

Dalla Letteratura

Aliskiren associato a losartan nel diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica

N Engl J Med 2008;358:2433-46

Parving H-H¹, Persson F², Lewis JB³, Lewis EJ⁴, Hollenberg NK⁵ for the AVOID Study Investigators

¹Department of Medical Endocrinology, Rigshospitalet, Copenhagen; the Faculty of Health Science, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ²Steno Diabetes Center, Gentofte, Denmark; ³Vanderbilt University, School of Medicine, Nashville; ⁴Rush University Medical Center, Chicago; ⁵Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston
hhparving@dadlnet.dk.

Effetto del candesartan sulla prevenzione (DIRECT-Prevent 1) e sulla progressione (DIRECT-Protect 1) della retinopatia nel diabete di tipo 1: studi randomizzati, controllati con placebo

Lancet 2008;372:1394-402

Chaturvedi N¹, Porta M², Klein R³, Orchard T⁴, Fuller J⁵, Parving H-H⁶, Bilous R⁷, Sjølie AK⁸ per il gruppo di studio del programma DIRECT

¹International Centre for Circulatory Health, National Heart and Lung Institute, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ²Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino; ³Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Wisconsin, Madison, WI, USA; ⁴Department of Epidemiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ⁵Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK; ⁶Department of Medical Endocrinology, University Hospital of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁷Audrey Collins Teaching

Premessa. La nefropatia diabetica è la causa principale di malattia renale allo stadio terminale nei Paesi sviluppati. Abbiamo valutato gli effetti nefroprotettivi del doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone aggiungendo un trattamento con aliskiren, un inibitore orale diretto della renina, al trattamento con la massima dose raccomandata di losartan (100 mg/die) e una terapia ottimale antipertensiva nei pazienti affetti da ipertensione e da diabete di tipo 2 con nefropatia.

Metodi. Abbiamo arruolato 599 pazienti in questo studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco. Dopo un periodo di run-in di 3 mesi, in aperto, durante il quale i pazienti assumevano 100 mg giornalieri di losartan, essi sono stati randomizzati a un periodo di 6 mesi di terapia con aliskiren (150 mg/die per 3 mesi, seguiti da un aumento del dosaggio fino a 300 mg/die per ulteriori 3 mesi) o placebo in aggiunta al losartan. L'esito primario è stato una riduzione del rapporto albumina-creatinina, come rilevato misurando un campione di urina del mattino a digiuno, a 6 mesi.

Risultati. Le caratteristiche al baseline dei due gruppi erano simili. Il trattamento con 300 mg/die di aliskiren, rispetto al placebo, hanno ridotto il rapporto albumina-creatinina nell'urina del 20% (intervallo di confidenza [IC] al 95%, 9 a 30; $p < 0,001$) con una riduzione del 50% o più nel 24,7% dei pazienti che avevano assunto aliskiren rispetto al 12,5% di quelli che avevano assunto il placebo ($p < 0,001$). Inoltre, è stata notata una lieve differenza nella pressione arteriosa tra i due gruppi trattati verso la fine dello studio (sistolica, 2 mmHg più bassa [$p = 0,07$] e diastolica, 1 mmHg più bassa [$p = 0,08$] nel gruppo con aliskiren). I numeri totali di eventi avversi e gravemente avversi sono stati simili nei due gruppi.

Conclusioni. L'aliskiren può avere degli effetti nefroprotettivi che sono indipendenti da quelli di abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti affetti da ipertensione, diabete di tipo 2 e nefropatia che stanno ricevendo il trattamento nefroprotettivo raccomandato.

Riassunto. I risultati di studi precedenti suggeriscono che i bloccanti del sistema renina-angiotensina potrebbero avere un effetto positivo sulla retinopatia diabetica. Abbiamo quindi progettato il Programma Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) per stabilire se candesartan possa ridurre l'incidenza e la progressione della retinopatia nel diabete di tipo 1.

Metodi. Sono stati eseguiti due trial randomizzati, in doppio cieco, con design parallelo e controllati con placebo in 309 Paesi in tutto il mondo. Sono stati arruolati pazienti affetti da diabete di tipo 1, normotesi e normoalbuminurici senza retinopatia nel trial DIRECT-Prevent 1, mentre quelli con retinopatia sono stati arruolati nel trial DIRECT-Protect 1, e sono stati assegnati al candesartan 16 mg/die o a placebo equivalente. Dopo 1 mese, il dosaggio è stato raddoppiato a 32 mg/die. Sia i ricercatori sia i pazienti erano all'oscuro dell'assegnamento. Gli endpoint primari erano l'incidenza e la progressione della retinopatia e sono stati definiti come per lo meno un aumento di due livelli o tre livelli rispettivamente, rispetto alla scala ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy). Questi studi sono registrati presso ClinicalTrials.gov con i numeri NCT00252733 per DIRECT-Prevent 1 e il numero NCT00252720 per DIRECT-Protect 1.

Risultati. 1421 partecipanti (età da 18 a 50 anni) sono stati assegnati casualmente al candesartan ($n = 711$) o al placebo ($n = 710$) nel trial DIRECT-Prevent 1 e 1905 partecipanti (età da 18 a 55 anni) al candesartan ($n = 951$) o al placebo ($n = 954$) nel trial DIRECT-Protect 1. L'incidenza della retinopatia è stata vista in 178 (25%) partecipanti nel gruppo candesartan rispetto a 217 (31%) nel gruppo placebo. La progressione della retinopatia si è verificata in 127 (13%) partecipanti del gruppo candesartan contro 124 (13%) nel gruppo placebo. Il rapporto di rischio (*hazard ratio*, HR) per candesartan rispetto a placebo è stato 0,82 (intervallo di confidenza al 95% [IC] 0,67-1,00, $p = 0,0508$) per l'incidenza della retinopatia e 1,02 (0,80-1,31, $p = 0,85$) per la progressione della retinopatia. L'esito post hoc di almeno un aumento di tre livelli dell'incidenza ha prodotto un HR di 0,65 (0,48-0,87, $p = 0,0034$) che si è attenuato, ma

Unit, South Cleveland Hospital, Middlesbrough, UK; ⁸Department of Ophthalmology, Odense University Hospital, Odense, Denmark
n.chaturvedi@imperial.ac.uk

Interazione tra un carente controllo glicemico e il locus 9p21 sul rischio di coronaropatia nel paziente affetto da diabete di tipo 2

JAMA 2008;300(20):2389-97

Doria A^{1,2,6}, Wojcik J^{1,2}, Xu R^{1,2}, Gervino EV^{2,3}, Hauser TH^{2,3}, Johnstone MT⁴, Nolan D¹, Hu FB^{2,5,6}, Warram JH¹

¹Research Division, Joslin Diabetes Center; ²Department of Medicine, Harvard Medical School; ³Cardiovascular Division, Beth Israel Deaconess Medical Center; ⁴Cardiovascular Medicine Division, Caritas St Elizabeth's Medical Center; ⁵Departments of Nutrition; ⁶Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts
alessandro.doria@joslin.harvard.edu

è rimasto significativo dopo le correzioni per le caratteristiche al baseline (0,71, 0,53-0,95, $p = 0,046$). Il livello EDTRS finale è probabilmente aumentato con il trattamento con candesartan sia nel DIRECT-Prevent 1 (probabilità 1,16, IC al 95% 1,05-1,30, $p = 0,0048$) sia nel DIRECT-Protect 1 (1,12, IC al 95% 1,01-1,25, $p = 0,0264$). Gli eventi avversi sono stati simili nei gruppi trattati.

Interpretazione. Anche se candesartan riduce l'incidenza di retinopatia, non abbiamo rilevato un effetto benefico sulla sua progressione.

Contesto. Un allele comune sul cromosoma 9p21 è stato ripetutamente associato all'aumento del rischio di coronaropatia (*coronary artery disease*, CAD) nella popolazione generale. Tuttavia, l'importanza di questo effetto nella popolazione diabetica non è ancora stata ben caratterizzata.

Obiettivo. Esaminare l'associazione della variante 9p21 con la CAD negli individui affetti da diabete di tipo 2 e valutare questa interazione con un carente controllo glicemico.

Design, impostazione e partecipanti. Studio di controllo dei casi in 734 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (322 con CAD diagnosticata angiograficamente e 412 senza dimostrazione di CAD) sono stati arruolati tra il 2001 e il 2006 nella Joslin Clinic, Beth Israel Deaconess Medical Center; e uno studio di coorte indipendente su 475 pazienti affetti da diabete di tipo 2 dalla Joslin Clinic il cui status di sopravvivenza è stato monitorato dal loro arruolamento tra il 1993 e il 1996 fino al 31 dicembre 2004. I partecipanti di entrambi gli studi sono stati genotipizzati per il polimorfismo con nucleotide singolo rappresentativo al 9p21 (rs2383206) e caratterizzati secondo il loro controllo glicemico a lungo termine facendo la media tra svariate misurazioni dell'emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) prese negli anni precedenti all'ingresso nello studio.

Principali misurazioni di esito. Per lo studio di controllo dei casi, è stata valutata l'associazione tra il polimorfismo a nucleotide singolo rs2383206 e la CAD definita come stenosi angiograficamente dimostrata maggiore del 50% in un'arteria coronarica principale oppure di una delle principali ramificazioni, mentre per lo studio di coorte è stata documentata la mortalità cumulativa a 10 anni.

Risultati. Gli individui omozigoti per l'allele a rischio erano significativamente più frequenti nel gruppo di controllo dei casi rispetto ai partecipanti nel gruppo di controllo (42,3% vs 28,9, $p = 0,0002$). Questa associazione non veniva alterata dalla modulazione per i fattori di rischio cardiovascolare, ma l'effetto del genotipo a rischio era ingrandito in modo significativo (p modificata per l'interazione = 0,048) in presenza di un carente controllo glicemico (peggior terzile della distribuzione dell'HbA_{1c} all'esame). Per quanto concerne il rischio di CAD nei pazienti che non presentavano né l'allele di rischio 9p21 e neppure un carente controllo glicemico, le probabilità di CAD per i partecipanti con 2 alleli di rischio, ma un buon controllo glicemico, raddoppiavano (rapporto di probabilità [odds ratio, OR], 1,99; intervallo di confidenza [IC] al 95% 1,17-3,41), mentre le probabilità per i partecipanti allo studio con lo stesso genotipo e un carente controllo glicemico aumentavano di 4 volte (OR 4,27; IC al 95% 2,26-8,01). L'interazione era più forte (p modificata = 0,005) quando si usava una misurazione del controllo glicemico a lungo termine (la media di 7 anni piuttosto che l'HbA_{1c} più recente) con OR di 7,83 (IC al 95% 3,49-17,6) per i partecipanti con 2 alleli di rischio e una cronistoria di carente controllo glicemico e 1,54 (IC al 95% 0,72-3,30) per i partecipanti con lo stesso genotipo, ma senza questa esposizione. Inoltre, è stata osservata un'interazione simile tra la variante 9p21 e il carente controllo glicemico rispetto alla mortalità cumulativa a 10 anni nello studio di coorte (43,6% nei pazienti con 2 alleli di rischio e un carente controllo glicemico, 23,1% negli individui con solo i 2 alleli di rischio, 30,0% in quelli con solo un carente controllo glicemico e 31,6% negli individui in cui entrambi i fattori erano assenti, p per l'interazione = 0,036).

Conclusione. In questa popolazione oggetto di studio, il rischio di CAD associato alla variante 9p21 era maggiore in presenza di un carente controllo glicemico nei pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Monoterapia con liraglutide contro glimepiride nel diabete di tipo 2 (LEAD-3 Mono): uno studio randomizzato, di 52 settimane, di fase III, in doppio cieco e con trattamento parallelo

Lancet 2009;373(9662):473-81

Garber A¹, Henry R², Ratner R³, Garcia-Hernandez PA⁴, Rodriguez-Pattzi H⁵, Olvera-Alvarez I⁶, Hale PM⁷, Zdravkovic M⁸, Bode B⁹ per il LEAD-3 (Mono) Study Group

¹Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; ²University of California at San Diego School of Medicine, San Diego, CA, USA; ³Georgetown University School of Medicine, Hyattsville, MD, USA; ⁴Hospital Universitario, Monterrey, Mexico; ⁵Instituto Mexicano de Investigacion Clinica, Col Roma Mexico, Mexico; ⁶Centro de Atencion a Pacientes Osteosol-COMOP, Hipodromo, Mexico; ⁷Novo Nordisk Incorporated, Princeton, NJ, USA; ⁸Novo Nordisk A/S, Denmark; ⁹Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, GA, USA agarber@bcm.tmc.edu

Punteggio genotipico oltre ai comuni fattori di rischio per la previsione di diabete di tipo 2

N Engl J Med 2008;359:2208-19

Meigs JB^{1,2}, Shrader P^{1,2}, Sullivan LM⁴, McAteer JB^{3,5}, Fox CS^{6,7}, Dupuis J⁴, Manning AK⁴, Florez JC^{2,3,5}, Wilson PWF⁸, D'Agostino RB⁹, Cupples LA⁴

¹General Medicine Division, ²Department of Medicine, ³Center for Human Genetic Research and Diabetes Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston; ⁴Department of Biostatistics, Boston University School of Public Health, Boston; ⁵Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, MA; ⁶Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston; ⁷National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study, Framingham, MA; ⁸Emory Program in Cardiovascular Outcomes Research and Epidemiology, Emory University School of Medicine, Atlanta; ⁹Mathematics and Statistics Department, Boston University, Boston jmeigs@partners.org

Premessa. Sono necessari nuovi trattamenti per il diabete mellito di tipo 2 per mantenere il giusto equilibrio tra livelli di glicemia e insulina e ridurre il rischio di aumento ponderale e di ipoglicemia. A tale scopo abbiamo voluto indagare sulla sicurezza e sull'efficacia di liraglutide come monoterapia.

Metodi. In uno studio in doppio cieco, doppio *dummy*, con controllo attivo e a gruppi paralleli, 746 pazienti con diabete precoce di tipo 2 sono stati assegnati casualmente al liraglutide una volta al dì (1,2 mg [n = 251] o 1,8 mg [n = 247]) o a glimepiride 8 mg (n = 248) per 52 settimane. L'esito primario era il cambiamento proporzionale di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}). Questo trial è registrato presso ClinicaTrials.gov con il numero NTC00294723.

Risultati. Dopo 52 settimane, l'HbA_{1c} è diminuita dello 0,51% (DS 1,20%) con glimepiride rispetto a una riduzione dello 0,84% (1,23%) con 1,2 mg di liraglutide (differenza -0,33%; intervallo di confidenza [IC] al 95% -0,53 a -0,13, p = 0,0014) e di 1,14% (1,24%) con 1,8 mg di liraglutide (-0,62, -0,83 a -0,42, p < 0,0001). Cinque pazienti nel gruppo con 1,2 mg di liraglutide e un paziente nel gruppo con 1,8 mg di liraglutide hanno sospeso il trattamento a causa del vomito, mentre nel gruppo con glimepiride nessun paziente ha sospeso il trattamento.

Interpretazione. Liraglutide è sicuro ed efficace come terapia farmacologica iniziale per il diabete mellito di tipo 2 e porta a maggiori riduzioni della HbA_{1c}, del peso, dell'ipoglicemia e della pressione arteriosa rispetto a glimepiride.

Premessa. Svatiati loci genetici sono stati convincentemente associati al rischio di diabete mellito di tipo 2. Abbiamo analizzato l'ipotesi che la conoscenza di questi loci permetta una migliore previsione del rischio rispetto alla conoscenza dei soli fattori di rischio fenotipici comuni.

Metodo. Abbiamo genotipizzato i polimorfismi di un unico nucleotide (SNP) in 18 loci associati al diabete in 2377 partecipanti dello Studio Framingham Offspring. Abbiamo creato un punteggio genotipico dal numero di alleli di rischio e usato la regressione logistica per generare le statistiche C che indicano fino a che punto il punteggio genotipico possa essere discriminante per il rischio di diabete quando usato da solo e in aggiunta ai fattori di rischio clinici.

Risultati. Ci sono stati 255 nuovi casi di diabete durante i 28 anni di follow-up. Il punteggio genotipico medio (±DS) era 17,7 ± 2,7 nei soggetti in cui si è sviluppato il diabete e 17,1 ± 2,6 tra coloro in cui il diabete non si è sviluppato (p < 0,001). Il rapporto di probabilità regolato per il sesso per il diabete era 1,12 per l'allele di rischio (intervallo di confidenza [IC] al 95% 1,07 a 1,17). La statistica C era 0,534 senza il punteggio genotipico e 0,581 con il punteggio (p = 0,11). In un modello regolato secondo il sesso e le anamnesi auto-comunicate di storia familiare di diabete, la statistica C era 0,595 senza il punteggio genotipico e 0,615 con il punteggio (p = 0,11). In un modello regolato per sesso, età, anamnesi familiare, indice di massa corporea, livello di glucosio a digiuno, pressione sistolica, livello di colesterolo HDL e livello di trigliceridi, la statistica C era 0,900 senza il punteggio genotipico e 0,901 con il punteggio (p = 0,49). Il punteggio genotipico è stato notato nell'adeguata riclassificazione del rischio al massimo nel 4% dei soggetti.

Conclusioni. Un punteggio genotipico basato su 18 alleli di rischio ha predetto nuovi casi di diabete nella comunità, ma ha fornito una previsione soltanto leggermente migliore del rischio rispetto alla conoscenza dei soli fattori di rischio comuni.

Controllo del glucosio e complicanze vascolari nei veterani affetti da diabete di tipo 2

N Engl J Med 2009;360:129-39

Duckworth W¹, Abraira C², Moritz T³, Reda D³, Emanuele N⁴, Reaven PD¹, Zieve FJ⁵, Marks J², Davis SN⁶, Hayward R⁷, Warren SR⁸, Goldman S⁹, McCarren M³, Vitek ME³, Henderson WG³, Huang GD¹⁰ per VADT Investigators

¹Phoenix Veterans Affairs (VA) Health Care Center, Phoenix, AZ; ²Miami VA Medical Center, Miami; ³Hines VA Cooperative Studies Program Coordinating Center; ⁴Hines VA Hospital, IL; ⁵Hunter Holmes McGuire VA Medical Center, Richmond, VA; ⁶Tennessee Valley Health Care System, Nashville; ⁷VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, MI; ⁸VA Cooperative Studies Program Clinical Research Pharmacy Coordinating Center, Albuquerque, NM; ⁹Southern Arizona VA Health Care System, Tucson; ¹⁰Cooperative Studies Program Central Office, VA Office of Research and Development, Washington, DC
william.duckworth@va.gov

Premessa. Gli effetti di un controllo intensivo del glucosio sugli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2 di lunga insorgenza rimangono incerti.

Metodo. Abbiamo assegnato in modo casuale 1791 veterani militari (età media 60,4 anni) che presentavano una risposta subottimale alla terapia per il diabete di tipo 2 a una terapia intensiva per il controllo del glucosio o a una terapia standard. Gli altri fattori di rischio cardiovascolare sono stati trattati in modo uniforme. Il numero medio di anni dalla diagnosi di diabete era 11,5 e il 40% dei pazienti aveva già avuto un evento cardiovascolare. L'obiettivo nel gruppo con terapia intensiva era una riduzione assoluta di 1,5 punti percentuali del livello di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), rispetto al gruppo con terapia standard. L'esito primario era il tempo intercorso dalla randomizzazione al primo evento cardiovascolare, un composito di infarto miocardico, ictus, morte per cause cardiovascolari, insufficienza cardiaca congestizia, chirurgia per malattia vascolare, coronaropatia non operabile e amputazione per cancrena ischemica.

Risultati. Il follow-up mediano è stato di 5,6 anni. I livelli medi di HbA_{1c} erano 8,4% nel gruppo con terapia standard e 6,9% nel gruppo con terapia intensiva. L'end-point primario si è verificato in 264 pazienti nel gruppo con terapia standard e in 235 pazienti nel gruppo con terapia intensiva (*odds ratio* [HR] nel gruppo con terapia intensiva 0,88; intervallo di confidenza [IC] al 95% 0,74 a 1,05; *p* = 0,14). Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi in nessuno dei componenti dell'esito primario o nel tasso di mortalità da qualsiasi causa (HR 1,07; IC al 95% 0,81 a 1,42; *p* = 0,62). Non sono state osservate differenze tra i due gruppi riguardo alle complicanze microvascolari. I tassi di eventi avversi, soprattutto l'ipoglicemia, sono stati 17,6% nel gruppo con terapia standard e 24,1% nel gruppo con terapia intensiva.

Conclusioni. Un intensivo controllo glicemico nel paziente con diabete di tipo 2 mal controllato non ha avuto alcun effetto significativo sul tasso di eventi cardiovascolari maggiori, morte o complicanze microvascolari.