

## Dalla Letteratura

### Effetti di un intervento multifattoriale sulla mortalità in pazienti con diabete di tipo 2

N Engl J Med 2008;358:580-91

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O

Steno Diabetes Center, Copenhagen, Denmark

**Background.** È stato dimostrato che un trattamento multifattoriale intensivo – che preveda uno stretto controllo glicemico e l'uso di bloccanti del sistema renina-angiotensina, di aspirina e di agenti ipolipemizzanti – sia efficace nel ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari non fatali in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria. Scopo dello studio è stato quello di valutare se questo approccio potesse avere un impatto differente sull'incidenza della mortalità da qualsiasi causa o per eventi cardiovascolari.

**Metodi.** Nello studio Steno-2, 160 pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria persistente sono stati suddivisi a random in due gruppi e sottoposti a terapia intensiva o a terapia convenzionale; il periodo medio di trattamento è stato di 7,8 anni. Successivamente i pazienti sono stati seguiti, solo a livello osservazionale, per un periodo medio di 5,5 anni, fino al 31 dicembre 2006. L'end point primario dopo 13,3 anni di follow-up è consistito nella registrazione della mortalità da qualsiasi causa.

**Risultati.** Nel gruppo sottoposto a terapia intensiva sono deceduti 24 pazienti, rispetto ai 40 del gruppo mantenuto in terapia convenzionale (fattore di rischio, HR, 0,54; intervallo di confidenza (IC) al 95%, da 0,32 a 0,89;  $p = 0,02$ ). La terapia intensiva ha determinato inoltre un minor rischio di decesso per cause cardiovascolari (HR, 0,43; IC al 95%, da 0,19 a 0,94;  $p = 0,04$ ) e per eventi cardiovascolari (HR, 0,41; IC al 95%, da 0,25 a 0,67;  $p < 0,001$ ). Solo un paziente del gruppo in terapia intensiva ha sviluppato una nefropatia progressiva e terminale contro 6 pazienti del gruppo in terapia convenzionale ( $p = 0,04$ ). Un minor numero di pazienti del gruppo in terapia intensiva ha avuto bisogno di fotocoagulazione retinica (HR, 0,45; IC al 95%, da 0,23 a 0,86;  $p = 0,02$ ). È stato registrato inoltre uno scarso numero di effetti collaterali maggiori.

**Conclusioni.** In pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di complicanze, un intervento intensivo con terapia farmacologica combinata e modificazioni delle abitudini di vita ha dimostrato di poter indurre effetti benefici riguardo sia alle complicanze vascolari sia all'incidenza di mortalità da qualsiasi causa o da cause cardiovascolari.

### Effetto dell'esposizione glicemica sul rischio di complicanze microvascolari nel Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) – Rivisitazione

Diabetes 2008;57:995-1001

Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN; for the DCCT/EDIC Research Group

The Biostatistics Center, The George Washington University

**Obiettivo.** Il Diabetes Control and Complications Trial (Diabetes 1995;44:968-83) ha offerto modelli statistici che suggeriscono che soggetti con valori di  $HbA_{1c}$  simili hanno un rischio di progressione di retinopatia più elevato se sottoposti a terapia convenzionale rispetto al gruppo dei soggetti in terapia intensiva. Queste analisi sono state citate a supporto dell'ipotesi secondo cui specifici modelli di variazione glicemica, in particolare l'iperglicemia postprandiale, possano di per sé contribuire all'aumento del rischio di complicanze microvascolari, indipendentemente dal rischio giustificato dalle concentrazioni di  $HbA_{1c}$ .

**Disegno sperimentale e metodi.** Valutazioni statistiche di questi modelli e ulteriori analisi si propongono di stabilire se le elaborazioni originarie siano state erranee.

**Risultati.** Sul piano statistico possiamo mostrare che i risultati originali sono un artefatto del modello statistico impiegato. Analisi aggiuntive mostrano che virtualmente tutti (96%) gli effetti benefici del trattamento intensivo rispetto a quello convenzionale sulla progressione della retinopatia sono spiegabili con la riduzione dei livelli medi di  $HbA_{1c}$ , così come per gli altri esiti. Inoltre sia i soggetti appartenenti al gruppo in terapia intensiva sia quelli in terapia convenzionale, con livelli comparabili di  $HbA_{1c}$ , mostrano con il tempo gli stessi rischi di progressione della retinopatia, specialmente dopo aver introdotto gli aggiustamenti richiesti per quei fattori per cui si differenziano.

**Discussione.** Le concentrazioni di  $HbA_{1c}$  rendono conto virtualmente di tutte le differenze, in termini di rischio di complicanze, tra il gruppo in terapia intensiva e quello in terapia convenzionale: un determinato livello di  $HbA_{1c}$  ha effetti simili in entrambi i gruppi di trattamento. Anche se altri parametri dipendenti dall'iperglicemia, come per esempio le variazioni dei livelli di glucosio, possono contribuire al rischio di complicanze, tali fattori spiegano solo in piccola parte le differenze di rischio osservate nel tempo tra il gruppo in terapia intensiva e quello in terapia convenzionale.

**Differenti risposte cerebrali, nell'uomo, all'ipoglicemia indotta da dosi equipotenti di analogo insulinico ad attività prolungata detemir e di insulina umana regolare**

Diabetes 2008;57:746-56

Rossetti P, Porcellati F, Ricci NB, Candeloro P, Cioli P, Bolli GB, Fanelli CG

Dipartimento di Medicina Interna, Endocrinologia e Metabolismo, Università di Perugia

**Obiettivo.** L'analogo insulinico ad attività prolungata detemir è più lipofilo dell'insulina umana e probabilmente supera la barriera ematoencefalica più facilmente rispetto all'insulina umana. Lo scopo di questi studi è stato quello di valutare le risposte cerebro-ipotalamiche all'euglicemia e all'ipoglicemia nell'uomo in corso di infusione endovenosa di dosi equipotenti di insulina detemir e insulina umana.

**Disegno sperimentale e metodi.** Dieci soggetti normali, non diabetici (6 maschi, età  $36 \pm 7$  anni, BMI  $22,9 \pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup>) sono stati studiati in quattro occasioni, in ordine randomizzato, durante infusione endovenosa di detemir o insulina umana in condizione di euglicemia (glucosio plasmatico 90 mg/dl) o di ipoglicemia indotta a gradini (glicemie plasmatiche di 90, 78, 66, 54 e 42 mg/dl).

**Risultati.** La risposta plasmatica degli ormoni controregolatori ai vari livelli di ipoglicemia non ha mostrato differenze fra insulina detemir e insulina umana. Le soglie glicemiche per l'insorgenza dei sintomi adrenergici sono state più elevate per l'insulina detemir ( $51 \pm 7,7$  mg/dl) che per l'insulina umana ( $56 \pm 7,8$  mg/dl) ( $p = 0,029$ ). In ogni caso, le risposte massimali sia per i sintomi adrenergici ( $3 \pm 2,5$  vs  $2,4 \pm 1,8$ ) sia per quelli neuroglicopenici ( $4 \pm 3,9$  vs  $2,7 \pm 2,5$ ) sono risultate maggiori con l'insulina detemir rispetto all'insulina umana (punteggio,  $p < 0,05$ ). Le soglie glicemiche per l'insorgenza di alterazioni cognitive sono state più basse con insulina detemir che con insulina umana ( $51 \pm 8,1$  vs  $47 \pm 3,6$  mg/dl,  $p = 0,031$ ), e la funzione cognitiva è risultata maggiormente compromessa con insulina detemir rispetto all'insulina umana ( $p < 0,05$ ).

**Conclusioni.** La valutazione della risposta all'ipoglicemia indotta con insulina detemir ha mostrato soglie glicemiche più alte per la comparsa di sintomi adrenergici e risposte massimali maggiori per sintomi adrenergici e neuroglicopenici, con un più precoce e maggiore coinvolgimento delle funzioni cognitive. Saranno necessari ulteriori studi per approfondire la risposta all'ipoglicemia dell'analogo insulinico detemir in soggetti diabetici.

**Aggiunta alla terapia orale di insulina bifasica, prandiale o basale nel diabete di tipo 2**

N Engl J Med 2007;357:1716-30

Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group

Diabetes Trials Unit, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Churchill Hospital, University of Oxford, Headington, Oxford, United Kingdom  
rury.holman@dtu.ox.ac.uk

**Background.** Nonostante la limitatezza di specifiche evidenze cliniche a sostegno di regimi terapeutici insulinici, è consuetudine aggiungere insulina alla terapia ipoglicemizzante orale in pazienti con diabete mellito di tipo 2 quando il controllo glicemico non appare adeguato.

**Metodi.** In uno studio aperto, controllato e multicentrico, 708 pazienti con diabete di tipo 2 e valori di emoglobina glicata non adeguati (da 7 a 10%), trattati con la massima dose tollerata di metformina e sulfonilurea, sono stati suddivisi in modo randomizzato in tre gruppi per l'aggiunta al trattamento orale di insulina bifasica aspart due volte al giorno, insulina prandiale aspart tre volte al giorno o insulina basale detemir una volta al giorno (due volte, quando necessario). Dopo un anno di osservazione sono stati valutati il valore medio di emoglobina glicata, la percentuale dei pazienti con un valore di emoglobina glicata uguale o inferiore a 6,5%, l'incidenza di eventi ipoglicemici e l'aumento di peso.

**Risultati.** Dopo un anno, la media dei valori di emoglobina glicata è risultata simile per i gruppi in trattamento con insulina bifasica (7,3%) e con insulina prandiale (7,2%) ( $p = 0,08$ ), ma più elevata per il gruppo in trattamento con insulina basale (7,6%,  $p < 0,001$  vs gli altri due gruppi). Le rispettive percentuali di pazienti con un valore di emoglobina glicata uguale o inferiore a 6,5% sono state del 17,0%, 23,9% e 8,1%; i rispettivi valori medi del numero di episodi ipoglicemici per paziente per anno sono stati 5,7, 12,0 e 2,3; quelli relativi all'aumento del peso sono stati di 4,7 kg, 5,7 kg e 1,9 kg. La percentuale di eventi avversi è stata simile per i tre gruppi.

**Conclusioni.** L'aggiunta di un analogo insulinico basale alla metformina e alla sulfonilurea ha determinato la riduzione della percentuale di emoglobina glicata a valori uguali o inferiori a 6,5% soltanto in una minoranza di pazienti. Invece l'aggiunta di insulina aspart bifasica due volte al giorno o prandiale ha consentito il raggiungimento di tale obiettivo in un numero significativamente superiore di pazienti, ma si è associata a un maggior rischio di episodi ipoglicemici e di incremento del peso corporeo.

**Effetti del ramipril e del rosigitazione sugli esiti cardiovascolari e renali in persone con ridotta tolleranza al glucosio e alterata glicemia a digiuno: studio controllato e randomizzato. Risultati dello studio *Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosigitazione Medication (DREAM)***

Diabetes Care 2008;Feb 11  
[Epub ahead of print]

Gli sperimentatori dello studio  
DREAM

**Obiettivo.** Una intolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance*, IGT) e/o un'alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG) sono fattori di rischio per lo sviluppo di diabete e delle malattie cardiovascolari (CVD) e renali. Sono stati valutati gli effetti del ramipril e del rosigitazione sugli esiti combinati e individuali, cardiovascolari (CVD) e renali, nella popolazione di soggetti con IGT e/o IFG arruolati nello studio *Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosigitazione Medication (DREAM)*.

**Disegno sperimentale e metodi.** 5269 soggetti di età inferiore o uguale a 30 anni, con IGT e/o IFG, in assenza di malattia cardiovascolare (CVD) nota o insufficienza renale, sono stati assegnati a random ai seguenti gruppi di trattamento: 1) ramipril, 15 mg/die vs placebo; 2) rosigitazione, 8 mg/die vs placebo. Durante il periodo di follow-up della durata di tre anni, sono stati valutati l'esito cardio-renale combinato e le sue componenti CVD e renali.

**Risultati.** Rispetto al placebo né il ramipril [15,7%, (412/2623) vs 16,0% (424/2646)] (fattore di rischio, HR, 0,98; IC al 95%, 0,84-1,13;  $p = 0,75$ ), né il rosigitazione [15,0% (394/2635) vs 16,8% (442/2634)] (HR, 0,87; IC al 95%, 0,75-1,01;  $p = 0,07$ ) hanno ridotto il rischio combinato di complicanze cardio-renali. Il ramipril non ha avuto alcun impatto sulle singole componenti (CVD e renale). Il rosigitazione ha aumentato l'incidenza di scompenso cardiaco (0,53 vs 0,08%; HR, 7,04; IC al 95%, 1,60-31,0;  $p = 0,01$ ), ma ha ridotto il rischio di complicanze renali (HR 0,80; IC al 95%, 0,68-0,93;  $p = 0,005$ ); la prevenzione del diabete è risultata associata in modo indipendente alla prevenzione di complicanze renali ( $p < 0,001$ ).

**Conclusioni.** Il ramipril non altera gli esiti cardio-renali sia combinati sia nelle loro singole componenti. Il rosigitazione, che riduce l'incidenza di diabete, riduce anche la patologia renale, ma non gli esiti cardio-renali, e aumenta l'incidenza di scompenso cardiaco.