penno G, Pancani F, et al. Non-traditional cardiovascular risk factors contribute to peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 78: 246–253, 2007.
 27. Jönsson B; CODE-2 Advisory Board. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 45: S5–S12, 2002.

