

Dalla Letteratura

Effetto del controllo intensivo della glicemia sugli esiti cardiovascolari e il decesso nei pazienti affetti da diabete mellito: una metanalisi dei trial controllati randomizzati

Lancet 2009;373(9677):1765-72

Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N

Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, UK
kkr25@medschl.cam.ac.uk

Premessa. Non è ancora chiaro se il controllo intensivo della glicemia sia in grado di ridurre gli eventi macrovascolari e la mortalità da tutte le cause nelle persone affette da diabete mellito di tipo 2. A tale scopo abbiamo condotto una metanalisi utilizzando trial controllati randomizzati, per stabilire se il trattamento intensivo comporti dei benefici.

Metodi. Abbiamo selezionato cinque trial controllati randomizzati prospettici per un totale di 33.040 partecipanti per valutare l'effetto di una terapia intensiva ipoglicemizzante paragonandola a una terapia non intensiva per quanto riguarda la mortalità e gli eventi cardiovascolari. È stata condotta una metanalisi causale considerando i casi di infarto miocardico letale e non letale, coronaropatia, ictus e mortalità per tutte le cause; sono stati usati gli odds ratio calcolati dai dati di ogni trial. È stata considerata e corretta l'eterogeneità statistica dei diversi trial.

Risultati. I cinque trial hanno fornito informazioni su 1497 casi di infarto miocardico non letale, 2318 di cardiopatia coronarica, 1127 di ictus e 2892 di mortalità da tutte le cause durante un follow-up di 163.000 anni/persona. Il valore medio di HbA_{1c} nel gruppo in trattamento intensivo è risultato inferiore dello 0,9% rispetto a quelli in trattamento non intensivo. Il controllo glicemico intensivo ha portato a una riduzione del 17% dei casi di infarto miocardico non letale (odds ratio, 0,83; IC al 95%, 0,75-0,93) e a una riduzione del 15% dei casi di cardiopatia coronarica (0,85; 0,77-0,93). Il controllo glicemico intensivo non ha avuto alcun effetto significativo sui casi di ictus (0,93; 0,81-1,06) e nemmeno sulla mortalità per tutte le cause (1,02; 0,87-1,19).

Interpretazione. Globalmente, il controllo glicemico intensivo, rispetto a quello standard, riduce in modo significativo gli eventi coronarici senza portare a un aumento del rischio di morte. Tuttavia, il meccanismo ottimale, la velocità e l'estensione della riduzione dell'HbA_{1c} possono essere diversi in popolazioni differenti.

Sponsor. Nessuno.

Fattori di rischio relativi allo stile di vita e diabete mellito di nuova insorgenza nella terza età - The Cardiovascular Health Study

Arch Intern Med 2009;169:798-807

Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djoussé L, Mukamal KJ, Siscovick D

Divisions of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard School of Public Health, Boston, MA USA
dmozaffa@hsph.harvard.edu

Premessa. L'impatto combinato dei fattori relativi allo stile di vita sull'incidenza del diabete mellito nell'età avanzata non è ben stabilito. L'obiettivo di questo studio è stato quello di stabilire come i fattori relativi allo stile di vita, valutati in combinazione, si relazionano al diabete di nuova insorgenza in una popolazione ampia e relativamente poco selezionata di adulti anziani.

Metodi. Abbiamo analizzato in modo prospettico le associazioni dei fattori relativi allo stile di vita, misurate ripetutamente nelle persone anziane, con l'insorgenza di diabete mellito durante un periodo di 10 anni (1989-1998) su 4883 uomini e donne di età maggiore di 65 anni (età media al baseline 73 anni, DS 6 anni) arruolati nel Cardiovascular Health Study. I gruppi con stile di vita a basso rischio sono stati definiti per livello di attività fisica (attività durante il tempo libero e passeggiate) sopra la media; il punteggio relativo all'alimentazione (maggiore ingestione di fibre e rapporto tra grassi polinsaturi e saturi, minore assunzione di grassi trans e indice glicemico medio più basso) nei primi 2 quintili; non fumatori oppure ex fumatori da oltre 20 anni o per meno di 5 pacchetti-anno; uso di alcol (minimo o moderato in modo predominante); indice di massa corporea inferiore a 25 (calcolato come peso in chilogrammi diviso per la statura in metri quadri); circonferenza addominale < 88 cm per le donne e < 92 cm per gli uomini. L'end point primario (l'insorgenza di diabete) è stata definita annualmente con l'inizio della terapia ipoglicemizzante (insulina o ipoglicemizzanti orali). Sono stati inoltre valutati i livelli di glicemia a digiuno e 2 ore dopo carico orale.

Risultati. Durante 34.539 anni-persona, si sono verificati 337 nuovi casi di diabete mellito trattato con farmaci (9,8 per 1000 anni-persona). Dopo gli aggiustamenti per età, sesso, razza, titolo di studio e reddito annuale, ogni fattore di rischio relativo allo stile di vita è stato associato in modo indipendente con l'insorgenza di diabete. Globalmente, il tasso di insorgenza di diabete era del 35% più basso (rischio relativo, 0,65; intervallo di confidenza al 95%, 0,59-0,71) per ogni ulteriore fattore di stile di vita nel gruppo a basso rischio. I partecipanti il cui livello di attività fisica e le abitudini alimentari, fumo e consumo di alcol li collocava dentro il gruppo a basso rischio avevano un'incidenza inferiore all'82%

Effetti a lungo termine di metformina sul metabolismo e sulle complicanze micro- e macrovascolari nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2

Arch Intern Med 2009;169:616-25

Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulfelé MG, Donker AJM, Stehouwer CDA

Department of Internal Medicine and Bethesda Diabetes Research Center, RA Hoogveen, Paesi Bassi
kooy.a@bethesda.nl

di diabete (rischio relativo, 0,18; intervallo di confidenza al 95%, 0,06-0,56) rispetto a tutti gli altri partecipanti. Quando si aggiungeva l'assenza di obesità (sia l'indice di massa corporea < 25 o la circonferenza addominale \leq 88/92 cm per donne/uomini) agli altri 4 fattori di basso rischio relativi allo stile di vita, l'incidenza di diabete era dell'89% inferiore (rischio relativo, 0,11; intervallo di confidenza al 95%, 0,01-0,76). Globalmente, 9 su 10 nuovi casi di diabete sembrano essere attribuibili a questi 5 fattori relativi allo stile di vita. Le associazioni erano lievemente attenuate, ma comunque altamente significative, per l'insorgenza di diabete definito come uso di farmaci oppure valore di glicemia.

Conclusione. Anche nell'età avanzata, corretti stili di vita si associano a un'incidenza statisticamente inferiore di diabete mellito di nuova insorgenza.

Premessa. Abbiamo analizzato se metformina cloridrato abbia portato effetti metabolici e (cardio)vascolari positivi nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2).

Metodi. Abbiamo valutato 390 pazienti di 3 ospedali trattati con insulina (*day hospital*) in un trial randomizzato, controllato con placebo, con un periodo di follow-up di 4,3 anni. Alla terapia insulinica è stata aggiunta metformina cloridrato – 850 mg – oppure placebo (1-3 volte al dì). L'end point primario è stato un aggregato di morbilità microvascolare e macrovascolare e di mortalità. Gli end point secondari sono stati la morbilità micro- e macrovascolare e la mortalità come punteggi aggregati separati. Inoltre, sono stati analizzati gli effetti sull'emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), il fabbisogno insulinico, i livelli lipidici, la pressione sanguigna e l'indice di massa corporea.

Risultati. Il trattamento con la metformina ha ridotto l'aumento ponderale rispetto al gruppo di controllo (aumento ponderale medio, -3,7 kg [range -3,85 a -2,28 kg]; $p < 0,001$), ha migliorato il controllo glicemico (riduzione media nel livello di HbA_{1c}, 0,4% di punto percentuale [intervallo di confidenza, IC al 95%, 0,55-0,25]; $p < 0,001$), nonostante l'obiettivo glicemico fosse simile nei due gruppi, e ridotto il fabbisogno insulinico (riduzione media, 19,63 UI/d [IC al 95%, 24,91-14,36 UI/d]; $p < 0,001$). La metformina non è stata associata a un miglioramento dell'end point primario. Tuttavia, è stata associata a un miglioramento dell'end point secondario, quello macrovascolare (hazard ratio 0,61 [IC al 95% 0,40-0,94; $p = 0,02$], spiegabile in parte con la differenza nell'aumento ponderale. Il numero necessario da trattare per prevenire un end point macrovascolare era 16,1 [IC al 95% 9,2-66,6).

Conclusioni. La metformina, aggiunta all'insulina nei pazienti affetti da DM2, ha contenuto l'incremento del peso corporeo, ha migliorato il controllo glicemico e ridotto il fabbisogno insulinico ma non ha portato a un miglioramento dell'end point primario. Tuttavia, metformina ha ridotto il rischio di patologia macrovascolare dopo un periodo di follow-up di 4,3 anni. Questi effetti benefici sostenuti nel tempo sono di conforto nella politica di proseguire con la somministrazione di metformina dopo l'introduzione di insulina in qualsiasi paziente affetto da DM2, a meno che non vi siano controindicazioni.

Livelli elevati di glicemia al momento del ricovero e mortalità nei pazienti anziani ricoverati per insufficienza cardiaca

Circulation 2009;119:1899-1907

Kosiborod M^{1,2}, Inzucchi SE^{3,4}, Sertus JA^{1,2}, Wang Y³, Masoudi FA⁵, Havranek EP⁵, Krumholz HM^{3,4}

¹Mid America Heart Institute of Saint Luke's Hospital, Kansas City, Mo; ²University of Missouri, Kansas City; ³Yale University; ⁴Yale-New Haven Hospital, New Haven, Conn; ⁵Denver Health Medical Center and University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Denver

Premessa. Anche se alcune Società Scientifiche consigliano un buon controllo glicemico per tutti i pazienti ricoverati, l'associazione tra i livelli elevati di glucosio e gli esiti avversi non è stata ancora ben stabilita nei pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca.

Metodi e risultati. Abbiamo valutato una coorte rappresentativa a livello nazionale di 50.532 pazienti anziani ricoverati per insufficienza cardiaca negli Stati Uniti tra aprile 1998 e giugno 2001. L'associazione tra la glicemia al momento del ricovero e la mortalità da tutte le cause a 30 giorni e a un anno è stata analizzata con i modelli di regressione Cox multivariata, considerando tutta la coorte e separatamente i pazienti con e senza diabete mellito. Dopo l'aggiustamento delle variabili, non è stata trovata alcuna relazione significativa tra glicemia e mortalità a 30 giorni (per i gruppi con glucosio > 110-140, > 140-170 > 170-200 e > 200 mg/dl; gli hazard ratio per la mortalità a 30 giorni erano rispettivamente 1,09 (intervallo di confidenza, IC al 95%, 0,98 a 1,22), 1,27 (IC al 95%, 1,11 a 1,45), 1,16 (IC al 95%, 0,98 a 1,37), e 1,00 (IC al 95%, 0,87 a 1,15), verso glucosio \leq 110 mg/dl; p per la tendenza lineare = 0,53). I risultati erano simili anche per la mortalità a un anno e non differivano tra i pazienti con e senza diabete mellito (per l'interazione diabete/glucosio, $p = 0,11$ e 0,55 per la mortalità a 30 giorni e a un anno, rispettivamente).

Conclusioni. Non abbiamo trovato alcuna associazione significativa tra i livelli di gli-

Uno stretto controllo glicemico riduce l'infiammazione cardiaca e il rimodellamento durante l'infarto miocardico acuto nei pazienti iperglicemici

J Am Coll Cardiol 2009;53:1425-36, doi:10.1016/j.jacc.2009.01.041

Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, Ferraraccio F, Rizzo MR, Mario Siniscalchi M, Musacchio E, D'Amico M, Rossi F, Paolisso G

Dipartimento di Geriatria e Malattie Metaboliche, Seconda Università di Napoli, Napoli raffaele.marfella@unina2.it

emia al momento del ricovero e la mortalità in una grande coorte di pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca. I nostri rilevamenti sembrano indicare che il rapporto tra iperglicemia ed esiti avversi visti nell'infarto miocardico acuto non si possano estendere automaticamente ai pazienti ricoverati per altre patologie cardiovascolari.

Obiettivi. Abbiamo analizzato i meccanismi molecolari determinati da uno stretto controllo glicemico durante il rimodellamento post-infarto nel cuore umano.

Premessa. I meccanismi molecolari tramite i quali il rigido controllo glicemico migliora il rimodellamento cardiaco durante l'infarto miocardico acuto (IMA) sono attualmente ancora sconosciuti.

Metodi. Sono stati studiati 85 pazienti con un primo IMA e sottoposti a by-pass coronarico: 38 pazienti normoglicemici sono serviti come gruppo di controllo; i pazienti iperglicemici (glucosio ≥ 140 mg/dl) sono stati randomizzati al controllo glicemico intensivo (*intensive glycemetic control*, IGC) ($n = 25$; glucosio da 80 a 140 mg/dl) oppure al controllo glicemico standard (*conventional glycemetic control*, CGC) ($n = 25$; glucosio da 180 a 200 mg/dl) per quasi 3 giorni prima dell'intervento, con infusione di insulina seguita da trattamento insulinico sottocutaneo. I parametri ecocardiografici sono stati valutati all'accettazione e dopo il periodo di trattamento. Durante l'intervento chirurgico, sono stati analizzati lo stress ossidativo (nitrotirosina, produzione dell'anione superossido $[O_2^-]$, ossido di azoto sintasi inducibile [iNOS]), l'infiammazione (fattore nucleare kappa B [NF κ B]), il fattore di necrosi tumorale [TNF- α], e l'apoptosi (caspasi-3) nei campioni biotici prelevati dalla zona peri-infartuata.

Risultati. Rispetto ai pazienti normoglicemici, quelli iperglicemici avevano un indice di performance miocardica maggiore (*myocardial performance index*, MPI) ($p < 0,05$), una frazione di eiezione ridotta ($p < 0,05$), più nitrotirosina, più iNOS e maggiore produzione di O_2^- , più macrofagi, linfociti T e cellule HLA-DR (Dako, Milano, Italia) e più attività NF κ B, di TNF- α , e maggiori livelli di caspasi-3 ($p < 0,01$) nei campioni prelevati dalle zone peri-infartuate. Dopo il periodo di trattamento, la riduzione dei livelli plasmatici di glucosio era maggiore nel gruppo IGC rispetto al gruppo CGC ($p < 0,001$). Rispetto ai pazienti IGC, i pazienti con il controllo standard avevano un MPI ($p < 0,02$) superiore, avevano una frazione di eiezione inferiore ($p < 0,05$) e avevano uno stress ossidativo più marcato, maggiore infiammazione e apoptosi ($p < 0,01$) nei campioni prelevati dalle zone peri-infartuate.

Conclusioni. Lo stretto controllo glicemico, riducendo lo stress ossidativo e l'infiammazione, può ridurre l'apoptosi nelle zone peri-infartuate e il rimodellamento nei pazienti IMA.

Controllo glicemico in pazienti con diabete di nuova diagnosi e mortalità da cardiopatia ischemica: vent'anni di follow-up dello studio norvegese HUNT

Eur Heart J 2009;30:1372-7

Dale AC, Midthjell K, Nilsen TI, Wiseth R, Vatten LJ

Department of Circulation and Medical Imaging, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norvegia ane.c.dale@ntnu.no

Obiettivi. Valutare l'influenza del controllo glicemico a lungo termine sulla mortalità per cardiopatia ischemica (*ischaemic heart disease*, IHD) in pazienti con nuova diagnosi di diabete.

Metodi e risultati. In un ampio studio di popolazione condotto in Norvegia, sono stati reclutati soggetti di età ≥ 40 anni con glicemia postprandiale ≥ 8 mmol/L; in quelli con glicemia a digiuno < 7 mmol/L, è stato effettuato un test di tolleranza al glucosio. Tra coloro cui è stato diagnosticato il diabete, 205 pazienti sono stati seguiti con misurazioni annuali di HbA_{1c}, al fine di monitorare il controllo glicemico. È stata utilizzata l'analisi di Cox (regressione stratificata) per valutare i tassi di mortalità per IHD durante i 20 anni di follow-up confrontando i pazienti diabetici di nuova diagnosi con un gruppo paragonabile di 205 soggetti non diabetici. È stata valutata la relazione tra HbA_{1c} e la mortalità per IHD. Dopo l'aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento, la mortalità per IHD nel gruppo dei diabetici è stata notevolmente superiore (HR, 1,8, IC al 95%, 1,0-3,4) rispetto al gruppo di confronto. Tuttavia, l'aumento del rischio è stato particolarmente elevato nei pazienti con HbA_{1c} nel quartile più alto (HR, 4,2, IC al 95%, 2,1-8,1). Analizzando l'HbA_{1c} come una variabile continua al variare di tempo ha mostrato un rischio maggiore del 30% (HR, 1,3, IC al 95%, 1,1-1,5) per ogni incremento in % di HbA_{1c} tra i pazienti diabetici senza malattia cardiovascolare nota al basale.

Conclusione. Uno scarso controllo glicemico a lungo termine è associato con un sostanziale aumento del rischio di morte a causa di IHD in pazienti con diabete, mentre nei pazienti in ragionevole buon controllo glicemico, il rischio di mortalità per IHD non differisce in modo sostanziale rispetto ai non diabetici.