



# CARE

*costi dell'assistenza e risorse economiche*

# 3

## LA SFIDA NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO TRA EFFICACIA, SICUREZZA E QUALITÀ DI VITA

A colloquio con **Stefano Del Prato**

Ordinario di Endocrinologia, Università di Pisa

### **A** traverso quali meccanismi il diabete aumenta il rischio cardiovascolare?

Le persone con diabete tipo 2 hanno un'incidenza di malattia cardiovascolare 2-3 volte più alta rispetto ai soggetti non diabetici; un aumento del rischio che si conferma anche quando gli altri classici fattori di rischio cardiovascolare (aumento dei livelli di colesterolo, aumento della pressione arteriosa, etc) vengono presi in considerazione.

Mi spiego meglio: se si confrontano soggetti con diabete e soggetti non diabetici con valori di colesterolo o di pressione arteriosa uguali o anche perfettamente normali, i primi continuano a presentare una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari. Il motivo di questa differenza non è ancora completamente chiaro, ma il cronico aumento della glicemia, l'alterazione metabolica caratteristica del diabete, potrebbe avere un ruolo.

L'evidenza epidemiologica mostra chiaramente come con l'aumentare della glicemia aumenti l'incidenza di malattia cardiovascolare.

Questa ipotesi è fortemente supportata dai risultati dello studio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), che ha provato come 10 anni di trattamento intensivo di soggetti con nuova diagnosi di diabete tipo 2, rispetto a un trattamento anti-iperlicemizzante meno intensivo, si traduca in una riduzione, nell'arco di 20 anni, del rischio di infarto cardiaco pari al 15%, un dato confermato dall'analisi complessiva degli studi di intervento sin qui eseguiti.

*segue a pag 2*

Anno 17 Maggio-Giugno 2015

*Care nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare – entro severi limiti economici ed etici – autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.*

- **Dalla letteratura internazionale** 4
- **Dossier**  
COLITE ULCEROSA  
E QUALITÀ DI VITA 12
- DIABETE E RISCHIO  
CARDIOVASCOLARE 19
- **Parole chiave**  
FARMACI ORFANI  
(seconda parte) 23
- **L'angolo della SIF** 28
- **L'angolo della SITECS** 30



*Stefano Del Prato è Professore di Endocrinologia presso l'Università di Pisa. La sua attività di ricerca è sempre stata focalizzata in ambito diabetologico con particolare interesse per quanto riguarda gli aspetti di fisiopatologia e terapia del diabete tipo 2 e della sindrome dell'insulinoresistenza.*

*Membro di numerose Società e Associazioni Scientifiche, è stato Presidente della Società Italiana di Diabetologia e Vice Presidente della European Association for the Study of Diabetes. Ha svolto il ruolo di Chairman del Comitato Scientifico del World Diabetes Congress svoltosi a Dubai nel 2011.*

*Ha fatto parte del Comitato Editoriale di numerosi giornali scientifici internazionali e è autore di oltre 500 articoli su riviste nazionali e internazionali, di cui oltre 350 indicizzati. Attualmente ricopre il ruolo di Assistant Editor di Diabetes & Vascular Disease Research, di Associate-Editor del Journal of Diabetes and its Complications e di Co-Editor del Journal of Endocrinological Investigation.*

***I farmaci utilizzati per il trattamento del diabete hanno tutti lo stesso peso nel ridurre le complicanze della malattia?***

Ogni farmaco ha caratteristiche che potrebbero impattare in modo diverso sul rischio cardiovascolare. Ad esempio, le sulfoniluree migliorano il controllo glicemico ma espongono al rischio di ipoglicemia che, nel soggetto cardiopatico, potrebbe scatenare una crisi anginosa. Inoltre, tra le stesse sulfoniluree esistono differenze.

Questi farmaci stimolano la produzione di insulina interagendo con i canali del potassio presenti sulla cellula che produce insulina (la cellula beta del pancreas), canali che sono anche presenti a livello dei vasi ematici.

Se una sulfonilurea agisce sugli uni (stimolando la secrezione di insulina), ma anche sugli altri, il risultato sarà l'incapacità di quei vasi di adeguare il flusso ematico in caso di evento ischemico, riducendo le difese dell'organismo in occasione, per esempio, di una crisi anginosa.

Al contrario, altri farmaci potrebbero, oltre a quello anti-iperlicemizzante, avere effetti favorevoli (ad esempio, sulla pressione o sul profilo lipidico), il che potrebbe comportare un potenziale effetto protettivo.

Ciò detto, va ricordato che sono veramente pochi gli studi specifici che hanno valutato in modo diretto i vari farmaci in termini di vantaggi cardiovascolari. I risultati del citato UKPDS hanno suggerito che un effetto cardioprotettivo possa essere esercitato dalla metformina, anche se i risultati sono stati ottenuti in poco più di 300 diabetici obesi. Lo studio proACTIVE egualmente ha suggerito un potenziale beneficio di pioglitazone, ma altri effetti collaterali di fatto limitano l'uso di questo far-

maco. Alla luce di queste parcellari informazioni e della difficoltà di disegnare studi che possano dimostrare un effettivo vantaggio cardiovascolare, più recentemente l'attenzione si è focalizzata sulla sicurezza dell'uso di questi farmaci, visto che spesso sono utilizzati in persone con elevato rischio cardiovascolare.

***Da quando si sono cominciati a fare studi sulla safety cardiovascolare dei farmaci antidiabetici e per quale motivo?***

Il tutto è iniziato con la vicenda 'rosiglitazone'. Questo è un farmaco insulino-sensibilizzante che esercita tutta una serie di effetti dimostrati in studi preclinici o in piccoli studi clinici su vari fattori coinvolti con il rischio cardiovascolare. Di fatto, una metanalisi degli studi (recentemente, peraltro, rivista e almeno in parte sconfessata) giungeva alla conclusione che il trattamento con rosiglitazone esponeva a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Il farmaco era già in uso da tempo negli Stati Uniti e in Europa e la disamina dei dati allora generati ha portato la Food and Drug Administration (FDA, l'Agenzia del farmaco americana) a prendere 2 provvedimenti: primo, mantenere il farmaco negli Stati Uniti ma con particolari segnalazioni relative alla sicurezza cardiovascolare (in Europa il farmaco è stato ritirato dal mercato); secondo, la necessità di raccogliere, già nelle fasi di sviluppo dei nuovi farmaci, informazioni relative a eventi cardiovascolari da inserire in una successiva metanalisi che permetta di definire il rischio relativo, fatta salva la successiva esecuzione di uno studio clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco di confronto con place-

**CARE**

Costi dell'assistenza e risorse economiche

*Direttore Responsabile*  
Giovanni Luca De Fiore

*Redazione*  
Antonio Federici (editor in chief)  
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano  
Mara Losi, Maurizio Marceca  
Fabio Palazzo

*Stampa*  
Arti Grafiche TRIS - Roma

*Progetto grafico ed impaginazione*  
Doppiosegno - Roma

*Fotografie:* ©2015Photos.com  
©2015Dreamstime.com  
*Disegni:* Daniela Violi

Registrazione del Tribunale di Roma  
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999  
Periodicità bimestrale.  
Finito di stampare luglio 2015

Il Pensiero Scientifico Editore  
Via San Giovanni Valdarno 8  
00138 Roma

E-mail: info@careonline.it  
Internet://www.careonline.it

Abbonamenti 2015  
Individuale: euro 90,00  
Istituzionale: euro 120,00

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiedere gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:  
Il Pensiero Scientifico Editore  
Ufficio Promozione  
Via San Giovanni Valdarno 8  
00138 Roma  
(legge 675/96 tutela dati personali)

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.  
La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale.

bo per valutare come, tra i soggetti in trattamento con il farmaco in valutazione, il numero di eventi cardiovascolari non sia maggiore di quello registrato nel gruppo trattato con placebo. In altre parole, studi di non-inferiorità – cioè di sicurezza – di ampie dimensioni.

***Cos'è uno studio di non inferiorità e qual è il suo valore?***

Uno studio di non inferiorità è uno studio con il quale viene valutata l'ipotesi che un dato trattamento sia altrettanto efficace di un trattamento di confronto. Ad esempio, che il trattamento con un nuovo farmaco anti-iperglicemizzante sia almeno tanto buono, quanto quello di uno di riferimento. Questa è una procedura correntemente utilizzata al momento dell'introduzione di un nuovo farmaco. Lo stesso principio vale nel caso specifico della sicurezza cardiovascolare. Uno studio di non inferiorità è disegnato per testare l'ipotesi che, con l'impiego di un dato farmaco, il numero di eventi cardiovascolari è sovrapponibile a quello osservato in soggetti trattati con placebo, per definizione, inerte.

Lo studio fornisce quindi informazioni relative alla sicurezza, ma non a eventuali vantaggi che un farmaco possa offrire. Questa è una distinzione importante per valutare nel modo appropriato i risultati di questi studi. Essi rispondono solo al criterio di sicurezza e non possono essere interpretati per valutare la relazione tra controllo glicemico e rischio di eventi.

Idealmente, la prova finale che la molecola in studio non ha problemi di sicurezza dovrebbe richiedere un controllo glicemico (e di tutti gli altri fattori di rischio) sovrapponibile tra il gruppo con trattamento attivo e quello con placebo.

***Sono già disponibili i risultati di tre studi di safety cardiovascolare su alcuni dei nuovi farmaci. Quali risultati hanno prodotto?***

SAVOR e EXAMINE sono i primi due di una lunga serie di studi di sicurezza. Nell'insieme parliamo di oltre 15 grandi studi, con il coinvolgimento di non meno di 150.000 persone con diabete tipo 2. Lo studio SAVOR ha reclutato perso-

ne con diabete tipo 2 che già avevano sofferto un evento cardiovascolare o che avevano un rischio cardiovascolare elevato e valutato la sicurezza di saxagliptin, un inibitore del DPP4.

In EXAMINE il farmaco in valutazione era alogliptin, un altro inibitore del DPP4. Questo studio ha reclutato soggetti a rischio ancor più elevato, che avevano sofferto un evento acuto entro i 90 giorni precedenti la loro inclusione nello studio. In entrambe le popolazioni l'impiego di saxagliptin e alogliptin non ha dimostrato differenza alcuna in termini di eventi cardiovascolari. Pertanto il principio di non inferiorità (e quindi di sicurezza) risultava dimostrato. Peraltro, in SAVOR veniva registrato un aumento delle ospedalizzazioni (ma non della mortalità) per insufficienza cardiaca. Un simile trend non statisticamente significativo è stato osservato in EXAMINE. Nel frattempo lo studio TECOS\*, che ha valutato la sicurezza di un altro inibitore del DPP4, sitagliptin, è stato completato. I risultati sono stati presentati al Congresso della American Diabetes Association, svoltosi a Boston il 5-9 giugno 2015, assieme ai risultati di ELIXA, il primo studio di sicurezza con un analogo del GLP1, lixisenatide. Anche questi studi hanno confermato la non inferiorità e quindi la sicurezza del farmaco. Inoltre lo studio TECOS non ha registrato aumento alcuno delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Questo ultimo risultato sarà certamente occasione di discussione e motivo di altra ricerca. La discussione maggiore riguarda però quando sarà possibile valutare quello che ancor più interessa il diabetologo e il suo paziente e cioè se i nuovi farmaci offrono vantaggi in termini di rischio cardiovascolare. Probabilmente questo prevede l'inclusione di tipologie di pazienti diverse da quelle sinora valutate. Infatti, siccome il dato sensibile è l'evento cardiovascolare, negli studi di sicurezza sono e saranno coinvolti soggetti con rischio molto elevato, che rendono più difficile una verifica di eventuali effetti protettivi. Al contrario, a questo fine dovrebbero essere presi in considerazione soggetti in una fase più precoce della malattia. Questo permetterebbe anche di valutare l'impatto delle nuove terapie sulle complicanze microvascolari (retinopatia, neuropatia e nefropatia), che ancora rappresentano un motivo di perdita di salute e di qualità di vita di tante persone con diabete. ■ ML

\*Un approfondimento sui risultati dello studio TECOS si può leggere in questo stesso fascicolo nel dossier **Diabete e rischio cardiovascolare** (pagine 19-22).