

Dalla Letteratura

L'aliskiren associato a losartan nel diabete di tipo 2 e nefropatia

N Engl J Med 2008;358(23):2433-46

Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators

Department of Medical Endocrinology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
hhparving@dadlnet.dk

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

Metodi. In questo studio multinazionale randomizzato in doppio cieco, abbiamo arruolato 599 pazienti. Dopo un periodo di 3 mesi, *open-label, run-in* durante il quale i pazienti hanno assunto giornalmente 100 mg di losartan, li abbiamo randomizzati a 6 mesi di trattamento con aliskiren (150 mg/die per 3 mesi, seguito da un aumento del dosaggio a 300 mg/die per ulteriori 3 mesi) o al placebo, in aggiunta al losartan. L'esito primario a 6 mesi dall'inizio dello studio è stata la riduzione del rapporto albumina:creatinina, rilevata tramite misurazione nella prima urina del mattino.

Risultati. Le caratteristiche di *baseline* dei due gruppi erano simili. Il trattamento con 300 mg/die di aliskiren, rispetto al placebo, ha ridotto il rapporto medio urinario albumina:creatinina del 20% (IC al 95%, 9 a 30; $p < 0,001$), con una riduzione del 50% o più nel 24,7% dei pazienti che hanno assunto aliskiren rispetto al 12,5% di coloro che avevano assunto il placebo ($p < 0,001$). Si è rilevata una leggera differenza nella pressione sanguigna tra i due bracci dello studio verso la fine del periodo di trattamento (sistolica, ridotta di 2 mmHg [$p = 0,07$] e diastolica, ridotta di 1 mmHg [$p = 0,08$] nel gruppo che assumeva aliskiren). Gli eventi negativi e gravemente negativi sono stati simili nei due gruppi.

Conclusioni. L'aliskiren può avere effetti nefroprotettori che sono indipendenti dalla sua capacità di ridurre la pressione sanguigna nei pazienti ipertesi, nefropatici e con diabete di tipo 2 che stanno assumendo il trattamento nefroprotettore consigliato.

Gli effetti della riduzione intensiva del glicosio nel diabete di tipo 2

N Engl J Med 2008;358(24):2545-59

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT

Premessa. Gli studi epidemiologici hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra i livelli di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) e gli eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. Ci siamo chiesti se la terapia intensiva per abbassare i livelli di HbA_{1c} potesse portare a una riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 con patologia cardiovascolare pregressa o con ulteriori fattori di rischio cardiovascolare.

Metodo. In questo studio randomizzato, 10.251 pazienti (età media 62,2 anni) con un livello medio di HbA_{1c} dell'8,1% sono stati randomizzati alla terapia intensiva (con l'obiettivo di un livello di HbA_{1c} inferiore al 6,0%) o alla terapia standard (con l'obiettivo di un livello di HbA_{1c} da 7,0 a 7,9%). Di questi pazienti, il 38% sono donne e il 35% aveva avuto un precedente evento cardiovascolare. L'esito primario è stato una combinazione di infarto miocardico non mortale, di ictus non mortale oppure decesso da cause cardiovascolari. L'aver constatato una mortalità maggiore nel gruppo sottoposto a terapia intensiva ha portato all'interruzione della terapia dopo un follow-up medio di 3,5 anni.

Risultati. A un anno, sono stati ottenuti rispettivamente nel gruppo di terapia intensiva e nel gruppo con terapia standard livelli mediani stabili di HbA_{1c} del 6,4% e 7,5%. Durante il follow-up, l'esito primario si è verificato in 352 pazienti nel gruppo di terapia intensiva rispetto a 371 pazienti nel gruppo con terapia standard (hazard ratio 0,90; intervallo di confidenza [IC] al 95% 0,78 a 1,04; $p = 0,16$). Allo stesso tempo, 257 pazienti nel gruppo di terapia intensiva sono deceduti rispetto a 203 pazienti nel gruppo di terapia standard (hazard ratio 1,22; IC al 95% 1,01 a 1,46; $p = 0,04$). L'ipoglicemia che richiedeva assistenza e l'aumento ponderale di oltre 10 kg sono stati più frequenti nel gruppo sottoposto a terapia intensiva ($p < 0,001$).

Conclusioni. Rispetto alla terapia standard, l'utilizzo della terapia intensiva per ottenere livelli normali di emoglobina glicosilata per 3,5 anni ha portato a un aumento della mortalità e non ha ridotto in modo significativo gli eventi cardiovascolari mortali. Questi risultati rivelano un danno precedentemente sconosciuto provocato dall'abbassamento intensivo del glicosio nei pazienti ad alto rischio affetti da diabete di tipo 2.

Controllo intensivo del glucosio ematico ed esiti vascolari nei pazienti affetti da diabete di tipo 2

N Engl J Med 2008;358(24):2560-72

ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Galan BE, Joshi R, Travert F

Premessa. Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, gli effetti del controllo intensivo del glucosio sugli esiti vascolari rimangono incerti.

Metodo. Abbiamo randomizzato 11.140 pazienti con diabete di tipo 2 a un controllo standard del glucosio oppure a un controllo intensivo, definito come l'uso di gliclazide (rilascio modificato) più altri farmaci secondo necessità per raggiungere un livello di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) del 6,5% o meno. Gli end point primari consideravano la combinazione degli eventi macrovascolari significativi (decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico non mortale o ictus non mortale) e di quelli microvascolari significativi (nefropatia o retinopatia di nuova insorgenza o in peggioramento), valutati sia congiuntamente sia separatamente.

Risultati. Dopo un follow-up medio di 5 anni, il livello medio di HbA_{1c} era inferiore nel gruppo con controllo intensivo (6,5%) rispetto al gruppo con controllo standard (7,3%). Il controllo intensivo ha ridotto l'incidenza degli eventi macrovascolari e microvascolari combinati (18,1% vs 20,0% con controllo standard; hazard ratio 0,90; intervallo di confidenza [IC] al 95% 0,82 a 0,98; $p = 0,01$), oltre a quella degli eventi microvascolari significativi (9,4% vs 10,9%; hazard ratio 0,86; IC al 95% 0,77 a 0,97; $p = 0,01$), principalmente grazie a una riduzione dell'incidenza di nefropatia (4,1% vs 5,2%; hazard ratio 0,79; IC al 95% 0,66 a 0,93; $p = 0,006$), senza un effetto significativo sulla retinopatia ($p = 0,50$). Non ci sono stati effetti significativi portati dal tipo di controllo del glucosio sugli eventi macrovascolari significativi (hazard ratio con controllo intensivo 0,94; IC al 95% 0,84 a 1,06; $p = 0,32$), sulla morte da cause cardiovascolari (hazard ratio con controllo intensivo 0,88; IC al 95% 0,74 a 1,04; $p = 0,12$) o sulla morte da tutte le cause (hazard ratio con controllo intensivo 0,93; IC al 95% 0,83 a 1,06; $p = 0,28$). L'ipoglicemia grave, anche se poco comune, è stata più comune nel gruppo con controllo intensivo (2,7% vs 1,5% nel gruppo con controllo standard; hazard ratio 1,86; IC al 95% 1,42 a 2,40; $p < 0,001$).

Conclusioni. La strategia di un controllo intensivo del glucosio, con gliclazide (rilascio modificato) e altri farmaci secondo necessità, che ha abbassato il valore dell'emoglobina glicosilata al 6,5% ha portato a un 10% di riduzione relativa degli esiti degli eventi micro- e macrovascolari combinati, principalmente come conseguenza di una riduzione relativa del 21% delle nefropatie.