

JAMD

THE JOURNAL OF AMD

4/2018 SUPPLEMENTO

DIABETE E MALATTIA CARDIOVASCOLARE: NUOVE EVIDENZE?

A cura di Riccardo Candido, Alberto Aglialoro, Riccardo Fornengo, Domenico Mannino
Consiglio Direttivo AMD

- S3** **Introduzione**
R. Candido, A. Aglialoro, R. Fornengo, D. Mannino
- S6** **Il rapporto fra malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2**
A. Nicolucci
- S11** **Donne, diabete e rischio cardiovascolare**
V. Manicardi, G. Russo, M.C. Rossi
- S17** **I "CardioVascular Safety Outcomes Trials" - CVSOTs. Razionale e sviluppo**
M. Comaschi
- S23** **Cosa i Real World Data possono aggiungere ai CVO trial e come i singoli centri e le Società scientifiche possono contribuire ai RWD su pazienti diabetici a rischio CV**
C.B. Giorda
- S26** **Diabete e malattia cardiovascolare: aggiornamento sui risultati dei principali CardioVascular Outcome Trials (CVOTs)**
D. Cucinotta
- S32** **Linee guida: quali seguire, cosa dicono**
S.A. De Cosmo

- S34** **Ipoglicemia: fattore limitante il management del diabete tipo 1 e tipo 2**
F. Tuccinardi
- S40** **Innovazione e sostenibilità alla luce delle nuove evidenze**
R. Candido, D. Mannino
- S43** **Conclusioni**
R. Candido, A. Aglialoro, R. Fornengo, D. Mannino

Introduzione

R. Candido¹, A. Agliandolo¹, R. Fornengo¹, D. Mannino¹

¹ Consiglio Direttivo AMD

Corresponding author: riccardocandido@yahoo.it

RIASSUNTO

La malattia cardiovascolare complica la gestione della persona con diabete in modo e misura talmente frequenti da indurre spesso il diabetologo alla scelta di target glicemici meno ambiziosi, per il timore di incorrere negli outcomes negativi di un trattamento intensivo. Dal punto di vista del medico specialista quindi, ridurre il rischio di ipoglicemie e minimizzare le variazioni glicemiche circadiane sono sfide importanti proprio nell'ottica di migliorare la durata e la qualità di vita dei soggetti diabetici, riducendone il numero e la durata delle ospedalizzazioni (ottimizzando dunque le risorse e riducendo la spesa a carico del SSN). A motivo di ciò lo specialista diabetologo - oggi più che mai - va esortato ad affrontare la patologia con approccio volto a rallentare la progressione delle complicanze a lungo termine, in particolare quelle cardiovascolari, al di là delle mere speculazioni glicemologiche. Questa è dunque la premessa concettuale di un incontro scientifico di cui AMD in qualità di associazione da sempre sensibile ai bisogni formativi dei medici diabetologi italiani si è fatta promotrice: rifocalizzare l'importanza della fenotipizzazione e della personalizzazione della terapia anti-iper-glicemizzante, orientandosi nel vasto panorama terapeutico odierno, con una visione sempre più "cardiometabolica", al fine di implementare la sensibilità della comunità scientifica e sociale verso una gestione quanto più agevole possibile della cronicità diabete è stato l'obiettivo principale dell'evento del quale la presente monografia rappresenta una sintesi saliente.

Parole chiave diabete, malattia cardiovascolare, genere, ipoglicemia, nuovi farmaci, cardiovascular outcome trials, real world data.

SUMMARY

Cardiovascular disease complicates the management of the person with diabetes in such a way and measure that it often leads the diabetologist to choose less ambitious glycemic targets, for fear of incurring in the negative effects of an intensive treatment. Therefore, from the point of view of the diabetes specialist, reducing the risk of hypoglycaemia and minimizing glycemic variability are important challenges with the aim of improving the duration and quality of life of patients with diabetes, reducing the number and duration of hospitalizations (optimizing therefore the resources and reducing the costs of the Italian National Health



Citation R. Candido, A. Agliandolo, R. Fornengo, D. Mannino (2019) Introduzione. JAMD Vol. 21-4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Copyright © 2019 Candido et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

System). Based on this observation the diabetologists – today more than ever – should be urged to address the disease with an approach aimed at slowing the progression of long-term complications, especially cardiovascular ones, beyond mere glycemetic control. This is therefore the conceptual premise of a scientific meeting of which AMD, as an association that has always been sensitive to the training needs of Italian diabetologists, has promoted: refocusing the importance of phenotyping and the customization of anti-hyperglycaemic therapy, orienting itself in the wide therapeutic panorama, with an increasingly “cardiometabolic” vision, in order to implement the sensitivity of the scientific and social community towards the easiest of possible management of diabetes, was the main objective of the event of which this paper represents a synthesis.

Key words diabetes mellitus, cardiovascular disease, gender, hypoglycaemia, new drugs, cardiovascular outcome trials, real world data.

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità fra le persone con diabete (DM): il rischio di morte per cause cardiovascolari aumenta di oltre 2 volte⁽¹⁾, il rischio di infarto e ictus aumenta fino a 4 volte rispetto alla popolazione non diabetica^(2,3) e il 50–60% dei decessi sono attribuibili alle malattie cardiovascolari^(4,5). Le persone con diabete vivono fino a 6 anni di meno rispetto alle persone senza diabete nella stessa fascia di rischio⁽¹⁾.

Nonostante i dati sul controllo dei fattori di rischio e sui profili assistenziali mostrano incoraggianti trend di miglioramento, a livello mondiale una morte su 5 (21%) per cardiopatia ischemica e una su 8 (13%) per ictus è attribuibile ad elevati livelli glicemici (Figura 1)⁽⁶⁾.

L’iperglicemia è fra le principali cause di morte sia nei paesi sviluppati che in via di sviluppo, in Italia è al quarto posto dopo ipertensione, BMI e fumo⁽⁷⁾. Si stima che ogni minuto nel mondo muoiono 6 persone per malattie cardiovascolari legate all’iperglicemia: sono circa 3,2 milioni di morti all’anno. Questo è indubbiamente un dato epidemiologico importante e che deve far riflettere se confrontato con i 3,9 milioni di morti all’anno correlati all’ipercolesterolemia e con i 4,8 milioni di morti all’anno correlati al fumo⁽⁶⁾. Riguardo all’impatto delle complicanze cardiovascolari nel diabete di tipo 2 in Italia, l’infarto del miocardio ha la più alta prevalenza, seguito dalla rivascolarizzazione coronarica, rivascolarizzazione carotidea, ictus e rivascolarizzazione periferica. La prevalenza delle complicanze cardiovascolari aumenta in maniera esponenziale con l’aumentare della durata della malattia diabetica: in soggetti con durata di malattia fino a 2 anni è del 13.5%, arriva al 25.6% in soggetti diabetici tra 10 e 20 anni, e addirittura al 34.1% in soggetti con oltre 20 anni di malattia⁽⁸⁾.

Le complicanze macrovascolari continuano a rappresentare non solo la prima causa di mortalità ma anche quella di maggior consumo di risorse fra le persone con diabete. La patologia cardiovascolare rappresenta la principale causa di ospedalizzazione dei pazienti diabetici (scompenso cardiaco, infarto miocardico acuto, cardiopatia ischemica cronica, occlusione arterie cerebrali, aritmie cardiache, aterosclerosi) come documentato recentemente anche dall’Osservatorio ARNO Diabete. Le MCV sono responsabili del 30% dei costi diretti, per un totale di circa 2,7 miliardi di Euro l’anno⁽⁹⁻¹¹⁾.

In questa rassegna, che rappresenta la sintesi di un incontro organizzato da AMD sul tema del diabete e delle malattie cardiovascolari, verranno esaminati l’e-

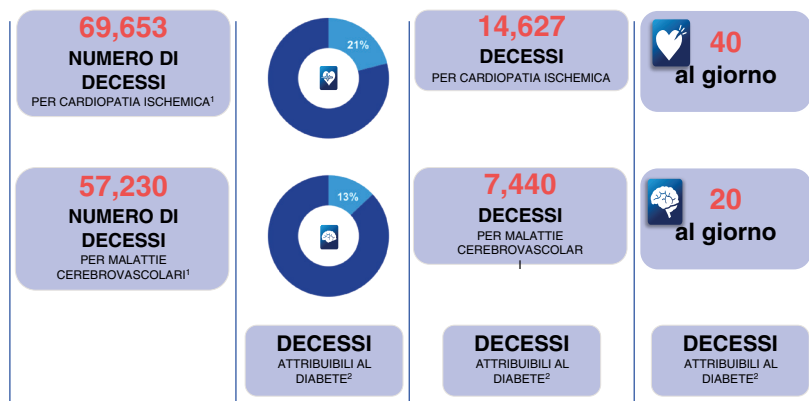


Figura 1 | La mortalità per cause cardiovascolari attribuibili al diabete in Italia e nel mondo.

¹ Adattato da ISTAT 2014. ² Adattato da Danaei G et al. Lancet 2006; 368:1651-59.

pidemiologia delle complicanze cardiovascolari nelle persone con diabete ed alcuni aspetti innovativi relativi al genere e rischio cardiovascolare; ai recenti trial di sicurezza cardiovascolare ed ai “real world data” e alla innovazione farmacologica in ambito diabetologico coniugata alla sicurezza dei farmaci ed alla sostenibilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *Emerging Risk Factors Collaboration*. *N Engl J Med* 364:829–841, 2011.
2. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. *Diabetes Care* 22:1077–83, 1999.
3. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73–8, 2006.
4. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 2015.
5. WHO – Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
6. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 368:1651–9, 2006.
7. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386:2287–323, 2015.
8. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 274:176–91, 2013.
9. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40:S1–135, 2017
10. Pagano E, De Rosa M, Rossi E et al. The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: The population-based CINECA–SID ARNO Diabetes Observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26:944–50, 2016.
11. Scalone L, Cesana G, Furneri G et al. Burden of diabetes mellitus estimated with a longitudinal population-based study using administrative databases. *PLoS One* 9:e113741, 2014.

RESEARCH ARTICLE

Il rapporto fra malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2

A. Nicolucci¹¹Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, PescaraCorresponding author: nicolucci@coresearch.it

L'ENTITÀ DEL PROBLEMA

Fra le complicanze croniche del diabete, le malattie vascolari cardiache, cerebrali e periferiche sono frequenti e gravate da un importante peso clinico, sociale ed economico. La presenza, estremamente comune, di ipertensione arteriosa e dislipidemia accrescono ulteriormente il rischio cardiovascolare associato al diabete.

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morbilità e mortalità fra le persone affette da diabete. A parità di età, sesso, abitudine al fumo e indice di massa corporea, il rischio di morte per cause cardiovascolari è all'incirca raddoppiato in presenza di diabete⁽¹⁾. Analogamente, il diabete aumenta il rischio di infarto del miocardio e di ictus fino a 4 volte^(2,3).

Fra le persone con diabete, le malattie cardiovascolari sono responsabili del 50-60% dei decessi^(4,5). A livello mondiale, una morte su 5 (21%) per cardiopatia ischemica e una morte su 8 (13%) per ictus sono attribuibili al diabete⁽⁶⁾. In termini numerici, si stima che ogni anno nel mondo muoiano per cause cardiovascolari legate al diabete 2,2 milioni di persone, l'84% delle quali nei Paesi a basso-medio reddito⁽⁶⁾. In altri termini, nel mondo ogni minuto muoiono 6 persone per malattie cardiovascolari legate all'iperglicemia. In media, una diagnosi di diabete all'età di 40 anni riduce l'aspettativa di vita di circa 6 anni negli uomini e di circa 7 anni nelle donne⁽¹⁾. La metà di questa riduzione di aspettativa di vita è imputabile alle malattie cardiovascolari.

L'iniziativa del WHO "Global Burden of Disease" valuta periodicamente quali siano i principali fattori di rischio di morte a livello globale⁽⁷⁾. Nel 2000, l'iperglicemia si poneva all'ottavo posto fra le cause più importanti (al primo posto era la malnutrizione infantile, seguita da ipertensione arteriosa e fumo). La stessa analisi relativa al 2013 vede al primo posto l'ipertensione arteriosa, seguita da fumo e obesità, mentre l'iperglicemia sale al quinto posto. Considerando che oltre il 70% delle persone con diabete di tipo 2 è affetto da ipertensione e la vasta maggioranza presenta eccesso ponderale, è evidente come il diabete stia diventando a livello globale uno dei principali problemi di salute. La stessa analisi del Global Burden of Disease ha inoltre evidenziato come l'iperglicemia rappresenti la quinta causa di morte nei Paesi sviluppati e la quarta causa di morte in Italia, mentre nei Paesi in via di sviluppo essa occupa il terzo posto⁽⁷⁾.

OPEN
ACCESSPEER-
REVIEWED

Citation A. Nicolucci (2019) Il rapporto fra malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2. JAMD Vol. 21-4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Accepted January, 2019

Published January, 2019

Copyright © 2019 Nicolucci. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

**LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI
NELLE PERSONE CON DIABETE
DI TIPO 2 IN ITALIA**

Recenti dati epidemiologici derivanti dallo studio RIACE indicano che le complicanze cardiovascolari sono molto comuni fra le persone con diabete di tipo 2 nel nostro Paese. Fra i pazienti seguiti presso i centri di diabetologia, uno su 10 (11,1%) ha avuto un infarto, uno su 10 (10%) ha avuto un intervento di riperfusione o rivascolarizzazione coronarica, il 3,3% ha avuto un ictus, il 5,5% un intervento di rivascolarizzazione carotidea e il 2,9% un intervento di rivascolarizzazione degli arti inferiori⁽⁸⁾. La prevalenza di complicanze cardiovascolari aumenta con la durata del diabete, raggiungendo il 34,1% fra le persone che abbiano il diabete da oltre 20 anni (figura 1). È tuttavia importante sottolineare come entro due anni dalla diagnosi già il 13,5% dei pazienti abbia avuto un evento. Questo dato sottolinea come la diagnosi di diabete di tipo 2 venga spesso posta in ritardo, spesso proprio in coincidenza con la comparsa di una complicanza, e sottolinea l'urgenza di interventi rivolti ad identificare e trattare precocemente le persone affette da diabete.

Applicando le stime di prevalenza di complicanze cardiovascolari riscontrate nello studio RIACE ad una popolazione di 3,2 milioni di persone con diabete (in base ai dati ISTAT), è possibile stimare che ci siano oggi in Italia circa 742.400 persone con diabete e pregresso evento cardiovascolare. Guardando alle singole complicanze (uno stesso soggetto può averne

più di una), possiamo stimare che ci siano 355.200 persone con diabete che hanno avuto un infarto, 105.600 che hanno avuto un ictus, 320.000 con pregresso intervento di riperfusione/rivascolarizzazione coronarica, 176.000 con pregressa rivascolarizzazione carotidea e 92.800 con pregressa rivascolarizzazione dei vasi periferici.

L'impatto delle malattie cardiovascolari è evidente anche per quanto riguarda la mortalità. In base ai dati ISTAT 2014⁽⁹⁾, in Italia il numero di decessi annuali attribuibili a cardiopatia ischemica ammonta a 69.653, mentre i decessi attribuibili a malattie cerebrovascolari sono 57.230. Applicando le stime in base alle quali il 21% dei decessi per cardiopatia ischemica e il 13% di quelli per ictus sono attribuibili al diabete⁽⁶⁾, si può calcolare che nel nostro Paese ogni anno 14.627 decessi per cardiopatia ischemica e 7.440 decessi per ictus siano dovuti al diabete. In altri termini, ogni giorno in Italia muoiono 40 persone per infarto e 20 persone per ictus provocati dal diabete.

**IL CONTROLLO DEI FATTORI DI
RISCHIO CARDIOVASCOLARI FRA
LE PERSONE CON DIABETE**

L'iniziativa Annali AMD fornisce uno spaccato estremamente ampio e rappresentativo dell'assistenza erogata alle persone con diabete dalle strutture specialistiche⁽¹⁰⁾. I dati degli Annali AMD, relativi a oltre mezzo milione di persone con diabete di tipo 2, indicano come il controllo dei più importanti fattori

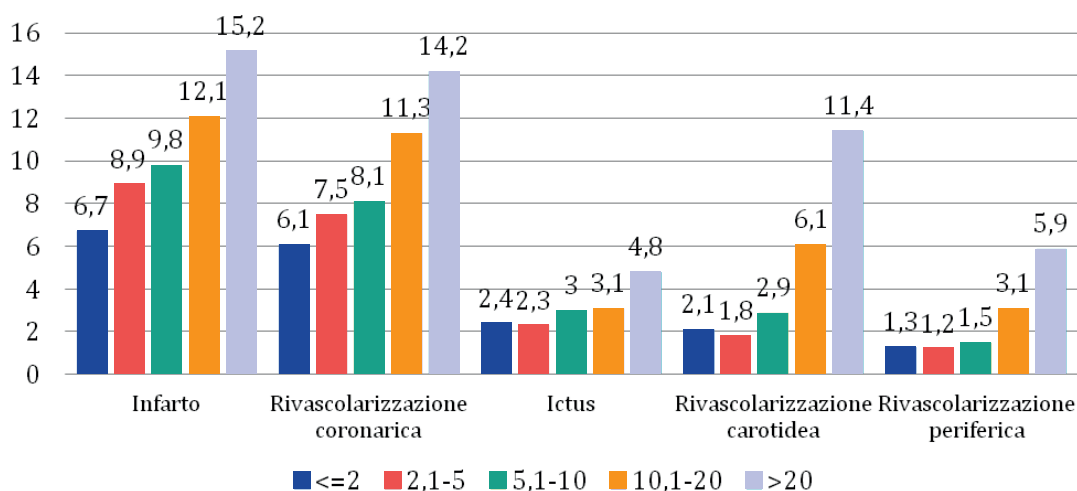


Figura 1 | Prevalenza delle complicanze cardiovascolari in relazione alla durata in anni del diabete (studio RIACE).

di rischio cardiovascolare sia ancora insoddisfacente, nonostante i tangibili miglioramenti nel corso degli anni.

Nell'ambito dell'iniziativa Annali AMD, sono stati recentemente valutati i dati del 2015 relativi a circa 40.000 pazienti con DM2 seguiti presso strutture afferenti al Full Data Circle. Fra i soggetti valutati, il 18,8% presentava valori di HbA1c >8,0%, il 13,8% mostrava valori di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl e il 41,4% presentava valori di pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg. Pur ribadendo il trend di continuo miglioramento della qualità delle cure erogate dalle strutture specialistiche, questi dati documentano l'esistenza di un ampio margine di miglioramento. I dati mostrano inoltre la persistenza di inerzia nell'intensificare la terapia: fra i soggetti con HbA1c $\geq 9,0\%$, il 22,8% non è trattato con insulina; analogamente, il 42,8% dei soggetti con colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl non è trattato con farmaci ipolipemizzanti e il 22,2% dei soggetti con pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg non è in trattamento con farmaci antiipertensivi. Questi dati documentano l'assoluta necessità di adottare un approccio multifattoriale, rivolto al controllo di tutti i fattori di rischio più importanti. Purtroppo, il confronto dei dati del 2015

con quelli relativi all'intera rete Annali AMD (anno 2011) documentano importantissimi progressi nella qualità dell'assistenza, sia per quanto riguarda gli outcome favorevoli, sia per quanto riguarda le misure di intensità terapeutica (Tabella 1).

L'IMPATTO ECONOMICO DELLE COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DEL DIABETE

Le complicanze cardiovascolari contribuiscono in modo importante ai costi assistenziali del diabete. Secondo l'American Diabetes Association, le malattie cardiovascolari rappresentano la maggior componente sia dei costi diretti che di quelli indiretti legati al diabete⁽¹¹⁾.

Nel nostro Paese, si stima che i costi diretti medi annuali per una persona con diabete senza complicanze cardiovascolari siano di circa 2.800 euro. Tuttavia, il costo sale a oltre 6.000 euro in caso di una complicanza cardiovascolare e supera i 10.000 euro in presenza di una complicanza cerebrovascolare⁽¹²⁾. Oltre il 50% dei costi diretti del diabete è da attribuire ai ricoveri in ospedale, e le complicanze cardiovascolari

Tabella 1 | Confronto degli indicatori di qualità dell'assistenza fra il 2011 (Annali AMD) e il 2015 (Full Data Circle).

| INDICATORE | 2011 (%) | 2015 (%) | (%) |
|---|----------|----------|-------|
| HbA1c $\leq 7,0\%$ | 43,8 | 52,0 | +18,7 |
| HbA1c >8,0% | 27,2 | 18,8 | -30,9 |
| HbA1c $\geq 9,0\%$, non trattati con insulina | 40,5 | 22,8 | -43,7 |
| HbA1c $\geq 9,0\%$ nonostante terapia insulinica | 25,7 | 17,7 | -31,1 |
| C-LDL <100 mg/dl | 48,1 | 61,3 | +27,4 |
| C-LDL ≥ 130 mg/dl | 21,7 | 13,8 | -36,4 |
| C-LDL ≥ 130 mg/dl, non trattati con statine | 57,5 | 42,8 | -25,6 |
| C-LDL ≥ 130 mg/dl nonostante terapia con statine | 18,1 | 12,1 | -33,1 |
| Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg | 52,9 | 41,4 | -21,7 |
| Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg, non trattati | 30,2 | 22,2 | -26,5 |
| Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg, nonostante il trattamento | 56,8 | 43,7 | -23,1 |
| Trattamento ipolipemizzante | 45,0 | 62,8 | +39,6 |
| Trattamento antiipertensivo | 60,4 | 72,9 | +20,7 |

rappresentano le più frequenti cause di ricovero. In base ai dati ARNO diabete⁽¹³⁾, fra le prime 10 cause di ricovero in ospedale per le persone con diabete, 6 sono da ricondurre a complicanze cardio-cerebro-vascolari, con lo scompenso cardiaco al primo posto e l'infarto del miocardio al terzo posto. Rispetto alle persone senza diabete di pari età, sesso e medico prescrittore, le persone con diabete presentano un rischio di ricovero in ospedale per cause cardiovascolari e cerebrovascolari circa doppio, mentre il rischio di ricovero per vasculopatia periferica è 4 volte maggiore e quello per amputazioni di parti più o meno estese degli arti inferiori è 8 volte maggiore⁽¹⁴⁾.

Un'analisi relativa ai dati amministrativi della Regione Lombardia ha evidenziato come il 54,2% dei costi diretti associati al diabete sia dovuta ai ricoveri in ospedale⁽¹⁵⁾. Di questi ultimi, un terzo (35,6%) è attribuibile alle complicanze cardiovascolari. Inoltre, la spesa farmaceutica contribuisce ai costi diretti per il 31,5%; anche in questo caso, un terzo della spesa farmaceutica (33,5%) è legata ai farmaci per il sistema cardiovascolare. Considerando che ogni anno in Italia i costi diretti per il diabete ammontano a circa 9 miliardi di Euro, applicando le percentuali della Regione Lombardia si può stimare che circa 4,9 miliardi di spesa siano da imputare ai ricoveri in ospedale. Di questi, il 35,6%, e cioè 1,737 miliardi è attribuibile alle complicanze cardiovascolari. Analogamente, circa 2,835 miliardi di spesa sono riconducibili ai farmaci, dei quali un terzo (poco meno di un miliardo di Euro) relativo ai farmaci del sistema cardiovascolare. Complessivamente, per la sola spesa ospedaliera e farmaceutica, le complicanze cardiovascolari sono responsabili di una spesa pari a 2,686 miliardi all'anno, e cioè a circa un terzo (29,8%) dei costi diretti del diabete.

CONCLUSIONI

I dati presentati sottolineano l'urgenza di accordare la priorità al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare nelle persone con diabete per contrastarne l'impatto clinico, sociale ed economico. È pertanto necessario agire con un approccio olistico che tenga conto non solo del controllo metabolico, ma anche di quello pressorio e lipidico, oltre ad intervenire per rimuovere l'abitudine al fumo di sigaretta. A tal fine i modelli di cura cronica, nel contesto di una continuità assistenziale fra cure primarie e specialistiche, devono prevedere un importante investimento sugli interventi educativi rivolti a migliorare gli stili di vita e rispettare le linee guida per quanto riguarda il moni-

toraggio e il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare. È importante sottolineare come le nuove classi di farmaci per il diabete, quali gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori dell'SGLT-2 si siano dimostrate, nell'ambito di sperimentazioni cliniche su larga scala, in grado di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare, offrendo importanti opportunità per ridurre il peso di queste complicanze⁽¹⁶⁾. Inoltre, le nuove opzioni terapeutiche disponibili consentono il raggiungimento di un adeguato controllo metabolico minimizzando al tempo stesso il rischio di ipoglicemie e di aumento di peso, entrambi associati ad un eccesso di rischio cardiovascolare. Inoltre, questi farmaci influiscono anche in modo positivo sul controllo pressorio e lipidico, fornendo un ulteriore ausilio al raggiungimento di adeguati target terapeutici nelle persone ad elevato rischio cardiovascolare.

In conclusione, nonostante i continui progressi nella cura del diabete e delle complicanze associate, permane un importante divario fra le evidenze scientifiche disponibili e la loro applicazione nella normale pratica clinica. Alla luce della continua crescita della prevalenza del diabete, il peso clinico ed economico delle complicanze cardiovascolari è destinato ad aumentare ulteriormente negli anni a venire. Solo adottando un approccio proattivo ed intensivo di controllo dei più importanti fattori di rischio, superando l'inerzia terapeutica più volte documentata, sarà possibile invertire questo trend, garantendo a tutti i pazienti cure adeguate.

BIBLIOGRAFIA

1. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829-841, 2011.
2. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 22:1077-83, 1999
3. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73-8, 2006.
4. International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. www.idf.org/cvd
5. WHO - Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
6. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 368:1651-9, 2006.

7. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386:2287–323, 2015.
8. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 274:176–91, 2013.
9. ISTAT cause di morte. <https://www.istat.it/it/files//2017/05/Report-cause-di-morte-2003-14.pdf>
10. Rossi MC, Candido R, Ceriello A et al. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol* 52:557–71, 2015.
11. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40:S1–S135, 2017.
12. Pagano E, De Rosa M, Rossi E et al. the relative burden of diabetes complications on healthcare costs: The population-based CINECA-SID ARNO Diabetes Observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26:944–50, 2016.
13. ARNO Diabete, rapporto 2015. http://www.siditalia.it/images/Documenti/NEWS/Rapporto_Arno_Diabete_2015.pdf
14. De Berardis G, D'Ettorre A, Graziano G et al. DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22:605–12, 2012.
15. Scalone L, Cesana G, Furneri G et al. Burden of diabetes mellitus estimated with a longitudinal population-based study using administrative databases. *PLoS One* 9:e113741, 2014.
16. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A; D&CVD EASD Study Group. Updates on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 16:128, 2017.
17. International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Executive summary. <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/cardiovascular-disease/cvd-report/9-diabetes-and-cardiovascular-disease-executive-summary.html>

RESEARCH ARTICLE

Donne, diabete e rischio cardiovascolare

V. Manicardi¹, G. Russo², M.C. Rossi³, P. Li Volsi⁴

¹ Coordinatore Gruppo Annali AMD, ² Università di Messina, ³ Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara, ⁴ Coordinatore Gruppo Donna AMD, Gruppo di Lavoro Annali AMD

Corresponding author: Valeria.Manicardi@ausl.re.it

L'aumento di rischio cardiovascolare nelle donne con diabete è noto da tempo⁽¹⁾, è oggetto di studio e di approfondimento in diversi paesi europei ed extraeuropei, ed è stato confermato anche di recente negli USA⁽²⁾. I registri N-Hanes negli USA hanno documentato come la malattia cardiovascolare sia in calo negli ultimi 25 anni del 2° millennio, ma non nei diabetici e sia in aumento nelle donne con diabete. Lo studio dell'Emerging Risk factors Collaboration⁽¹⁾ ha messo in evidenza gli anni di vita persi dalle persone con diabete tipo 2 in base al genere (Figura 1).

Le donne con diabete hanno ottenuto da sempre "pari opportunità" di essere colpite da infarto, perché hanno perso la protezione ormonale dall'infarto miocardico in età fertile, e le cause sono ben discusse nell'editoriale di G. Russo⁽³⁾. La Metanalisi di Huxley di 29 studi sulla mortalità cardiovascolare corretti per fattori confondenti mostrava già nel 2006 che le donne con diabete hanno il 50% in più di rischio di eventi cardiovascolari fatali (RR F vs M = 1,49) rispetto agli uomini. Le cause identificate sono l'evidenza di un peggiore profilo di rischio cardiovascolare globale, ma anche di un sottotrattamento con statine, ac. acetilsalicilico e farmaci antipertensivi⁽⁴⁾ (Figura 2).

Le donne con diabete hanno anche un aumentato rischio di stroke rispetto ai maschi (HR pari a 2.08 in men vs 2,32 in women),⁽⁵⁾ e l'aumentato rischio è maggiore nelle fasce di età più giovani (HR pari a 8,18 nelle donne con età 35-54 anni) e si riduce con l'età. La review di Maric-Bilkán nel 2017 analizza le differenze di genere nelle complicanze



Citation V. Manicardi, G. Russo, M.C. Rossi, P. Li Volsi (2019) Donne, diabete e rischio cardiovascolare. JAMD Vol. 21-4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Accepted January, 2019

Published January, 2019

Copyright © 2019 Manicardi et al. This is an open access article edited by AMD, published by Idelson Gnocchi, distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

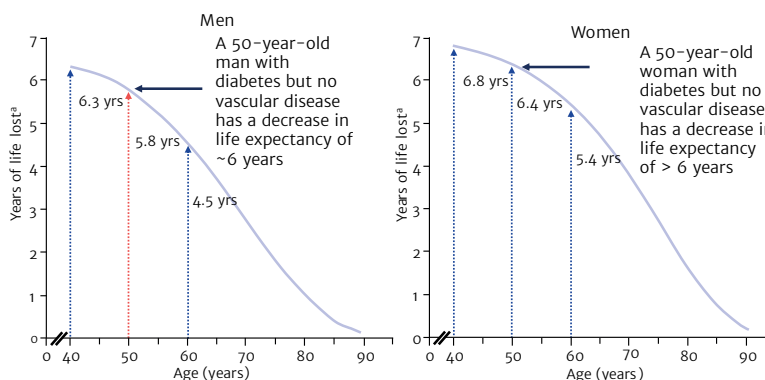


Figura 1 | Anni di vita persi in uomini e donne con diabete (adattato da ¹)

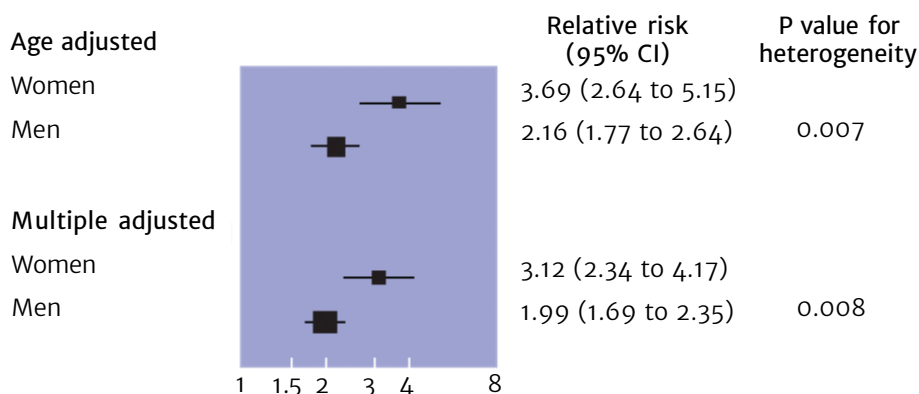


Figura 2 | Mortalità per eventi coronarici in uomini e donne con Diabete (adattato da Huxley R et al. BMJ 332:73-8, 2006).

micro e macro vascolari: nel diabete tipo 1 la mortalità per cardiopatia ischemica è significativamente maggiore nelle donne, in ogni fascia di età, e lo Stroke mostra una maggiore incidenza nelle donne, ed una peggiore prognosi⁽⁶⁾.

Nel diabete tipo 2, dove le evidenze sono maggiori, si conferma il rischio per le donne 2-5 volte superiore per coronaropatia, rispetto all'aumento da 1 a 3 volte per gli uomini nei confronti della popolazione non diabetica. Il rischio relativo di eventi coronarici maggiori si conferma significativamente più elevato nelle donne rispetto ai maschi, anche dopo aver corretto per i fattori di rischio cardio vascolari classici (HR: F 14,7 vs M 3,8). I risultati sullo stroke non sono univoci, anche se una larga metanalisi evidenzia un rischio relativo di 2,28 nelle donne vs 1,38 negli uomini, e la sopravvivenza dopo il primo stroke è ridotta nelle donne con diabete tipo 2. L'arteriopatia periferica è invece significativamente maggiore nei maschi con diabete e raddoppia il rischio di stroke negli stessi⁽⁶⁾. Nella provincia di Reggio Emilia, dove la struttura complessa di Epidemiologia dell'AUSL ha costruito con il coordinamento di diabetologia il Registro Diabete dal 2009⁽⁷⁾, abbiamo di recente dimostrato che le donne con diabete hanno un aumentato rischio di morte per malattia cardiovascolare, soprattutto infarto miocardico e malattia renale⁽⁸⁾; i diabetici inoltre hanno un rischio aumentato - quasi doppio - per ictus e infarto, quasi triplo per scompenso cardiaco, ma le donne con diabete tipo 2 hanno un rischio di infarto miocardico maggiore dei maschi (2,58 vs 1,78)⁽⁹⁾.

In AMD la medicina di genere nasce nel 2010, e si pone l'obiettivo di rivisitare i dati degli Annali in ottica di genere, cercando di dare risposta a tre domande:

- Esistono differenze legate al genere nella qualità della cura erogata?
- nel profilo di rischio CV?
- nella appropriatezza ed intensità della cura?

Nel 2013 abbiamo pubblicato⁽¹⁰⁾ i dati su 415.320 diabetici tipo 2 seguiti da 236 servizi diabetologici in Italia. Le differenze di genere negli Annali AMD sono giocate tra differenze di natura fisiopatologica e differenze di natura assistenziale. Le 188.125 donne di questo studio hanno mostrato differenze genere specifiche rispetto ai 227.169 uomini: le donne sono più anziane, hanno una durata del diabete superiore di un anno e sono più obese, ma anche dopo aver corretto per queste variabili, i target raggiunti per i principali indicatori di esito intermedio - HbA1c, PAS/PAD, LDL-Colesterolo e BMI - sono sistematicamente a sfavore delle donne, in qualsiasi fascia di età (Figura 3) e di durata di malattia. In particolare le donne con BMI >35 sono il doppio dei maschi nelle fasce di età più giovani e questa differenza si annulla solo dopo i 70 anni; il BMI inoltre è l'unico fattore di rischio cardiovascolare che non è migliorato dal 2005 al 2011 nei dati degli Annali. Così come i target per l'LDL-Colesterolo sono raggiunti significativamente di meno nelle donne di qualunque età e durata del diabete rispetto ai maschi (Figura 4).

Il mancato raggiungimento dei target di LDL-C è sempre a sfavore delle donne con DT2, sia trattate che non trattate con statine, e le differenze aumentano con età e durata del diabete⁽¹¹⁾. Le donne con DT2 più anziane sono quindi a maggior rischio di cardiopatia ischemica. Lo statement del 2016 dell'AHA⁽¹²⁾ evidenzia che l'obesità è nelle donne giovani il fattore di rischio più importante per l'infarto miocardico, e la S. metabolica e il diabete tipo 2 moltiplicano per 3 e per 4 rispettivamente il rischio di avere un infarto nelle donne giovani. Ma anche il peggior profilo lipidico nelle donne con diabete, dimostrato dai dati italiani degli Annali, predispone all'aumentato rischio di eventi cardiovascolari. La elegante dimostrazione del gruppo dell'università di Messina di G. Russo⁽¹³⁾ che le donne con diabete tipo 2, senza cardiopatia ischemi-

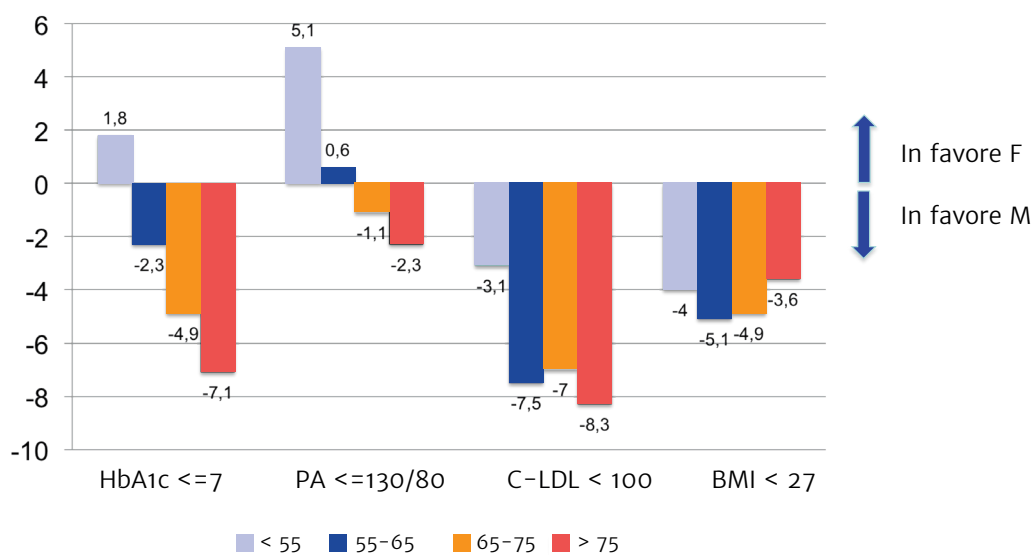


Figura 3 | Andamento degli outcomes intermedi dei maschi e nelle femmine con Diabete T2 in Italia: i target di HbA1c, PAS/PAD, LDL-Colesterolo e BMI sono sistematicamente a favore dei maschi, indipendentemente dall'età.⁽¹⁰⁾

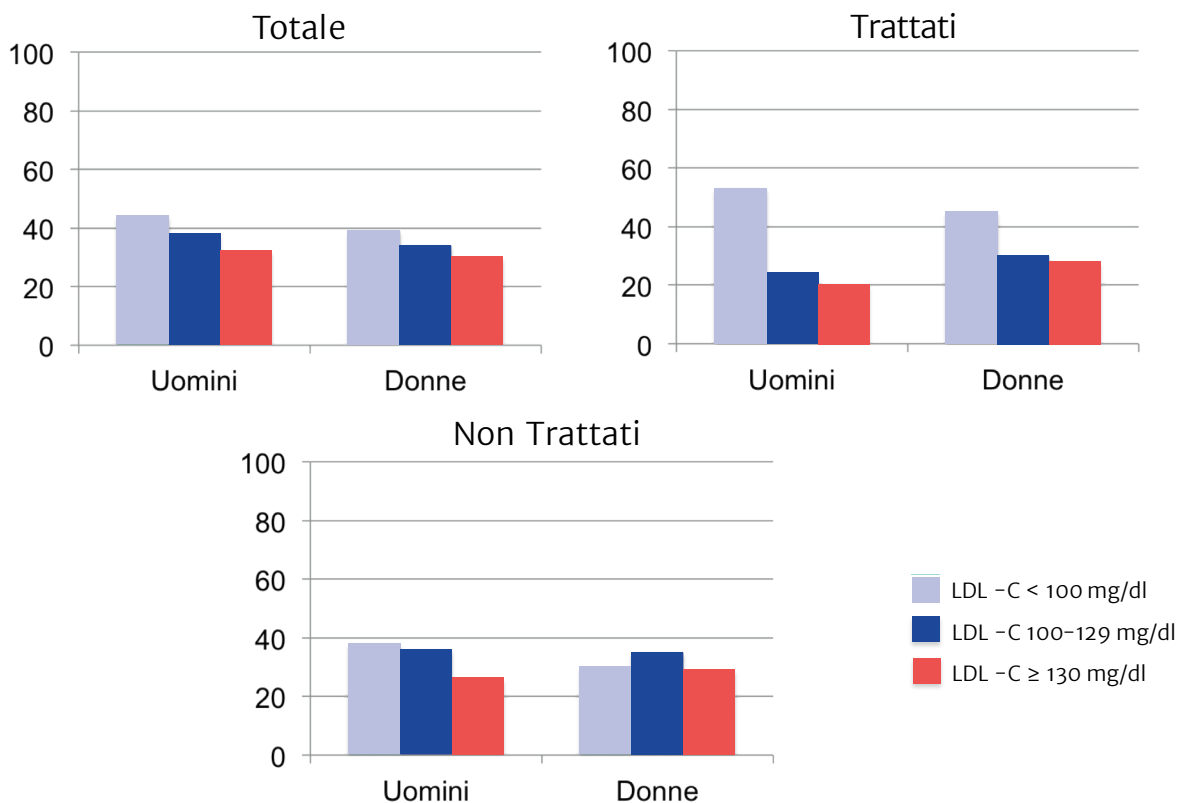


Figura 4 | Profilo lipidico e genere nel Diabete T2: il target di LDL -C è sistematicamente meno raggiunto dalle donne con DT2 rispetto agli uomini, sia tra i trattati con statine, che tra i non trattati e il gap di raggiungimento dei target aumenta all'aumentare dell'età e della durata del diabete.⁽¹¹⁾

ca, hanno lo stesso profilo di sotto popolazioni HDL dei maschi che hanno già avuto infarto miocardico, contribuisce a spiegare il maggior rischio cardiovascolare nelle donne, che hanno frazioni HDL meno ateroprotettive dei maschi. I dati degli Annali AMD in ottica di genere sono del tutto coerenti e analoghi ad altri dati Italiani, come quelli dello studio randomizzato e controllato MIND.IT, che ha dimostrato come le donne con DT2 hanno un peggior controllo metabolico e dei fattori di rischio cardiovascolari classici rispetto ai maschi⁽¹⁴⁾, e dello studio RIACE⁽¹⁵⁾.

I dati italiani ci confortano sul tema delle pari opportunità di cura: mentre tutta la letteratura internazionale denuncia ed evidenzia un sotto-trattamento farmacologico delle donne⁽¹⁶⁾, soprattutto nell'ambito cardiovascolare, e delle donne con diabete⁽¹⁷⁾, in particolare, con i farmaci salvavita per i fattori di rischio cardio-vascolari (Statine, ASA, Antipertensivi), i dati degli Annali AMD evidenziano un identico trattamento di maschi e femmine con diabete sia con le statine (41,2 % sia dei M che delle F sono in terapia con Statine)⁽¹¹⁾, che con i farmaci per l'ipertensione, che con le terapie per il diabete⁽¹⁸⁾. Anzi le donne con diabete tipo 2 sono più trattate con insulina e terapia combinata, nell'evidente tentativo dei diabetologi italiani di colmare il gap nel raggiungimento dei target desiderati⁽¹⁰⁾. Questo risultato sui farmaci è indubbiamente legato anche al modello organizzativo di gestione delle persone con diabete in Italia: la rete dei servizi di diabetologia del SSN è unica in Europa e mostra anche in questa parità di trattamento il suo valore aggiunto, legato alla presa in carico delle persone con diabete ed alla medicina di iniziativa.

Le donne con diabete tipo 2 in Italia mostrano quindi differenze di genere nei target raggiunti dei principali fattori di rischio cardiovascolari, nonostante pari opportunità di accesso alle cure e di intensità di cura⁽¹⁸⁾. Non ci sono diversità di trattamento tra maschi e femmine, ma esiti peggiori; questo può dipendere da:

- Differenze biologiche /genetiche?
- Diversa risposta ai farmaci?
- Diversa aderenza alle terapie?

Mentre su quest'ultimo quesito non siamo in grado di dare risposte, e non abbiamo dati italiani sulle persone con diabete, in letteratura sono ben evidenziate le differenze genetiche tra maschi e femmine, sintetizzate in 6.500 geni diversi tra maschi e femmine che potrebbero condizionare diverse espressioni delle stesse malattie o diverse risposte ai farmaci⁽¹⁹⁾. Sono inoltre ben note in molti campi della medicina le diverse risposte ai farmaci, quali le statine⁽¹⁷⁾, che sembrano essere meno efficaci nelle donne: in pre-

venzione secondaria infatti non sono protettive sulla recidiva di stroke e su tutte le cause di morte nelle donne con diabete. Una recente review dimostra inoltre che altri farmaci del sistema cardiovascolare sono meno efficaci nelle donne e gli autori concludono che occorrono nuovi studi e nuovi farmaci testati specificamente per genere, che affrontino con efficacia le differenze nella espressione della malattia cardiovascolare nelle donne e le relative terapie⁽²⁰⁾.

In una metanalisi di oltre 10.000 pazienti a cura di Nicolucci e Tognoni del Mario Negri Sud, gli autori dimostrano che l'Aspirina mostra una ridotta efficacia in prevenzione primaria nelle donne con diabete rispetto ai maschi: l'aspirina infatti riduce il rischio di infarto nei maschi con diabete (0,54), ma non nelle donne (1,04) (p per interazione 0,056)⁽²¹⁾.

Ma anche il ruolo della aderenza alle terapie è fondamentale e troppo poco studiato. Siamo di fronte a resistenza effettiva alle statine o a discontinuità terapeutica? La non aderenza alle statine o la discontinuità terapeutica – per il meccanismo d'azione delle statine – è più grave rispetto ad altri farmaci: i pazienti che interrompono la statina dopo un infarto – che richiede una aderenza superiore al 75% per essere efficace – hanno un rischio triplicato di morte nei 3 anni successivi, e tale rischio è maggiore rispetto alla sospensione della Aspirina o del B-Bloccante⁽²²⁾. Una vasta metanalisi di Diabetes Care⁽²³⁾ dimostra come nel 50% i pazienti abbandonino le statine dopo un infarto, senza che abbiano lamentato effetti collaterali, come se fossero inconsapevoli che si tratta di farmaci salvavita. Gli autori si chiedono quanto sia responsabilità dei medici non aver fatto comprendere l'importanza di questa terapia. Uno dei pochi studi che ha analizzato i determinanti della aderenza alle terapie del diabete⁽²⁴⁾ in una coorte di oltre 200.000 pazienti negli USA ha evidenziato che fattori che favoriscono l'aderenza sono l'età > a 75 anni, il sesso maschile e la scolarità più elevata. Quindi sembra esserci una differenza di genere anche nella aderenza alle terapie a sfavore delle donne.

L'aumentato rischio cardiovascolare nelle donne con diabete tipo 2 può essere quindi ampiamente spiegato dalla evidenza di un peggior profilo glico-metabolico, da differenze genetiche, da una diversa risposta ai farmaci – poco studiati nel genere femminile fin dalle fasi della ricerca di base, da una minore aderenza, ma anche da una diverso approccio alla malattia cronica: M.C. Rossi e il gruppo Italiano che ha condotto lo studio BENCH D ha rianalizzato i dati dei questionari sulla Qualità della vita – validati – somministrati ai pazienti, in ottica di genere, ed ha dimostrato che ci sono differenze rilevanti tra maschi e femmine nel

vissuto della malattia diabetica⁽²⁵⁾. Le donne hanno peggiori risultati al questionario WHO-5 che indaga la depressione legata alla malattia, e al PAID-5 che misura il peso della malattia (distress). Nelle donne con diabete tipo 2 inoltre – ma non negli uomini – alti livelli di distress legato alla malattia diabetica correlano con elevati livelli di HbA1c, e quindi con un peggior compenso metabolico⁽²⁵⁾.

Ma se le ragioni cliniche di un elevato rischio cardiovascolare nelle donne con diabete tipo 2 sono molteplici ed evidenti, quali fattori invece causano la maggiore mortalità delle donne con diabete tipo 1 rispetto ai maschi? La metanalisi di Huxley del 2015, su oltre 210.000 Diabetici tipo 1, evidenzia un aumentato rischio di morte per tutte le cause delle donne con diabete tipo 1 del 40% rispetto ai maschi, ed in particolare per cardiopatia ischemica (HR:2,54), stroke (1,37), malattia cardiovascolare (1,86) e renale (1,44).⁽²⁶⁾ Abbiamo elaborato in ottica di genere i dati degli Annali 2011 su oltre 28.000 diabetici tipo 1⁽²⁷⁾ e l'unica differenza emersa è una maggiore difficoltà delle donne ad ottenere il target di HbA1c desiderato: solo 1 donna su 5 ha valori di emoglobina glicata < 7% (53 mmol/L), versus 1 maschio su 4, e questa differenza si mantiene anche a parità di trattamento (CSII vs MDI).

Non emergono differenze negli altri fattori di rischio cardiovascolari, se non un miglior controllo della PA nelle femmine. Di conseguenza lo Score Q di qualità di cura complessiva è identico tra maschi e femmine con diabete tipo 1, mentre nel diabete tipo 2 le donne hanno uno Score Q – che correla con il rischio cardiovascolare – peggiore.

In conclusione: le donne con diabete tipo 2 hanno un profilo di rischio cardiovascolare globale peggiore dei maschi e questo può spiegare la loro maggiore mortalità ed esposizione ad eventi cardiovascolari maggiori (8,9,17), ma le donne con diabete tipo 1 nella realtà italiana mostrano “solo” un peggior compenso metabolico del diabete: basta questo per spiegare il maggior rischio di mortalità per tutte le cause e per quelle cardiovascolari? L'evoluzione degli Annali AMD in Italia potrà darci nel prossimo futuro una risposta a questo quesito nella nostra popolazione con Diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *Emerging Risk Factors Collaboration. N Engl J Med.* 364(9):829–841, 2011.
2. Cheng YJ, Imperatore G, Geiss LS, Saydah SH, Albright AL, Ali MK, Gregg EW. Trends and Disparities in Cardiovascular Mortality

Among U.S. Adults With and Without Self-Reported Diabetes Mellitus, 1988–2015. *Diabetes Care* pii: dc180831, 2018.

3. Russo GT, Baggio G, Rossi MC, Kautzky Willer A. Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk in Women. – *Int J Endocrinology* 832484, 2015
4. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73–8, 2006.
5. Mulnier H.E, Seaman H.E, Raleigh V.S. et al. Risk of Stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice research Database. *Diabetologia* 49:2859–2865, 2006.
6. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 131:833–846, 2017.
7. Ballotari P, Chiatamone Ranieri S, Vicentini M, Caroli S, Gardini A, Rodolfi R, Crucco R, Greci M, Manicardi V, Giorgi Rossi P. Building a population-based diabetes register: An Italian experience. *Diabetes research and clinical practice* 12/2013.
8. Ballotari P, Chiatamone Ranieri S, Luberto F, Ceroli S, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi V. Sex differences in Cardiovascular Mortality in Diabetics and Nondiabetics Subjects: A population-based Study (Italy). *Intern J of Endocrinology*, ID 914057.
9. Ballotari P, Venturelli F, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi V. Sex differences in the effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: results from a population-based study in Italy. *Intern. J of Endocrinology*, ID 6039356, 2017.
10. Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, Lucisano G, Manicardi V, Mulas MF, Napoli A, Nicolucci A, Pellegrini F, Suraci C, Giorda CB. Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes: A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes Care* 36:3162–3168, 2013.
11. Russo G, Pintaudi B, Giorda C.B, Lucisano G, Nicolucci A, Cristofaro M. R, Suraci C, Mulas M. F, Napoli A, Rossi M.C, Manicardi V. Age- and Gender-Related Differences in LDL-Cholesterol Management in Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*, ID 957105, 2015.
12. AHA Scientific Statement. Acute Myocardial Infarction in Women. *Circulation* 133:916–947, 2016.
13. Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, Giandalia A, Cucinotta D, Asztalos B. Influence of menopause and cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 201:294 –301, 2010.
14. Franzini L, Ardigo D, Cavalot F, Miccoli R, Rivellese A.A, Trovati M, Vavaroni I, Vaccaro O. Women show worse control of Type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *NMCD* 23:235–241, 2013.
15. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Laviola L, Nicolucci A, Pugliese G. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med.* 274:176–191, 2013.
16. Bugiardini R, Yan A.T, Yan R.T, Fitcher D, Goodman S.G. on behalf of the Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II investigators, Factors influencing underutilization of

evidence-based therapies in women. *European Heart Journal* 32:1337–1344, 2011.

17. AHA Scientific Statement. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus. *Circulation* 132:2424–2447, 2015.

18. Manicardi V, Rossi MC, Romeo E.L et al. (on behalf of Gruppo Donna AMD). Review: Gender Differences in type 2 diabetes (Italy). *Ital J Gender-Specific Med* 2:60–68, 2016.

19. Gershoni M, Pietrokovski S. The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. *BMC Biology* 15:7–10, 2017.

20. Campesi I, Franconi F, Seghieri G, Meloni M. Sex-gender-related therapeutic approaches for cardiovascular complication associated with diabetes. *Pharmacological Research* 119:195–207, 2017.

21. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 339:4531–4539, 2009.

22. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on Mortality after Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 166:1842–1847, 2006.

23. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376162 patients. *Diabetes Care* 28:595–599, 2005.

24. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, Fonseca VA, Schmittdiel JA, Herman WH, Aubert RE. Determinants of Adherence to Diabetes Medications: Findings From a large Pharmacy Claims Database. *Diabetes Care* 38:604–609, 2015.

25. Rossi MC, Lucisano G, Pintaudi B, Bulotta A, Gentile S, Scardapane M, Skovlund SE, Vespasiani G, Nicolucci A. The complex interplay between clinical and person-centered diabetes outcomes in the two genders. *Health and Quality of Life Outcome* 15:41, 2017

26. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:198–2016, 2015.

27. Manicardi V, Russo G, Napoli A, Torlone E, LiVolsi P, Giorda CB, Musacchio N, Nicolucci A, Suraci C, Lucisano G, Rossi MC. by AMD Annals Study Group. Gender – disparities in Adults with Type 1 Diabetes: more than a Quality of care Issue. A Cross-Sectional observational study from the AMD Annals Initiative. *PlosOne*. DOI:10.1371/journal.pone.0162960, 2016.

RESEARCH ARTICLE

I “Cardiovascular Safety Outcomes Trials” – CVSOTs. Razionale e sviluppo

M. Comaschi¹

¹ Medicina Interna Endocrinologia e Metabolismo, ICLAS – GVM Care & Research, Rapallo (GE)

Corresponding author: marcocomaschi@hotmail.it

INTRODUZIONE

A partire dal 2009 abbiamo assistito ad una vera e propria rivoluzione per quanto riguarda gli studi sulla malattia cardiovascolare nel diabete, in particolare sull’argomento relativo alle terapie con antidiabetici e sui loro effetti sulla CVD⁽¹⁾.

Naturalmente l’interesse dei ricercatori sulle relazioni tra le due patologie è sempre stato molto intenso, e la ragione è ben evidente: nonostante tutte le innovazioni terapeutiche in diabetologia ed in cardiologia, infatti, le curve di mortalità o, all’inverso, di sopravvivenza, mostrano un quadro desolante. Nel 2017 il New England Journal of Medicine⁽²⁾ ha pubblicato una review davvero esaustiva, dalla quale si ricava con chiarezza il quadro attuale, ben sintetizzato dalla figura 1.



Citation M. Comaschi (2019) I “Cardiovascular Safety Outcomes Trials” – CVSOTs. Razionale e sviluppo. JAMD Vol. 21-4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Accepted January, 2019

Published January, 2019

Copyright © 2019 Comaschi. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

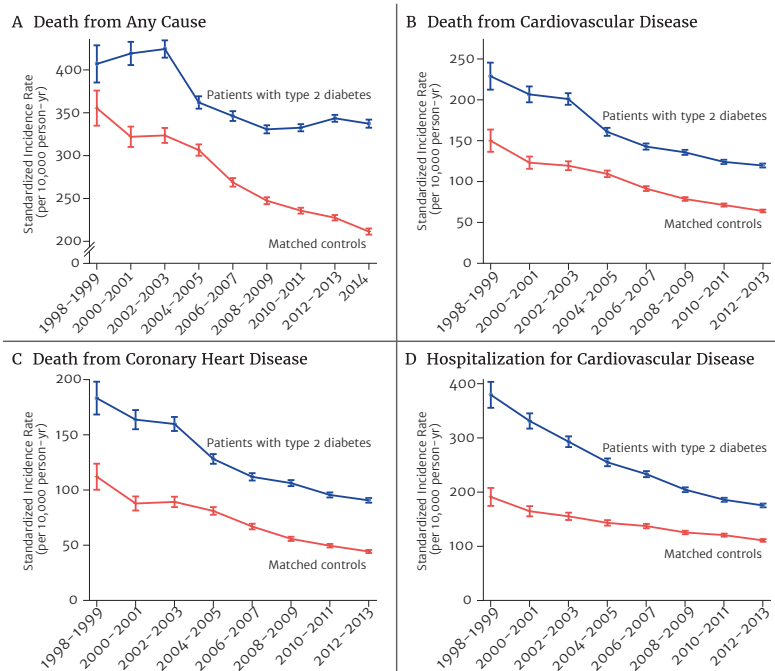


Figura 1 | Esiti cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 raffrontati con controlli non diabetici (da:2).

Pur essendosi molto ridotto nel corso degli ultimi venti anni, anche in misura maggiore rispetto ai soggetti non diabetici, il rischio di morte o di evento cardiovascolare nei diabetici mantiene valori assoluti decisamente più elevati, con un “gap” di più del doppio dei casi per la morte per ogni causa e per la mortalità cardiovascolare e di almeno un terzo di più per le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (Figura 2).

I CVSOTS

Nel 2009, in seguito alla evidenza, determinata da alcune metanalisi rigorose, dalla farmacovigilanza e dai risultati di alcuni trials, che mostrava come alcuni farmaci antidiabetici potessero avere effetti avversi sull'incidenza di malattia cardiovascolare, la FDA ha radicalmente modificato le indicazioni alle Aziende produttrici di antidiabetici, imponendo la registrazione, esecuzione e produzione di trials di “safety” cardiovascolare per tutti i nuovi farmaci proposti per

l'immissione in commercio. Sono così nati i “Cardiovascular Safety Outcomes Trials” o CVSOTs. Si riporta qui di seguito la tabella 1 che evidenzia le differenze sostanziali tra i trials precedentemente accettati, fondamentalmente finalizzati a dimostrare l'efficacia di un farmaco contro placebo sulla riduzione della HbA1c, ed i nuovi CVSOTs, finalizzati invece a dimostrare la sicurezza in campo cardiovascolare.⁽¹⁾ Come si può agevolmente rilevare, le differenze sono enormi, e la più importante riguarda la tipologia dei pazienti studiati: debbono essere ad “alto rischio cardiovascolare” e in una misura calcolabile in migliaia di probandi, così da risultare significativi per la popolazione più vicina a quella della “real life” della normale pratica quotidiana degli operatori sanitari. L'obiettivo primario non è più sapere di quanto si abbasserà l'HbA1c nella popolazione trattata, che pure resta un obiettivo accessorio ed importantissimo, ma in quale misura si modifica l'incidenza di un “outcome” composto definito “MACE (Major Adverse Cardiovascular Events)⁽³⁾, composto da Infarto Miocardico, Stroke, Mortalità per malattia cardiovascolare

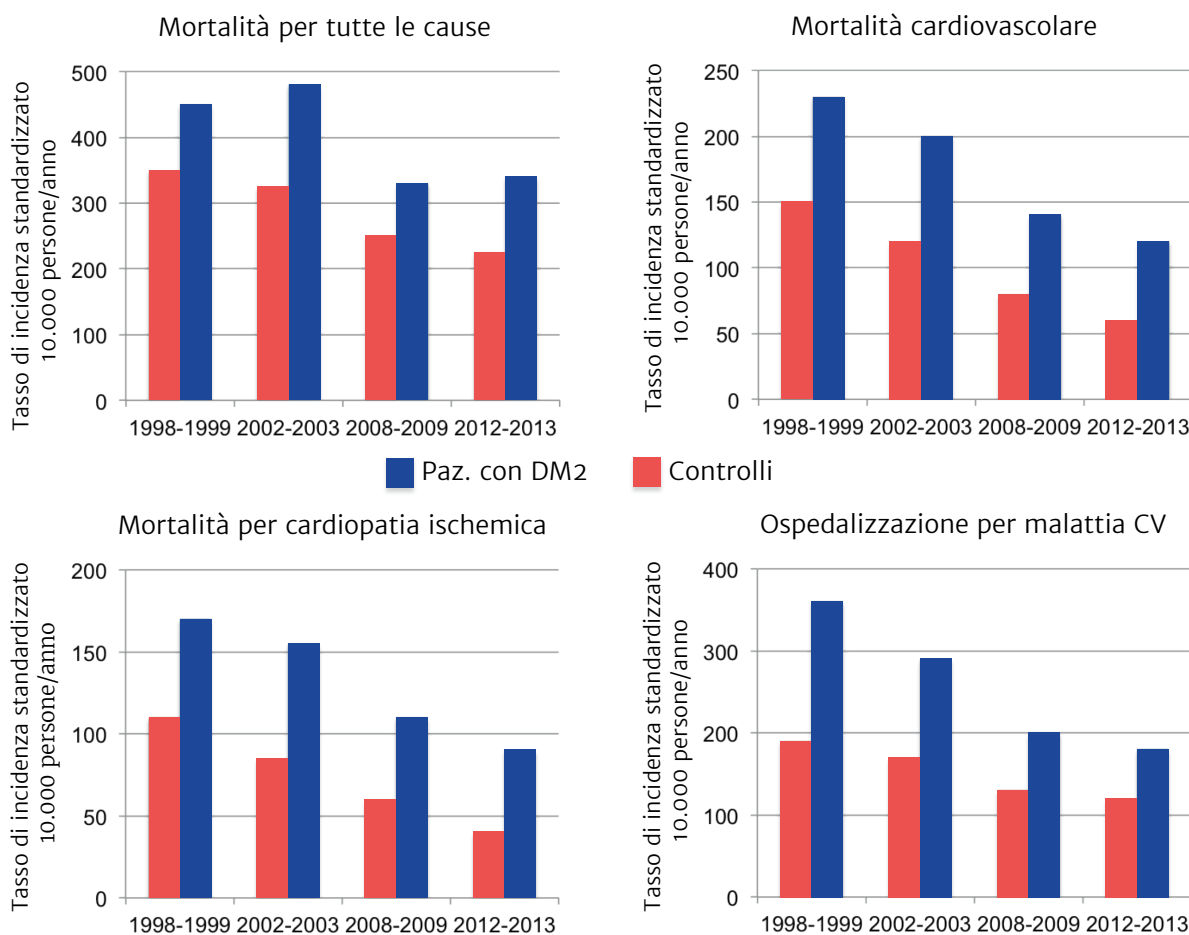


Figura 2 | Aumentato rischio di mortalità e CVD nel diabete di tipo 2.

Tabella 1 | Differenze tra i trials di efficacia glicemica e i CVOTs (Da: FDA, immodificato).

| | GLYCEMIC EFFICACY TRIAL | CVOT |
|---|---|---|
| Objective | Efficacy of drug compared to placebo or comparator | Compare CV outcomes |
| Number of patients | 300–500 (based on sample size calculation) | In thousands |
| Duration | 26–104 weeks | Many years or event driven |
| Back ground glyceimic therapy titration | Limited to rescue therapies and dose changes for hypoglycemia | More flexibility for investigator |
| Comparator | Placebo or active comparator | Usually placebo (exception are CAROLINA, DEVOTE and TOSCA.IT) |
| Inclusion/exclusion | Mainly low risk patients or minimal CV risk | High CV risk factors (SAVOR TIMI 53, TECOS), known atherosclerotic vascular disease (SAVOR TIMI 53, TECOS, EMPA REG OUT-COME), recent CV event (EXAMINE, ELIXA) |
| Primary outcomes | HbA1c and or FPG reduction | Composite of major adverse cardiovascular events (MACE) |

CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes. DEVOTE: A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events. TOSCA.IT Thiazolidinediones or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial.

(Three points MACE), cui si aggiungono la mortalità per ogni causa e l'ospedalizzazione per malattia CV. FDA in tal modo subordina la registrazione e la commercializzazione del farmaco proposto solo se sono adottati i criteri esposti nella tabella 2 sotto riportata ed ottenuti alcuni risultati predefiniti.

Tabella 2 | Requisiti necessari per la registrazione e commercializzazione di un nuovo farmaco antidiabetico.

1. An upper bound of the 95% CI for the risk ratio of important CV events of 1.3 should be used as a key criterion for excluding unacceptable CV risk for new treatments of type 2 diabetes.
2. Study patients must include individual with relatively advanced disease, elderly patients, and patients with some degree of renal impairment.
3. A minimum of 2 years' CV safety data must be provided.
4. All phase 2 and phase 3 studies should include a prospective independent adjudication of CV events. Adjudicated events should include CV mortality, myocardial infarction (MI), and stroke and can include hospitalization for acute coronary syndrome (ACS), urgente revascularization procedures, and possibly other end points.
5. To satisfy the new statistical guidelines, the analysis of CV events may include a meta-analysis of all placebo controlled trials, add-on trials (i.e., drug vs placebo, each added to standard therapy), and active-controlled trials, and/or an additional single, large safety trial may be conducted that alone, or added to other trials, would be able to satisfy the upper bound before a new drug application/biologics license application (NDA/BLA) is approved.

(Da: FDA, immodificata, con autorizzazione).

Questa rivoluzione, all'inizio vissuta e digerita moltissimo dalle Aziende, che vedevano elevarsi i costi di registrazione in modo esponenziale, ha in realtà condotto, di fatto, a nuovi ed inattesi risultati non solo sul versante della sicurezza, ma ha anche messo in luce stupefacenti esiti in termini di efficacia sulla stessa patologia cardiovascolare della popolazione dei diabetici di tipo 2. Che i risultati fossero in qualche modo inattesi, e soprattutto che le Aziende volessero contenere i costi è dimostrato dal fatto che praticamente tutti i CVOTs proposti a FDA per i nuovi farmaci ipoglicemizzanti sono stati disegnati per dimostrare la loro "non inferiorità" rispetto ai comparatori. Il disegno di "non inferiorità" infatti, da un punto di vista statistico, consente di utilizzare un campione di probandi relativamente più contenuto⁽⁴⁾. Tuttavia, come è ben noto a chi si occupa di statistica, mano a mano che le differenze di risultato si allargano tra le coorti di trattati e quelle di controlli, inevitabilmente il campione si allarga, e si ottiene anche un risultato di "superiorità". Ed è quello che è accaduto in alcuni dei primi CVOTs di cui sono stati pubblicati i risultati, per tutti l'EMPA-REG⁽⁵⁾ e lo studio LEADER⁽⁶⁾, relativi a un SGLT 2 inibitore e a un GLP1 RA, che hanno mostrato, nella popolazione trattata un significativo decremento degli eventi cardiovascolari registrati e della mortalità. In tutti questi studi il comparatore non era univoco, dal momento che i CVOTs lasciano al Medico ricercatore un'ampia libertà di scelta di terapia antidiabetiche

alternative finalizzate al raggiungimento del miglior compenso possibile. In tal modo tuttavia è stata dimostrata la superiorità dei nuovi farmaci, ai fini della CVD, nei confronti di quelli più tradizionali, utilizzati nella popolazione dei controlli. Paradossalmente, se si utilizzasse la tecnica di un CVSOT oggi per una sulfonilurea, probabilmente non otterrebbe la registrazione.

I TRIALS E LA “REAL LIFE PRACTICE”

I CVSOTs hanno anche però alcuni difetti, che non vanno minimizzati in questo clima di entusiasmo per i risultati mostrati. Eccone alcuni.

1. Il costo totale dello sviluppo di un nuovo farmaco antidiabetico è stato calcolato in circa un miliardo e mezzo di dollari americani. Tuttavia, un calcolo più realistico fa alzare il prezzo fino almeno a 5 miliardi di \$. Il disegno, l'esecuzione e la conclusione di un trial CVSOT sono costosissimi, e finiscono per aumentare il costo a spese dell'utente finale del farmaco.
2. Il disegno attuale dei CVSOTs identifica un solo segmento molto definito di popolazione, e i risultati non possono assolutamente essere estrapolati sulla totalità della popolazione diabetica di tipo 2. Per esplicitare, i risultati ottenuti su una popolazione ad alto o altissimo rischio CV non possono essere applicati ad una popolazione a basso rischio.
3. Dal momento che la comparazione è verso la “standard care”, questa può comprendere anche farmaci che possono avere effetti avversi intrinseci sul versante cardiovascolare, come il Pioglitazone per lo scompenso cardiaco o le Sulfoniluree per la mortalità
4. Tutti i CVSOTs hanno utilizzato un outcome composito (MACE), ma le misure di risultato sulle diverse componenti del MACE possono alterare il peso dell'outcome stesso. Per esempio, la riduzione degli eventi di scompenso con il SGLT 2 Inibitore è maggiore rispetto agli altri componenti dell'outcome composito.

Tutto ovviamente può essere migliorato nel disegno di prossimi nuovi trials, e in buona misura ciò già sta accadendo per i futuri CVSOTs e per quelli ancora in corso. Possono essere meglio definiti outcomes primari, si possono valutare anche parametri di risultato intermedio, come i biomarkers della malattia CV, si può, infine, disegnare fin dall'inizio uno studio come “di superiorità” piuttosto che come di “non inferiorità”.

Tuttavia il vero e proprio salto di qualità, già in atto, è rappresentato non tanto da nuovi e costosi trials, ma dallo studio sistematico e dall'utilizzo dei “Big Data” della vita reale, quella osservabile e registrabile nella comune pratica clinica di ogni giorno. Si vedano a questo proposito i risultati dello studio osservazionale CVD Real⁽⁷⁾, pubblicato su *Circulation* l'anno scorso, riportati nella tabella 3 e nelle figure seguenti, ove si mostrano anche le rilevanti differenze rispetto al disegno di un CVSOT.

Lo studio CVD Real riguarda più di 300.000 diabetici, a fronte di circa 7000 arruolati e randomizzati in tre coorti nello studio EMPA REG o poco più di 9000 nel LEADER. L'analisi dei Big Data della Daily Practice può portare davvero molto lontano. Nella successiva ed ultima tabella sono riportati i principali database diabetologici italiani a fronte dei diversi CVSOTs. Sarà opportuno cominciare a disegnare studi retrospettivi e prospettici sui dati reali: i passi avanti verso un miglioramento della condizione vista all'inizio di questo articolo con i dati del New England potrebbero essere davvero a portata di mano.

In conclusione possiamo affermare che:

- La modifica dei Trials imposta da FDA è stata estremamente positiva ai fini della ricerca farmacologica sul Diabete
- La focalizzazione sui risultati in termini di eventi cardiovascolari maggiori ha permesso anche di chiarire molti aspetti fisiopatologici
- L'integrazione con i Big Data della vita reale è potenzialmente in grado di fornire informazioni ed indicazioni di Linee Guida più complete e su più ampie quote della popolazione diabetica

Tabella 3 | Popolazione e risultati dello studio osservazionale internazionale CVD Real.

- CVD-REAL observational study; N = 309,956; T2D with and without established CVD
 - 87% did not have known CVD
- Use of SGLT2 inhibitors vs other glucose-lowering drugs was associated with lower rates of:
 - HHF [HR 0.61 (0.51, 0.73); P < .001]
 - Death [HR 0.49 (0.41, 0.57); P < .001]
 - HHF or death [HR 0.54 (0.48, 0.60); P < .001]
- No significant heterogeneity by country
 - United States, Norway, Denmark, Sweden, Germany, United Kingdom
- No significant heterogeneity by country
 - Canagliflozin 53%
 - Dapagliflozin 42%
 - Empagliflozin 5%

P-value for SGLT-2i vs oGLD comparison: <0.001
 P-value for Heterogeneity: 0.013

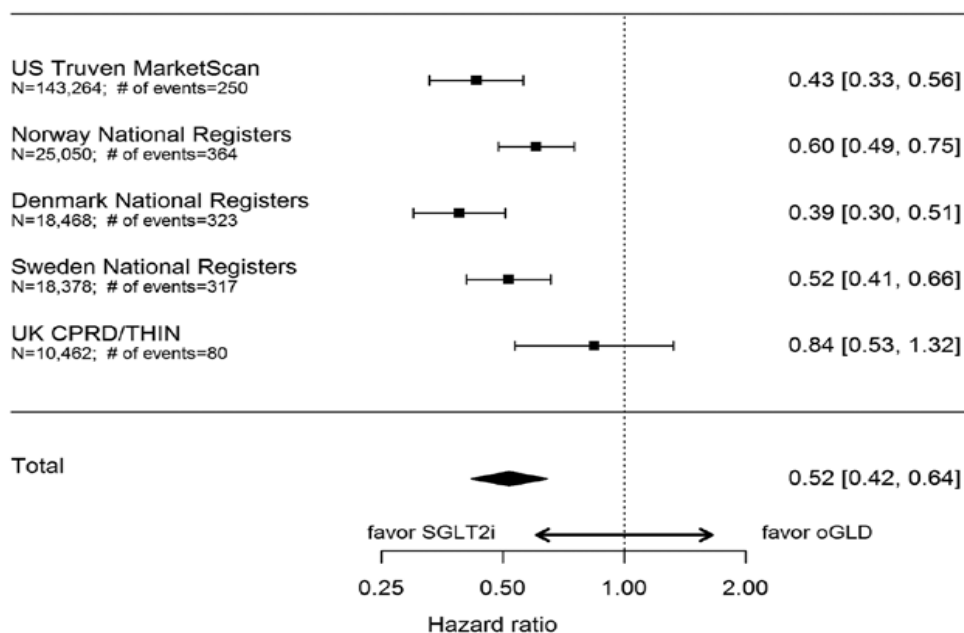


Figura 3 | Risultati dello studio osservazionale internazionale CVD Real. Mortalità totale per tutte le cause (adattato da⁶).

Tabella 4 | Analisi comparativa delle popolazioni dei Big Data della Real Practice e dei CVSOTs.

| TRIAL | NUMERO | M (%) | ETÀ | CVD | % > 30 BMI | % < 7% HBA1C | DURATA | % < 60 EGFR | FU |
|------------|--------|-------|-------|-------|------------|--------------|--------|-------------|---------|
| Annali AMD | 532651 | 54.32 | 67.04 | NA | 43% | 45% | 10.5 | 24% | 7 anni |
| Annali FDC | 47868 | 55.0 | 67 | 14.7% | 49.3% | 51.9% | 9.8 | 22% | 1 anno |
| ARNO | 640846 | 51.17 | 67.5 | 18.3% | NA | NA | NA | NA | 1 anno |
| CVD Real | 309056 | 55.7 | 57.0 | 13% | NA | NA | NA | 2.5% ° | 4 anni |
| LEADER | 9340 | 64.3 | 64 | 81.3% | 32 * | 8.7% * | NA | NA | 4 anni |
| EMPA REG | 7020 | 71.5 | 63.2 | 100% | < 45 * | 8.2% * | NA | > 30 | 3.1anni |
| ELIXA | 6068 | 69.5 | 60.3 | 100% | 80% | 100% | 9.3 | NA | 4 anni |
| CANVAS | 10142 | 64 | 63 | 65% | 80% | 100% | 13.5 | NA | 4 anni |
| EXAMINE | 5380 | 68 | 61 | 100% | 55% | 100% | NA | NA | 4 anni |

° la percentuale si riferisce al dato dei ricoveri per IRC

* Valori medi della popolazione in studio

BIBLIOGRAFIA

1. Regulatory watch: FDA issues guidance for cardiovascular risk assessment of novel antidiabetic agents. Nat Rev Drug Discov 8:99, 2009.

2. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 376:1407-1418, 2017.

3. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 51:701–7, 2008.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–28, 2015.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311–22, 2016.
6. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group*. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 136:249–259, 2017.

RESEARCH ARTICLE

Cosa i Real World Data possono aggiungere ai CVO trial e come i singoli centri e le Società scientifiche possono contribuire ai RWD su pazienti diabetici a rischio CV

C.B. Giorda¹

¹ Rete endocrino-diabetologica Regione Piemonte. SC Diabetologia ASL TORINO 5

Corresponding author: giorda.carlobruno@aslto5.piemonte.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation C.B. Giorda (2019) Cosa i Real World Data possono aggiungere ai CVO trial e come i singoli centri e le Società scientifiche possono contribuire ai RWD su pazienti diabetici a rischio CV. JAMD Vol. 21-4, Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Accepted January, 2019

Published January, 2019

Copyright © 2019 Giorda. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Le conoscenze che noi utilizziamo trasformandole in linee guida, o anche solo in comportamenti clinici consolidati nell'attività di tutti i giorni, derivano sostanzialmente da quattro fonti: sperimentazioni, studi osservazionali, registri di malattia o esperienze personali.

Nelle sperimentazioni rientrano in particolare i Trial randomizzati che sono interventi terapeutici prefissati e regolamentati che servono a provare l'azione di un farmaco o l'efficacia di una procedura. Gli studi osservazionali possono essere l'osservazione di coorti nel tempo, ma anche raccolte dati ad hoc o analisi di dati amministrativi sempre senza interventi esterni. I Registri di malattia sono una variante degli studi osservazionali in cui si ha la sistematica raccolta di dati clinici su una patologia particolare in modo da avere dati certi su prevalenza, incidenza e prognosi. L'esperienza personale, che è patrimonio di tutti, è un elemento fondamentale delle conoscenze perché cala nella nostra realtà e nel nostro modo di operare verità che ci provengono da ambiti diversi. Gli studi di real life RWE (Real World Evidence) e RWD (Real World data) (Figura 1) sono di base studi osservazionali post marketing che rilevano

Gli studi di «Real life RWE e RWD»

- Longitudinali
- Ampie popolazioni
- Linkage di banche dati amministrativi: Sdo/ anagrafe e mortalità /archivi dei farmaci/ assicurazioni sanitarie /a volte cartelle diniche elettroniche

Figura 1 | Caratteristiche degli studi di real life RWE (Real World Evidence) e RWD (Real World data).

l'impatto di terapie (ma anche di interventi assistenziali, device o strumenti diagnostico-terapeutici) su popolazioni nella vita reale. I loro punti di forza stanno nell'osservazione è longitudinale su anni e nel fatto che prendono in esame ampie popolazioni, non di rado centinaia di migliaia o milioni di pazienti. Le fonti da cui attingono derivano da linkage con banche dati amministrativi, come dimissioni ospedaliere (SDO), con l'anagrafe e la mortalità dei comuni, con gli archivi dei farmaci delle aziende ospedaliere e degli Ospedali, con i database delle assicurazioni sanitarie e, a volte, con le cartelle cliniche elettroniche. In realtà, a ben vedere, gli studi di Real life RWE e RWD sono sempre studi osservazionali dove il ricercatore "osserva" ma non ha nessuna possibilità di intervenire. Interessante su questo punto è analizzare come l'EMA e AIFA regolamentano questi studi.

Si noti come nelle definizioni EMA e AIFA non com-

Studi osservazionali nella normativa europea **D. Lgs. 211/2003, art. 2** «sperimentazione non interventistica (studio osservazionale): uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio.

Studi osservazionali nella normativa vigente *Determinazione AIFA 20 Marzo 2008: Linea guida per la classificazione e conduzione degli studi Osservazionali sui farmaci (...)* gli studi osservazionali rivestono particolare importanza per valutazioni epidemiologiche, farmaco-epidemiologiche e di farmaco-sorveglianza e possono essere utilizzati anche per: stime economiche e dei costi, stime di qualità, stime prescrittive, stime di carichi assistenziali e per la valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci.

paia mai la parola efficacia del farmaco. Infatti per questo aspetto non possiamo fare a meno del trial dove la randomizzazione e la cecità ci garantiscono che nessun elemento del paziente, o vissuto del medico, interferisca con l'esito finale.

Gli studi osservazionali sono imbattibili per stimare spese e costi, diretti e indiretti, puntuali e nel tempo e sono altrettanto imbattibili per studiare la quali-

tà dell'assistenza, l'inerzia, la aderenza alle terapie. Esemplari in tale senso sono gli studi che hanno dimostrato che la presa in carico di un diabetico da parte della diabetologia riduce i costi soprattutto riducendo il tasso di ospedalizzazione o gli studi come lo Studio DAI, dei primi anni 2000, che evidenziava un sottoutilizzo di statine nei diabetici italiani.

Anche gli Annali AMD, che con la pubblicazione di dati di qualità dell'assistenza monitorizzano l'andamento della cura del diabete in Italia, sono un chiaro ed efficace esempio di studio osservazionale.

Un altro ambito in cui gli studi osservazionali sono molto utili è lo studio degli effetti indesiderati/avversi dei farmaci grazie ai grandi numeri. Effetti non previsti come i sanguinamenti da ASA o i problemi ossei da inibitori di pompa protonica emergono bene analizzando grandi numeri di popolazione e verificando i passaggi in DEA o i ricoveri negli anni successivi. In Diabetologia esemplare è stata la vicenda del sospetto che le incretine aumentassero il rischio di pancreatite acuta, molto enfatizzato e temuto al momento del lancio di questa classe di farmaci. La realtà è emersa proprio con la pubblicazione di dati da studi osservazionali in vari paesi del mondo, i quali hanno evidenziato come questo rischio, ammesso che esista, è minimo per i DPP-4 inibitori e nullo per i GLP-1RA agonisti.

Il grande errore a cui espongono gli studi osservazionali, quando li si utilizza per riflessioni sull'efficacia di un farmaco, è l'*Indication bias*. Non essendoci randomizzazione, il medico prescrive quel trattamento perché è indicato per quel soggetto, legando il farmaco alla tipologia di paziente. Non è detto che la prognosi a seguire sia dovuta al farmaco, potrebbe essere dovuta alle caratteristiche del paziente stesso. Un esempio tipico in questo senso è l'aggiunta di insulina che nelle osservazioni di soggetti diabetici si associa sempre a maggiore mortalità. In realtà non è l'insulina a determinare l'aumento di mortalità bensì le caratteristiche del diabete complicato per il quale abbiamo prescritto l'insulina stessa. E questo è proprio uno dei maggiori caveat con cui dobbiamo guardare i dati degli studi di Real life RWE e RWD il rischio è quello di attribuire al farmaco degli esiti, sia positivi che negativi, che in realtà sono dovuti alle indicazioni prescrittive. Per limitare tale bias sono stati sviluppati metodi statistici raffinati come il propensity score che, con un algoritmo matematico, annulla l'effetto di variabili esterne al farmaco studiato (ad esempio età, altri trattamenti, co-morbidità del paziente). Il limite del propensity score è che si applica solo su variabili note mentre l'interferenza potrebbe derivare da variabili che per il ricercatore non sono sospette.

Un buon compromesso tra studi RWE e Trial sono i pragmatic trials ovvero degli studi dove tutto è lasciato libero alla normale attività clinica salvo quando si arriva a momento di prescrivere o meno il farmaco in studio, ad esempio quando l'HbA1c è superiore a 8%. In quel passaggio si applica la randomizzazione e sarà il caso a decidere se il paziente viene trattato con il farmaco in studio o rimane alle cure correnti. Si elimina così l'indication bias ma si mantiene la visione osservazionale della normale pratica clinica con tutte le sue interferenze che nei trial vengono in genere "anestetizzate". Lo studio EXCELS, recentemente pubblicato, dove emergono vantaggi all'uso di con exenatide long acting rispetto alle cure consolidate, è stato condotto con il disegno del pragmatic trial. Quindi la parola chiave che differenzia i pragmatic dagli

studi RWE è: randomizzazione al momento della prescrizione.

Possiamo concludere affermando che l'informazione migliore ci viene dall'integrazione «critica» delle fonti: trial RCT registrativi, trial RCT di OUTCOME come I CVOT, studi osservazionali soprattutto su grandi numeri come i RWE. In futuro assisteremo probabilmente a un aumento dei pragmatic trials.

Per quanto riguarda le società scientifiche, esse hanno un ruolo fondamentale nel mediare tra i dati delle fonti di informazione e utilizzarle per la stesura di linee guida facilmente applicabili nella realtà. In particolare AMD ha potenzialità enormi se riuscirà a integrare il DB Annali con i dati di ricovero ospedaliero (SDO) e di mortalità delle Regioni o dell'Istituto Superiore di Sanità, aprendosi anche a nuovi metodi di analisi nel quadro dell'intelligenza artificiale (machine learning).

REVIEW

Diabete e malattia cardiovascolare: aggiornamento sui risultati dei principali CardioVascular Outcome Trials (CVOTs)

D. Cucinotta¹¹Università di MessinaCorresponding author: cucinotd@unime.it

CONSIDERAZIONI GENERALI

La ricerca clinica in Diabetologia, nell'ultimo mezzo secolo, ha avuto come obiettivo principale quello di trovare gli strumenti adeguati per porre un freno al dilagare della problematica connessa alle complicanze croniche della malattia, obiettivo tanto più importante quanto più ampi diventavano il numero e la sopravvivenza delle persone affette da diabete⁽¹⁾. Se il problema si può considerare in buona parte risolto per quanto concerne le complicanze microangiopatiche, dove il compenso glicemico ottimale si è dimostrato indiscutibilmente efficace specie se instaurato sin dall'esordio del diabete^(2,3), non altrettanto si può dire per le complicanze cardiovascolari. I numerosi studi clinici condotti su controllo glicemico ed eventi cardiovascolari, in particolare nel diabete di tipo 2 dove il problema è più evidente, sino a pochi anni orsono sono stati quanto meno deludenti (Tabella 1): non solo il compenso glicemico non riduceva significativamente tali eventi ma addirittura, in qualche caso, peggiorava la prognosi⁽⁴⁻⁶⁾; sembrava fare eccezione l'intervento metabolico condotto in maniera ottimale sin dall'esordio del diabete, sia nel tipo 1⁽⁷⁾ che, con minore evidenza, nel tipo 2⁽⁸⁾. Per questo motivo l'attenzione si è spostata dal compenso glicemico ad altri due obiettivi: anzitutto il controllo degli altri fattori di rischio cardiovascolare presenti in questa popolazione e in particolare dislipidemia ed ipertensione arteriosa, con risultati sicuramente positivi: anche nei soggetti con diabete, come e forse più che nella popolazione generale, il controllo di ciascuno di questi fattori riduce sensibilmente il rischio^(9,10) ed i risultati migliori si ottengono quando tutti i fattori vengono trattati simultaneamente e in maniera ottimale⁽¹¹⁾.

L'altro obiettivo verso cui si è rivolta di recente la ricerca clinica in Diabetologia riguarda la valutazione dell'efficacia di strumenti farmacologici ipoglicemizzanti diversi da quelli utilizzati negli studi clinici su controllo glicemico e complicanze già citati, resi disponibili successivamente a tali studi. Era infatti ipoteticamente possibile che la mancata efficacia del buon controllo glicemico sul rischio cardiovascolare fosse legata all'uso di farmaci di per sé in grado di aumentare tale rischio sia direttamente che indirettamente (ipoglicemia) e quindi di annulla-

OPEN
ACCESSPEER-
REVIEWED

Citation D. Cucinotta (2019) Diabete e malattia cardiovascolare: aggiornamento sui risultati dei principali CardioVascular Outcome Trials (CVOTs). JAMD Vol. 21-4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Accepted January, 2019

Published January, 2019

Copyright © 2019 Cucinotta. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Tabella 1 | Eventi cardiovascolari nei principali studi clinici controllati sulla terapia ipoglicemizzante nel diabete di tipo 2 (da ref.1, modificata).

| CONTROLLO GLICEMICO INTENSIVO VS. CONTROLLO MENO INTENSIVO | EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI | MORTALITÀ PER CAUSE CARDIOVASCOLARI | SCOMPENSO CARDIACO |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| ACCORD | ↔ | ↑ | ↔ |
| ADVANCE | ↔ | ↔ | ↔ |
| UKPDS | ↔ | ↔ | ↔ |
| VADT | ↔ | ↔ | ↔ |
| NUOVI FARMACI VS. PLACEBO (DOPO FDA 2008) | | | |
| ELIXA | ↔ | ↔ | ↔ |
| EXAMINE | ↔ | ↔ | ↔ |
| SAVOR-TIMI | ↔ | ↔ | ↑ |
| TECOS | ↔ | ↔ | ↔ |
| LEADER | ↓ | ↓ | ↔ |
| SUSTAIN-6 | ↓ | ↔ | ↔ |
| EXCEL | ↔ | ↔ | ↔ |
| EMPA-REG OUTCOME | ↓ | ↓ | ↓ |
| CANVAS PROGRAM | ↓ | ↔ | ↓ |

re i benefici del buon controllo. Ricordiamo che tra i farmaci massimamente impiegati nei trial di cui si è detto vi erano le sulfaniluree e l'insulina, che potrebbero avere svolto questa azione negativa. Da alcuni anni sono però disponibili 2 nuove categorie di farmaci e cioè gli incretino-mimetici e le gliflozine, che oltre ad avere una chiara efficacia ipoglicemizzante possiedono effetti extraglicemici teoricamente in grado di contribuire alla riduzione del rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 2. Ricordiamo brevemente che i farmaci incretino-mimetici aumentano l'attività fisiologicamente espletata dall'ormone gastrointestinale Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1), che determina principalmente un aumento della secrezione insulinica specie nella fase postprandiale e quindi in una riduzione dei valori di glicemia ma che, soprattutto a livelli sopraffisiologici, ha anche azione di riduzione del peso corporeo e della pressione arteriosa, effetti teoricamente benefici anche sul piano cardiovascolare. Esistono 2 categorie di farmaci incretinomimetici e cioè le gliptine o inibitori della DPP4 che, bloccando l'attività dell'enzima che de-

grada il GLP-1 endogeno, ne aumentano gli effetti e gli agonisti recettoriali dello stesso GLP-1 resistenti all'azione della DPP4 (GLP-1 RA), che creano una condizione sopraffisiologica di attività GLP-1 simile. L'altra categoria di farmaci, più recente, è rappresentata dalle gliflozine, inibitori della Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2-I) che è responsabile del totale riassorbimento tubulare del glucosio filtrato a livello del glomerulo renale; l'inibizione di questo meccanismo crea glicosuria e quindi riduzione progressiva, glicemia-dipendente, dei livelli di glucosio circolante. Anche questi farmaci, per il loro meccanismo di azione, posseggono effetti positivi extraglicemici e in particolare riduzione del peso corporeo e della pressione arteriosa. Entrambe le categorie di nuovi farmaci inoltre non comportano, di per sé, rischio di ipoglicemia ed anche questo è un aspetto particolarmente importante nell'ottica della riduzione degli eventi cardiovascolari. Va infine ricordato che, a partire dal 2008, la Food and Drug Administration statunitense, che è l'organismo che regola e controlla la commercializzazione

dei farmaci, e successivamente anche le autorità regolatorie europee, sulla scorta di alcune segnalazioni negative registrate dopo la commercializzazione del Rosiglitazone (peraltro poi non confermate) hanno chiesto alle aziende farmaceutiche la dimostrazione della sicurezza cardiovascolare dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti prima o subito dopo la loro immissione in commercio, attraverso la conduzione di studi clinici controllati ad hoc, noti comunemente come Cardiovascular Outcome Trials (CVOTs)⁽¹²⁾. Caratteristica comune, e forse anche un limite, di questi studi è quella di confrontare il nuovo farmaco con il placebo, che è comprensibile nell’ottica di valutarne primariamente la sicurezza ma che non dà indicazioni su una eventuale superiorità rispetto agli altri farmaci disponibili; inoltre essi hanno in genere un obiettivo primario specifico e ben definito, costituito dal cosiddetto 3-point MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), cioè un end-point composito di morte per cause cardiovascolari, infarto e stroke non fatali. Quasi tutti i CVOTs condotti dal 2008 ad oggi pertanto rispondono a questi criteri.

I RISULTATI DEGLI STUDI

I primi studi di questo genere pubblicati riguardano sicurezza ed efficacia delle gliptine e in particolare Saxagliptin (SAVOR-TIMI)⁽¹³⁾, Alogliptin (EXAMINE)⁽¹⁴⁾ e Sitagliptin (TECOS)⁽¹⁵⁾. Non sono ancora disponibili i dati relativi agli studi con l’altra gliptina in commercio, Linagliptin (CAROLINA e CARMELINA). In realtà questi studi hanno un disegno non sempre sovrapponibile, ad es. CAROLINA confronta la gliptina con un farmaco attivo (Glimepiride) e non con placebo ed EXAMINE ha arruolato pazienti con re-

cente sindrome coronarica acuta; i risultati fino ad oggi disponibili però sono abbastanza univoci e dimostrano che questi farmaci, rispetto al placebo, non aumentano (ma neanche riducono) la mortalità o gli eventi cardiovascolari e non comportano neanche altri eventi avversi, tranne un maggior rischio (HR 1.27) di ricovero per scompenso cardiaco nello studio SAVOR-TIMI. Per quanto riguarda invece gli analoghi del GLP-1, il primo studio pubblicato (ELIXA)⁽¹⁶⁾ è stato condotto con Lixisenatide in pazienti con recente sindrome coronarica acuta e non ha dimostrato aumento del rischio cardiovascolare rispetto al placebo ma neanche una sua riduzione. Va peraltro ricordato che Lixisenatide, al pari di Exenatide, è un analogo a breve durata, con effetti glicemici ed extraglicemici inferiori a quelli degli analoghi a più lunga durata. Uno di questi ultimi, Liraglutide, nello studio LEADER⁽¹⁷⁾, ha invece dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell’incidenza dell’end-point primario combinato, soprattutto per una riduzione della mortalità cardiovascolare. Da sottolineare come la differenza tra le curve di incidenza degli eventi nei 2 gruppi si manifestava solo dopo 12 mesi di trattamento, il che sta ad indicare che questo effetto del farmaco potrebbe coinvolgere i meccanismi fisiopatologici sottostanti la malattia cardiovascolare. Inoltre Liraglutide aveva effetti positivi sulla progressione della nefropatia, soprattutto per una riduzione della microalbuminuria. Anche nello studio SUSTAIN condotto con Semaglutide⁽¹⁸⁾, che è un analogo a lunga durata di azione e a somministrazione mono-settimanale non ancora in commercio in Italia, si è osservata una significativa riduzione dell’incidenza dell’end-point primario, in questo caso legata soprattutto ad una riduzione dello stroke non fatale. L’ultimo studio ad oggi disponibile

Tabella 2 | Rischio relativo di eventi nei 4 CVOTs che hanno dimostrato benefici cardiovascolari (da ref.²³, modificata)

| | LEADER | SUSTAIN-6 | EMPA-REG OUTCOME | CANVAS PROGRAM |
|---------------------------------|--------|-----------|------------------|----------------|
| MACE a 3 punti | -13% | -26% | -14% | -14% |
| Morte per cause cardiovascolari | -22% | -2% | -38% | -13% |
| Infarto non fatale | -12% | -26% | -13% | -15% |
| Ictus non fatale | -11% | -39% | +24% | -10% |
| Mortalità totale | -15% | +5% | -32% | -10% |
| Scompenso cardiaco | -13% | +11% | -35% | -33% |
| Peggioramento della nefropatia | -22% | -36% | -39% | -40% |

con questa categoria di farmaci è EXCEL⁽¹⁹⁾, condotto con Exenatide a somministrazione mono-settimanale, che si è dimostrata sicura ma non superiore in maniera significativa al placebo nella riduzione degli eventi; va però ricordato che questo studio, a differenza dei precedenti, era di tipo pragmatico, cioè condotto secondo le regole della *usual care* (visite ogni 6 mesi, supporto organizzativo limitato, ecc.); nonostante questo si è registrata una riduzione del 9% dell'incidenza dell'end-point primario, anche se non sufficiente a raggiungere la significatività statistica. Sono in corso e di prossima pubblicazione gli studi clinici con altri 2 GLP-1 RA *long-acting* e cioè Dulaglutide ed Albiglutide e con la Semaglutide orale. Per quanto riguarda infine i CVOTs condotti con le gliflozine, i risultati sono particolarmente interessanti. Il primo studio pubblicato è EMPA-REG OUTCOME⁽²⁰⁾, condotto con Empagliflozin, in cui si è registrata una riduzione dell'end-point primario, legata soprattutto ad una riduzione della mortalità cardiovascolare; molto significativa è stata la riduzione di alcuni end-points secondari e in particolare la ospedalizzazione per scompenso cardiaco (-35%) e la mortalità per tutte le cause (-32%). Importante è anche il dato del beneficio cardiovascolare precoce, con differenze rispetto al placebo già evidenti a 3 mesi dall'inizio del trattamento, e degli effetti positivi sulla progressione della nefropatia. Da segnalare una maggiore incidenza di infezioni genitali ma non di altri eventi avversi come chetoacidosi, fratture, amputazioni. La riduzione dell'outcome primario appare indipendente dagli effetti del farmaco su glicemia, peso corporeo e pressione arteriosa, suggerendo che meccanismi diversi da quelli coinvolti nel processo aterosclerotico sono alla base dei benefici osservati. Anche nello studio CANVAS⁽²¹⁾, condotto con Canagliflozin, è stata osservata una riduzione dell'end-point primario combinato, anche se non preventivamente specificata nel disegno dello studio che era di non inferiorità. Inaspettato, ed ancora inspiegato, è il dato di un aumentato rischio di amputazioni, peraltro di numero limitato e non confermate in successivi studi osservazionali. Anche nel CANVAS si è osservata una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e una minore progressione della insufficienza renale. Sono in corso studi clinici controllati con l'altra gliflozina presente in commercio, Dapagliflozin, per la quale peraltro sono già disponibili studi osservazionali che confermano i benefici sulla mortalità e sui ricoveri per scompenso cardiaco osservati con le altre gliflozine⁽²²⁾.

Da quanto sinteticamente esposto e sintetizzato nelle tabelle 1 e 2, emerge con chiarezza che oggi, per la

prima volta, abbiamo a disposizione strumenti farmacologici efficaci non solo sul controllo glicemico senza rischio di ipoglicemia e con l'ulteriore vantaggio di migliorare peso corporeo e pressione arteriosa, ma anche e soprattutto sul rischio cardiovascolare, che è da sempre il problema clinico principale che affligge le persone con diabete di tipo 2. Per quanto riguarda gli GLP-1 RA i dati attualmente disponibili, che dimostrano un'azione positiva di Liraglutide e del suo derivato Semaglutide ma non di altri analoghi, sembrano propendere per un effetto legato alle caratteristiche delle singole molecole e in grado di influenzare i meccanismi alla base della malattia aterosclerotica e quindi degli eventi cardiovascolari; gli ulteriori CVOTs ancora in corso con altre molecole di questa famiglia forniranno informazioni additive importanti in questo senso. Per quanto riguarda le gliflozine, i risultati ottenuti nei CVOTs con Empagliflozin e, anche se con minore forza, con Canagliflozin e i dati osservazionali disponibili per Dapagliflozin sono invece univoci nel dimostrare che questa famiglia è efficace nel ridurre la mortalità per cause cardiovascolari e non, soprattutto grazie ad una minore incidenza di eventi di scompenso cardiaco, e a ridurre la progressione della nefropatia diabetica, attraverso meccanismi che verosimilmente prescindono dalla malattia aterosclerotica e che potrebbero invece essere legati alle influenze sul ricambio idroelettrolitico e sulla emodinamica renale. Sulla scorta di queste evidenze le principali linee-guida nazionali e internazionali per la cura del diabete di tipo 2 oggi suggeriscono di preferire i farmaci di cui sopra nei pazienti con diabete di tipo 2 non ben controllati con la sola metformina e ad alto rischio cardiovascolare⁽²³⁾.

LIMITI E PROSPETTIVE

I CVOTs brevemente ricordati in realtà, se da un lato ci hanno fornito importanti indicazioni di ordine terapeutico, dall'altro hanno inevitabilmente mostrato alcuni limiti che dovranno essere tenuti in conto nel disegnare i prossimi studi clinici, necessari per una più completa valutazione del problema diabete e patologia cardiovascolare. Uno dei principali limiti è il fatto che la popolazione degli studi è costituita quasi esclusivamente da soggetti con malattia di lunga durata e ad elevato rischio cardiovascolare, che non sono rappresentativi della maggioranza delle persone con diabete di tipo 2. Questa scelta è comprensibile perché negli studi clinici controllati la popolazione selezionata deve essere omogenea e l'elevato rischio

cardiovascolare aumenta le probabilità che l'evento si verifichi (o non si verifichi) nel breve numero di anni di durata dello studio, ma questa scelta non consente di trasferire i risultati ottenuti a tutte le persone con diabete che non hanno queste caratteristiche e cioè quelle con malattia di breve durata e a basso rischio. Ad esempio una sottoanalisi dello studio LEADER ha suggerito che il beneficio del farmaco è limitato alle persone con malattia cardiovascolare (RR -17%) ma non a quelle senza (RR +20%)⁽¹⁷⁾. Per questo motivo in atto l'indicazione all'uso preferenziale dei nuovi farmaci non può essere estesa all'universo diabete tipo 2 e quindi teoricamente esclude dai loro indiscutibili benefici moltissime persone. Strettamente legato al precedente è poi il problema della durata dei CVOTs, in genere inferiore a 5 anni, che è un periodo non sempre sufficiente per modificare la storia naturale della patologia cardiovascolare e anche per una completa valutazione di eventuali effetti collaterali e eventi avversi. Questo limite, imposto soprattutto da esigenze di ordine economico, è difficile che possa essere modificato se non cambiano alcune modalità di esecuzione degli studi clinici, che non dovrebbero essere organizzati e gestiti soltanto dalle aziende produttrici del farmaco interessato ma dovrebbero coinvolgere le società scientifiche, le autorità regolatorie e le stesse associazioni di pazienti. Questa sinergia di risorse potrebbe rendere più agevole condurre studi clinici controllati meglio rappresentativi di tutta la popolazione con diabete di tipo 2. Un'altra soluzione, già praticata ma con limiti evidenti, è costituita da un maggiore utilizzo degli studi osservazionali, meglio se prospettici, rigorosamente indipendenti e non supportati solo da aziende farmaceutiche con possibili conflitti di interesse, eventualmente basati su registri di popolazione estesi ed affidabili quali gli Annali AMD. Una ulteriore criticità, che discende direttamente dalle disposizioni FDA del 2008, è costituita dal fatto che quasi tutti i CVOTs confrontano il farmaco attivo con il placebo e questo crea 2 problemi: anzitutto, nonostante gli sforzi degli sperimentatori di implementare la terapia tradizionale, c'è quasi sempre una notevole differenza nei valori di HbA1c tra i 2 gruppi, il che potrebbe influire sugli esiti e poi manca ovviamente il confronto diretto con altri farmaci, necessario per stabilire una reale superiorità o minori effetti negativi. Anche questo limite può essere superato con studi clinici controllati disegnati ad hoc o con studi osservazionali. Infine, un aspetto sino ad oggi trascurato ma che potrebbe rappresentare una opportunità decisiva in merito alla rimborsabilità dei nuovi farmaci è quello di inserire, in ogni futuro studio clinico, anche una corrette

ta valutazione farmaco-economica e le appropriate indagini sulla qualità di vita e la soddisfazione dei pazienti.

Pur con questi limiti, i CVOTs che sono stati completati in questi anni, ed auspicabilmente anche quelli di prossima conclusione, hanno sicuramente rappresentato una pietra miliare nella storia della malattia cardiovascolare del diabete di tipo 2. Se poi si considera che vi sono chiare evidenze di effetti benefici anche a livello renale e che vi sono interessanti prospettive di impiego di questi farmaci anche nella vastissima popolazione di persone non diabetiche a rischio, si capisce come ancora più affascinanti appaiono le prospettive per il prossimo futuro.

Dopo la stesura dell'articolo sono stati resi noti i risultati di alcuni CVOTs tra quelli citati che vengono sinteticamente esposti di seguito.

Carmelina⁽²⁴⁾. È il primo CVOT pubblicato su Linaagliptine e si differenzia dai precedenti trial con gliptine perché focalizzato anche sulla funzione renale. Lo studio conferma quanto osservato con le altre molecole di questa classe sugli eventi cardiovascolari che non sono influenzati dal trattamento. Anche la funzione renale, già compromessa in questi pazienti all'atto dell'arruolamento, non si modificava nel corso dello studio. Da notare anche che non si osservavano effetti negativi sui ricoveri per scompenso cardiaco.

Harmony⁽²⁵⁾. Lo studio è stato condotto con l'agonista recettoriale long-acting del GLP-1 Albiglutide (non in commercio in Italia) in soggetti con preesistente malattia cardiovascolare. Il trattamento con il farmaco determinava una riduzione statisticamente significativa del rischio di MACE a 3 punti grazie ad una riduzione dell'infarto miocardico, mentre immutato era il rischio di morte per cause cardiovascolari e di stroke.

Declare⁽²⁶⁾. In questo CVOT è stato valutato l'effetto di Dapagliflozin in una popolazione molto ampia di persone con diabete di tipo 2, per lo più senza precedenti eventi cardiovascolari. Oltre al classico MACE a 3 punti, un ulteriore obiettivo primario era il decesso per cause cardiovascolari e la ospedalizzazione per scompenso cardiaco; obiettivo secondario era l'insufficienza renale. Dopo 4 anni di trattamento l'incidenza di MACE non differiva rispetto al placebo, mentre era significativamente ridotta quella dell'altro end-point primario grazie ad un minor numero di ricoveri per scompenso. Anche l'incidenza dell'end-point composito renale era ridotta.

In estrema sintesi, i risultati di questi CVOTs sono sostanzialmente in linea con quanto riportato dai precedenti, pur se con alcune differenze legate al di-

segno degli studi e a possibili caratteristiche specifiche dei farmaci impiegati. Essi confermano infatti la sicurezza cardiovascolare delle gliptine, la efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari dei GLP-1 RA e quella sullo scompenso cardiaco e gli eventi renali delle gliflozine. Ciò supporta ulteriormente il ruolo centrale che questi farmaci oggi devono avere nella cura del diabete mellito di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

- Zinman B, Skyler J, Riddle M, Ferrannini E. Diabetes research and care through the ages. *Diabetes Care* 40:1302–1313, 2017.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986, 1993.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559, 2008.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572, 2008.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129–139, 2009.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653, 2005.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589, 2008.
- The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371:117–25, 2008.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 165:1410–29, 2005.
- Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up of the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 59:2298–2307, 2016.
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317–1326, 2013.
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:1327–1335, 2013.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:232–242, 2015.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373:2247–2257, 2015.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311–322, 2016.
- Marso SP, Bain SC, Conso A et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:1834–1844, 2016.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:1228–1239, 2017.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128, 2015.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644–657, 2017.
- Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 71:2628–2639, 2018.
- Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC et al. Cardiovascular outcome trials in diabetes: where do we go from here? *Diabetes Care* 41:14–31, 2018.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of Linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2018 Nov 9. doi:10.1001/jama.18269, 2018.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 392:1519–1529, 2018.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380:347–357, 2019.

SHORT REVIEW

Linee guida: quali seguire, cosa dicono

S.A. De Cosmo¹¹IRCC CSS, San Giovanni Rotondo (FG)Corresponding author: sdecosm@tin.it

Si stanno accumulando in questi ultimi anni importanti novità nell'ambito della terapia antiiperglicemica e dei più importanti fattori di rischio cardio-renale nei pazienti con diabete. Gradualmente, come è opportuno che sia, tali novità vengono introdotte nelle linee guida per la cura del diabete. Innanzitutto sta emergendo sempre più chiaramente come la definizione del target dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) debba essere individualizzata⁽¹⁾. Vari infatti sono le variabili che lo condizionano, tra queste l'età, la durata del diabete, la presenza di comorbidità. Peraltro, la disponibilità di nuove classi di farmaci antiiperglicemici (i.e. Incretine ed SGLT2-I) che hanno un bassissimo rischio di provocare ipoglicemia, consentono target di HbA1c più ambiziosi. Sempre più importante nel "targettizzare" la terapia è la presenza di pregressi eventi cardiovascolari o la presenza di danno renale. In questo caso infatti è indicato l'utilizzo di Incretine (inibitori del PDPPIV, GLP-1 agonisti) o SGLT2-I mentre le sulfoniluree sono relegate a posizioni marginale visto il rischio di ipoglicemie e di aumento di peso associato al loro utilizzo. Una dettagliata tabella con le caratteristiche delle varie classi di farmaci antiiperglicemici è presente sia nella Raccomandazioni Cliniche dell'ADA 2018⁽²⁾ che in quelli dell'ACEE⁽³⁾ come pure nei recenti Standard Italiani AMD-SID per la cura del Diabete⁽⁴⁾.

Il profilo d'azione degli SGLT2-I ha fatto sì che il loro utilizzo venisse suggerito anche dalla linee-guida europee per la cura dello scompenso cardiaco⁽⁵⁾.

Ad Orlando in occasione del Congresso dell'ADA è stata presentata il nuovo algoritmo della terapia farmacologica del DMT2 che è stata poi ufficializzata in occasione del congresso dell'EASD di Berlino⁽⁶⁾. La novità è che si ribadisce la necessità di valutare la presenza di una malattia cardiovascolare, aterosclerotica o insufficienza cardiaca. In caso positivo sono indicati gli inibitori dell'SGLT2 o gli analoghi del GLP-1. In assenza, la scelta verrà basata sulla necessità di prevenire l'ipoglicemia o combattere l'obesità o ancora se il problema dei costi è impellente.

Ulteriori novità sono state pubblicate riguardanti il trattamento dell'ipertensione arteriosa e della ipercolesterolemia familiare resistente alle statine nei pazienti con diabete.

Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, l'ADA ha prodotto un chiaro algoritmo che ribadisce innanzitutto come i target della pressione si differenziano in base alla presenza di alto rischio di complicanze cardiovascolari, esempio presenza di albuminuria (<130/80 mmHg) rispetto a chi non ha tale altro rischio (<140/90 mmHg)⁽⁷⁾. Inoltre si suggerisce fortemente l'utilizzo di farmaci bloccanti il sistema RAS i (ACEI/ARB) nei pazienti con albuminuria.



Citation S.A. De Cosmo (2019) Linee guida: quali seguire, cosa dicono. JAMD Vol. 21-4, Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Copyright © 2019 De Cosmo. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Per quanto riguarda invece il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare o di ipercolesterolemia resistente alle statine, il suggerimento forte che deriva da recenti trial clinici è quello di iniziare terapia con inibitori della PCSK9, proteina coinvolta nel metabolismo delle LDL⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Pacilli A, Fallarino M, Massa M, Filardi T, De Cosmo S, Morano S, Trischitta V. Patient/disease features and glycemic targets in type 2 diabetes: Where do we stand? *Acta Diabetol* 53:673-5, 2016.
2. ADA Standards, *Diabetes Care* 41:S73-S85, 2018.
3. AACE 2018 AACE/ACE T2D Management, *Endocr Pract.* 24, 2018.
4. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani per la cura del diabete mellito, 2018.
5. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 18:891-975, 2016.
6. Davies MJ et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41:2669-2701, 2018.
7. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. In: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 40:S75-S87, 2016.
8. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37:2315-2381, 2016.

REVIEW

Ipoglicemia: fattore limitante il management del diabete tipo 1 e tipo 2

F. Tuccinardi¹

¹ UOC Diabetologia Ospedale di Formia (LT)

Corresponding author: francot@tiscali.it

INTRODUZIONE

L'ipoglicemia è il principale fattore che limita il controllo glicemico intensivo nei pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2. È la complicanza più temuta dai pazienti diabetici in trattamento con insulina e sulfoniluree. L'ipoglicemia aumenta il rischio di eventi cardiovascolari (CV), di demenza, di mortalità e il verificarsi di episodi di ipoglicemia provoca un impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, quali attività lavorativa e vita sociale. Diversi studi hanno documentato che le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se gravi, tendono a diminuire l'adesione alla terapia e agli stili di vita raccomandati, riportando una peggiore qualità di vita e maggiori ansie per la malattia.

CLASSIFICAZIONE

L'ipoglicemia nelle persone con diabete è classificata in cinque distinte categorie: ipoglicemia grave, ipoglicemia sintomatica documentata, ipoglicemia asintomatica, ipoglicemia probabile sintomatica, ipoglicemia relativa o pseudo ipoglicemia (Tabella 1). Il valore di 70 mg/dl identificato come valore di ipoglicemia è stato accettato dalle principali agenzie regolatorie ma è chiaro che definire un valore di riferimento uguale per tutti non è facile perché nella



OPEN ACCESS



PEER-REVIEWED

Citation F. Tuccinardi (2019) Ipoglicemia: fattore limitante il management del diabete tipo 1 e tipo 2. JAMD Vol. 21-4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Accepted January, 2019

Published January, 2019

Copyright © 2019 Tuccinardi. This is an open access article edited by AMD, published by Idelson Gnocchi, distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Tabella 1 | Ipoglicemia nel diabete: definizioni (adattato da: Diabetes Care, 28:1245, 2005)

| DEFINIZIONE | DESCRIZIONE |
|--|---|
| Ipoglicemia grave | Episodio che richiede l'aiuto di una seconda persona. Non è necessaria la documentazione dell'ipoglicemia, ma è comunque necessario la risoluzione dei sintomi dopo somministrazione di carboidrati |
| Ipoglicemia sintomatica documentata | Sintomi tipici con glicemia ≤ 70 mg/dl |
| Ipoglicemia asintomatica | Glicemia ≤ 70 mg/dl in assenza di sintomi tipici |
| Ipoglicemia probabile sintomatica | Sintomi tipici senza possibilità di determinazione della glicemia |
| Ipoglicemia relativa (o pseudo glicemia) | Riferiti sintomi tipici dell'ipoglicemia ma con valori di glicemia > 70 mg/dl |

pratica clinica i pazienti con diabete mal controllato possono presentare sintomi ipoglicemici per valori glicemici superiori a 70 mg/dl mentre i pazienti esposti a frequenti episodi ipoglicemici, la soglia per l'attivazione della risposta controregolatoria può situarsi a valori più bassi di 70 mg/dl.

L'IPOGLICEMIA FA MALE AL CERVELLO

L'ipoglicemia può danneggiare il SNC perché il cervello utilizza principalmente il glucosio come substrato energetico. In realtà il tessuto cerebrale può utilizzare altri substrati durante l'ipoglicemia come lattato, chetoni, glicogeno cerebrale, acidi grassi, aminoacidi ma l'utilizzazione di questi substrati non è in grado di sopperire in modo efficace alla riduzione della utilizzazione cerebrale di glucosio.⁽¹⁾

Esiste una linearità tra la glicemia plasmatica e le concentrazioni cerebrali di glucosio. Alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di glucosio fanno seguito le riduzioni delle concentrazioni cerebrali di glucosio e per valori molto bassi di glicemia (glicemia ≤ 20 mg/dl) le concentrazioni cerebrali di glucosio sono praticamente azzerate.⁽²⁾

Il cervello gioca un ruolo importante nell'ipoglicemia perché a livello centrale sono localizzati sensori centrali dell'ipoglicemia (in particolare all'ipotalamo) sensori che avvertono l'ipoglicemia attivando una risposta controregolatoria che ha l'obiettivo di ripristinare la normoglicemia sia mediante l'incremento della risposta adrenergica sia mediante la generazione dei sintomi

adrenergici che allertano il paziente alla risoluzione del problema con l'assunzione di carboidrati.

Come diretta conseguenza della neuroglicopenia si può avere una disfunzione cognitiva, una perdita acuta di coscienza fino al coma.⁽³⁾

I dati su danni della funzione cognitiva come causa di ipoglicemia ricorrente sono contrastanti. Sicuramente l'ipoglicemia acuta compromette le funzioni cognitive e numerosi episodi di ipoglicemia possono aumentare il rischio di demenza nelle persone più anziane e la demenza aumenta a sua volta il rischio di ipoglicemia creando un circolo vizioso (Figura 1)⁽⁴⁾.

IPOGLICEMIA UNAWARENESS

L'ipoglicemia unawareness è l'ipoglicemia che si manifesta senza i sintomi autonomici di allarme e che mette a rischio elevato di ipoglicemia severa perché non avvertendo i sintomi il paziente non corregge l'ipoglicemia. È presente soprattutto delle persone con diabete mellito di tipo 1 (17-36%) e con minore frequenza nel diabete tipo 2 (6-8%). Sebbene l'eziologia sia multifattoriale, i possibili meccanismi includono l'esposizione cronica al basso livello di glucosio nel sangue, l'ipoglicemia antecedente, l'ipoglicemia severa ricorrente e il fallimento degli ormoni controregolatori⁽⁵⁾. L'ipoglicemia ricorrente gioca probabilmente un ruolo importante attivando aree cerebrali in grado di inibire le risposte simpato-adrenergiche alla successiva ipoglicemia che invece è normalmente promossa da glucosensori ipotalamici.^(6,7)

Sensori cerebrali dell'ipoglicemia

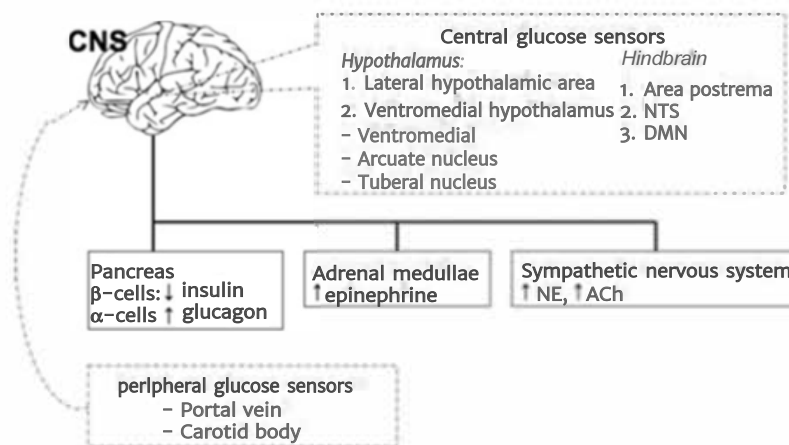


Figura 1 | Tesfaye N et al. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1212:12-28

L'IPOGLICEMIA FA MALE AL CUORE

È noto che le persone con diabete sono ad aumentato rischio di malattia e morte cardiovascolare rispetto a quelle senza diabete. Gli eventi ipoglicemici, in particolare le ipoglicemie severe, sono stati associati a esiti di danno cardiovascolari e mortalità nei diabetici, sebbene non sia attualmente noto se questo legame sia causale, predittivo di una maggiore vulnerabilità o di entrambi. L'ACCORD è stato il primo studio sul diabete ad evidenziare che la gestione intensiva della glicemia per normalizzare i livelli di glucosio nel sangue (target HbA1c <6%) era associata ad un significativo aumento del rischio di mortalità cardiovascolare, un fattore che ha portato alla chiusura anticipata dello studio. L'ipoglicemia è stata suggerita come possibile causa per l'aumento del numero di eventi fatali nel braccio di trattamento intensivo di ACCORD, sebbene questa associazione non sia stata chiaramente dimostrata. Tuttavia, lo studio ACCORD ha descritto un rischio significativamente aumentato di un evento fatale dopo un evento ipoglicemico grave, sia nel braccio di trattamento standard che in quello intensivo.⁽⁸⁾ Allo stesso modo, i risultati di una recente analisi post hoc dei dati dello studio LEADER hanno dimostrato un rischio significativamente maggiore di MACE morte cardiovascolare e morte non cardiovascolare a seguito di un grave evento ipoglicemico, in particolare a breve termine. Quei pazienti che hanno avuto una grave ipoglicemia hanno avuto una durata più lunga del diabete, un mag-

giore uso di insulina e una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca e malattie renali al basale.⁽⁹⁾ I meccanismi per cui l'ipoglicemia può aumentare il rischio cv possono essere diversi e sicuramente il ruolo delle catecolamine prodotte in risposta all'ipoglicemia è un ruolo molto importante. Il legame delle catecolamine agli adrenorecettori α a livello coronarico crea un aumento del calcio intracellulare con aumento della contrazione delle coronarie e quindi ischemia con deficit di perfusione. Il legame sempre delle catecolamine agli adrenorecettori β_1 dei cardiomiociti porta ad un aumento della contrattilità con conseguente aumento del consumo di ossigeno, ipossia e quindi danno miocardico (Figura 2)⁽¹⁰⁾. Inoltre le catecolamine rilasciate durante la risposta controregolatoria, causano alterazione di alcuni mediatori come l'aumento dell'ematokrito, aumento della attivazione piastrinica con emocoagulazione che coinvolgono indirettamente il flusso coronarico. Ancora in corso di ipoglicemia si ha un aumento delle citochine infiammatorie che possono avere un ruolo su danno endoteliale e anomalie della coagulazione con aumento degli eventi CV. Questi fattori proinfiammatori e procoagulanti possono rimanere elevati per diversi giorni dopo che l'ipoglicemia si è risolta, lasciando la persona vulnerabile per qualche tempo dopo l'evento ipoglicemico.^(11,12) Numerosi studi hanno dimostrato che l'ipoglicemia può causare un significativo allungamento del tratto QT che può a sua volta causare tachicardie ventricolari e morte improvvisa.⁽¹³⁾

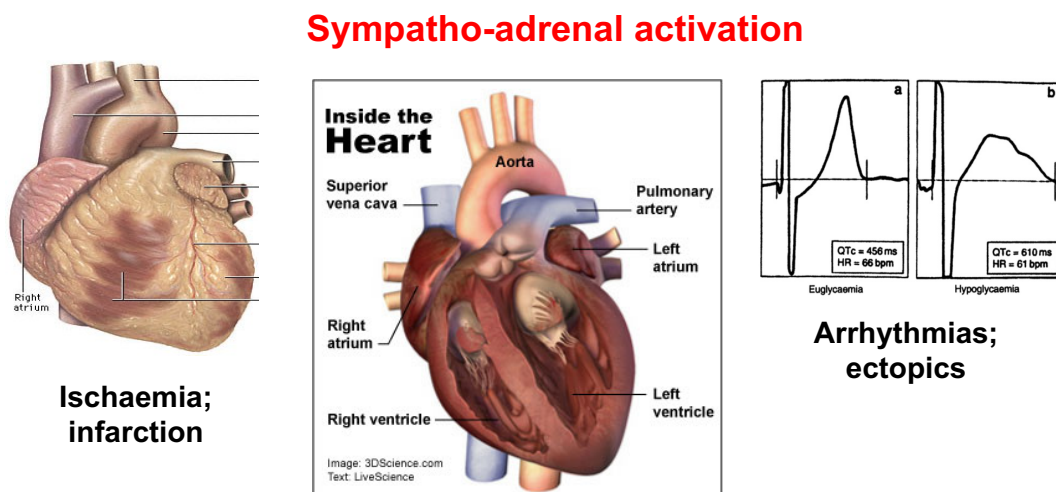


Figura 2 | Effetti dell'ipoglicemia sul sistema cardiovascolare (da: Wright RJ e Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? Diabetes Metab Res Rev 24:353-63, 2008).

IPOGLICEMIA E INERZIA

TERAPEUTICA

La paura dell'ipoglicemia può diventare un "alibi" per l'inerzia terapeutica. L'inerzia terapeutica è uno dei fattori che incide maggiormente sul mancato raggiungimento del target del buon compenso e sulla persistente esposizione nel tempo a iperglicemia dei pazienti con diabete. Viene definita come il mancato adeguamento della terapia, da parte del medico di fronte a un evidente non raggiungimento dei valori obiettivo della terapia

La paura delle ipoglicemie rappresenta sicuramente il principale ostacolo all'ottimizzazione della terapia insulinica. I dati dello studio DAWN2 (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study), che ha coinvolto 8.596 persone con diabete in 17 paesi, mettono in evidenza come due terzi dei partecipanti trattati con insulina (68%) fossero molto preoccupati riguardo la possibilità di avere un'ipoglicemia⁽¹⁴⁾. Sempre dallo studio DAWN2 è emerso come, a parità di caratteristiche socio-demografiche, cliniche e di altre misure relative alla percezione soggettiva della persona con diabete, la preoccupazione per le ipoglicemie rappresentava un fattore fortemente associato a una peggiore qualità di vita, a più bassi livelli di benessere psicologico, ad una maggiore percezione del peso per la gestione del diabete e a più elevati livelli di distress legati al diabete⁽¹⁵⁾.

Il timore dell'ipoglicemia e delle sue conseguenze quindi può diventare un "alibi" per l'inerzia terapeutica da parte del diabetologo che decide di non portare a target ambiziosi il paziente proprio per evitare l'ipoglicemia.

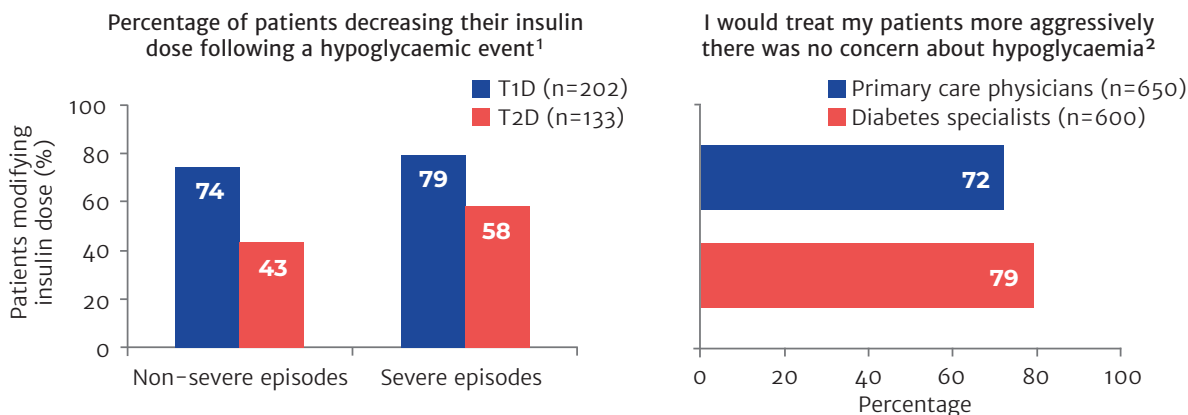
In una survey effettuata via internet a 1250 medici (specialisti e medici curanti) la maggior parte di essi riferisce che molti pazienti insulino-trattati non hanno un adeguato controllo glicemico (87,6%) e che potrebbero essere trattati in modo più aggressivo ma questo non viene da loro fatto per la preoccupazione circa la comparsa dell'ipoglicemia (75,5%)⁽¹⁶⁾. Anche il paziente che ha vissuto l'esperienza della ipoglicemia mette in atto meccanismi di difesa che si traducono in sostanza in mancanza di aderenza alla terapia (Figura 3).

COME PREVENIRE L'IPOGLICEMIA?

L'ipoglicemia nel paziente diabetico può considerarsi fondamentalmente "iatrogena" perché rappresenta il risultato di una iperinsulinemia, assoluta o relativa, nel corso di terapia insulinica o con farmaci segretagoghi. Se è vero che lo stretto controllo del diabete garantisce la prevenzione delle complicanze croniche è anche vero che esso può essere più facilmente la causa di comparsa di ipoglicemia quando vengono utilizzati farmaci che possono causarla.

Alla luce di quanto è stato detto sui possibili danni causati dall'ipoglicemia la prevenzione dell'ipoglicemia costituisce un punto importante per stabilire gli obiettivi glicemici e le strategie di trattamento per molti pazienti con diabete.

La scelta di strategie che minimizzano il rischio di ipoglicemie, soprattutto nelle categorie di pazienti più fragili, può rappresentare un importante aspetto per garantire una maggiore accettazione della malattia ed una maggiore adesione, con un risvolto po-



Adattato da 1.Leiter et al. Can J Diabetes 2005;29:186-92; 2.Peyrot et al. Diabet Med 2012;29:682-9

Figura 3 | Il timore dell'ipoglicemia impedisce di raggiungere gli obiettivi terapeutici sia per i pazienti che per i medici.

sitivo su qualità di vita, e rischio di complicanze a lungo termine.

Oggi la prevenzione dell'ipoglicemia è facilitata anche dalla disponibilità dei nuovi farmaci che non inducono ipoglicemia e dalle nuove insuline che riducono il rischio di ipoglicemia.

I NUOVI FARMACI

Il rischio di ipoglicemia è legata all'uso di insulina nel diabete di tipo 1 e nel diabete di tipo 2 anche all'uso di sulfoniluree/glinidi. Abbiamo oggi la possibilità di utilizzare farmaci nel diabete di tipo 2 che hanno un bassissimo rischio di provocare ipoglicemia e abbiamo inoltre nuove insuline basali che riducono in modo importante le ipoglicemie nel diabete tipo 1 e tipo 2.

Tra i vecchi farmaci sicuramente la metformina e il pioglitazone sono a basso rischio ipoglicemico.

I DPP4inibitori in una serie di studi clinici randomizzati e controllati hanno confermato il rischio molto basso di ipoglicemia. Anche il trattamento con analoghi recettoriali del GLP-1, non sembra essere associato ad un aumento del rischio di ipoglicemia. L'incidenza di ipoglicemia durante trattamento con SGLT2 inibitori, proprio per il loro meccanismo d'azione, è stata generalmente bassa.

È quindi importante nell'ottica della prevenzione della ipoglicemia la scelta dei farmaci con i quali iniziare ed intensificare il controllo della malattia diabetica.

LE NUOVE INSULINE

Recentemente sono state commercializzati analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione si tratta della glargine U300 e della insulina Degludec che grazie alle loro proprietà di farmacocinetica e farmacodinamica permettono di raggiungere obiettivi glicemici intensivi con un ridotto rischio di ipoglicemie notturne. Lo studio DEVOTE ha confrontato la sicurezza cardiovascolare dell'insulina Degludec vs insulina glargine 100 nei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari. Nello studio sono stati anche determinati l'incidenza e le percentuali di ipoglicemia severa e la mortalità per tutte le cause. Lo studio DEVOTE ha dimostrato la sicurezza cardiovascolare della insulina Degludec rispetto a Glargine 100 per eventi MACE, ovvero morte cardiaca improvvisa, infarto del miocardio non fatale, ictus ischemico non fatale.⁽¹⁴⁾ Altro punto essenziale

emerso dal DEVOTE è l'impatto positivo di IDeg sulle ipoglicemie, che rappresentano il rischio più temuto della terapia insulinica: con IDeg si è osservata una riduzione complessiva del 40% di episodi di ipoglicemia grave. Inoltre, il gruppo trattato con IDeg ha registrato un 53% in meno di episodi ipoglicemici notturni. I dati del DEVOTE, inoltre, suggeriscono che un elevato rischio di un evento fatale potrebbe persistere per molte settimane e mesi dopo un grave evento ipoglicemico, sebbene il rischio più elevato sembra essere nei periodi di tempo più brevi, anche se con un piccolo numero di eventi.⁽¹⁷⁾

I risultati di queste analisi si aggiungono all'evidenza di un'associazione tra ipoglicemia grave e mortalità, ma tuttavia, non stabiliscono se l'ipoglicemia funge da marcatore di rischio per questi eventi o contribuisce direttamente al loro verificarsi.

CONCLUSIONI

L'ipoglicemia è un evento che come visto dalla letteratura può essere causa di morbilità e mortalità nel paziente diabetico sia di tipo 1 che di tipo 2. L'ipoglicemia è iatrogena e molto spesso per evitare l'ipoglicemia si ha un mancato raggiungimento del buon compenso metabolico.

L'offerta di nuovi ipoglicemizzanti orali e di nuove insuline che riducono il rischio di ipoglicemia deve incoraggiare il diabetologo a non rinunciare a obiettivi glicemici ottimali in sicurezza.

L'inerzia terapeutica non può e non deve essere, per il diabetologo, la soluzione al problema ipoglicemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Siegel GJ et al. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. Raven Press Ltd, pp. 645-652, N.Y, 1994.
2. van de Ven KC et al. Steady-State Brain Glucose Concentrations During Hypoglycemia in Healthy Humans and Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes* 61:1974-1977, 2012.
3. Tesfaye N. et al. Neuroendocrine Responses to Hypoglycemia *Ann N Y Acad Sci* 1212:12-28, 2010.
4. Yaffe K et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 173:1300-6, 2013.
5. Martín Timón IM, del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients *World J Diabetes* 6:912-926, 2015.
6. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia. *Diabetes J Clin Invest* 116:1470,2006.

7. Levin BE et al. Ventromedial hypothalamic glucokinase is an important mediator of the counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 57:1371-9,2008.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in type 2 Diabetes *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008.
9. Marso SP, Gilbert HD, Brown-Frandsen K, Kristensen P et al for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-322, 2016.
10. Adameova A et al. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Can J Physiol Pharmacol* 87:493-514, 2009.
11. Desouza et al. *Diabetes Care* 2010.
12. Wright RJ, Newby DE, Stirling D, Ludlam CA, Macdonald IA, Frier BM. Effects of Acute Insulin-Induced Hypoglycemia on Indices of Inflammation. Putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 33:1591-1597, 2010.
13. Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H, Vauhkonen I, Halonen T, Hartikainen J, Niskanen L, Laakso M. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 13:97-105,2008.
14. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI et al. DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med* 30:767-77, 2013.
15. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI et al. Correlates of psychological outcomes in people with diabetes: results from the second Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN2(™)) study. *Diabet Med* 33:1194-1203, 2016.
16. Peyrot M, Barnett A. H, Meneghini LF, Schumm-Draeger P.M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 29: 682-689, 2012.
17. Marso S.P et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:723-732, 2017.

REVIEW

Innovazione e sostenibilità alla luce delle nuove evidenze

R. Candido¹, D. Mannino¹

¹ Consiglio Direttivo AMD

Corresponding author: riccardocandido@yahoo.it

Dal punto di vista del medico specialista, ridurre il rischio di ipoglicemie e minimizzare le variazioni glicemiche circadiane sono sfide importanti proprio nell'ottica di prevenire gli eventi CV, migliorare la durata e la qualità di vita dei soggetti diabetici, riducendone la quantità e la durata delle ospedalizzazioni (ottimizzando dunque le risorse e riducendo la spesa a carico del SSN).

È importante ricordare che, contrariamente a quanto avviene per altri fattori di rischio, con la glicemia “*the lower is not the better*”: come, già rilevato in precedenza, oltre ai rischi legati alla ridotta vigilanza e alla perdita di conoscenza, l'ipoglicemia ha effetti decisamente negativi sull'apparato cardio- e cerebro-vascolare, sul rischio di decadimento cognitivo e di cadute soprattutto nelle persone anziane. È probabile che alcuni risultati sulla mortalità cardiovascolare sfavorevoli all'intensificazione della terapia del diabete siano attribuibili, almeno in parte, all'ipoglicemia⁽⁴⁾. In aggiunta il rischio di indurre ipoglicemie è uno dei fattori che contribuisce all'inerzia terapeutica da parte del medico ed alla ridotta aderenza da parte dei pazienti.

La ricerca farmaceutica ci ha messo a disposizione, negli ultimi anni, oltre a varie classi di molecole capaci di ridurre l'iperglicemia con un basso rischio di ipoglicemia e prevenire la mortalità e gli eventi cardiovascolari, anche nuove terapie insuliniche che hanno dimostrato rispetto a quelle di più vecchia generazione di ridurre la variabilità glicemica ed il rischio di ipoglicemia.

Considerato che l'innovazione porta con sé un inevitabile aumento dei costi per il SSN, diventa cruciale il tema della sostenibilità delle cure.

L'attuale contesto economico-finanziario e le politiche di contenimento di spesa pubblica hanno aumentato l'attenzione sulla spesa sanitaria. I decisori regionali e i manager delle strutture sanitarie e ospedaliere si trovano sempre più in una situazione di difficoltà e di incertezza quando devono valutare se introdurre un nuovo farmaco o una nuova tecnologia. In aggiunta i modelli utilizzati generalmente come supporto a queste decisioni considerano solo la differenza di prezzo tra due alternative (sebbene in molti casi non siano perfettamente comparabili); Spesso l'adozione di un nuovo farmaco o di una nuova tecnologia viene valutata senza considerare gli impatti clinici, organizzativi e di riallocazione delle risorse sull'intero percorso ed infine emerge una sostanziale carenza di approcci integrati e di strumenti adeguati a supporto del processo valutativo e decisionale che porta a decisioni non ottimali né dal punto di vista dell'efficienza dell'allocazione delle risorse né di efficacia in termini



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation R. Candido, D. Mannino (2019) Innovazione e sostenibilità alla luce delle nuove evidenze. JAMD Vol. 21-4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Accepted January, 2019

Published January, 2019

Copyright © 2019 Candido et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

di salute per i pazienti. In Italia nel 2016, la spesa SSN “pubblica” copriva circa il 75% della spesa totale, la spesa privata diretta il 23%, la spesa intermediata il restante 2%⁽²⁾. Quindi la sfida attuale per i sistemi sanitari ed i professionisti è quella di coniugare aumento della domanda, crescenti costi delle terapie e risorse economiche limitate ed insufficienti, con il rispetto dei valori fondamentali di universalità, equità e accesso a cure sanitarie di qualità, efficaci e sicure. Ai fini di un’analisi corretta del problema, occorre

distinguere tra prezzo e costo. Mentre nel primo caso si intende la spesa per un determinato farmaco o dispositivo tecnologico, nel secondo caso si fa riferimento alla spesa per la gestione complessiva della persona con diabete. Secondo i recenti dati dell’Osservatorio ARNO (Figura 1), questa spesa si compone per il 49% dai ricoveri dovuti alle complicanze del diabete ed alle patologie ad esso associate, per il 23% dai farmaci legati in particolare alle complicanze cardiovascolari e solo per il 7% dai farmaci anti-iper-glicemici⁽³⁾.

Se si valuta il costo totale della persona con diabete, le nuove terapie, che permettono di prevenire ipoglicemie, complicanze e ricoveri (la parte di spesa più cospicua), risultano non solo sostenibili, ma anche costo-efficaci⁽⁴⁾ (Figura 2).

Considerando, inoltre, i costi indiretti, ad esempio le giornate lavorative perse o il pensionamento anticipato, il vantaggio è ancora maggiore^(4,5) (Tabella 1). Quindi per garantire la sostenibilità occorre ridurre fortemente le spese nel settore dell’emergenza e delle complicanze, ottenere più aderenza dai pazienti, ottenere più appropriatezza dai professionisti e superare la logica dei “silos” di spesa⁽⁶⁾. In questo scenario il farmaco o il presidio innovativo diventa davvero uno strumento attivo di migliore salute e non rappresenta più un costo a scarsa sostenibilità. Vi è infine la necessità di comunicare in modo appropriato ai decisori il valore dei nuovi farmaci an-

Spesa media totale € 2919

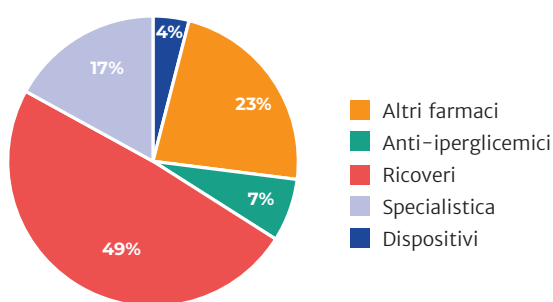


Figura 1 | Composizione percentuale della spesa per la persona con diabete in Italia. (adattato da Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2017. Vol. XXX - Collana Rapporti ARNO).

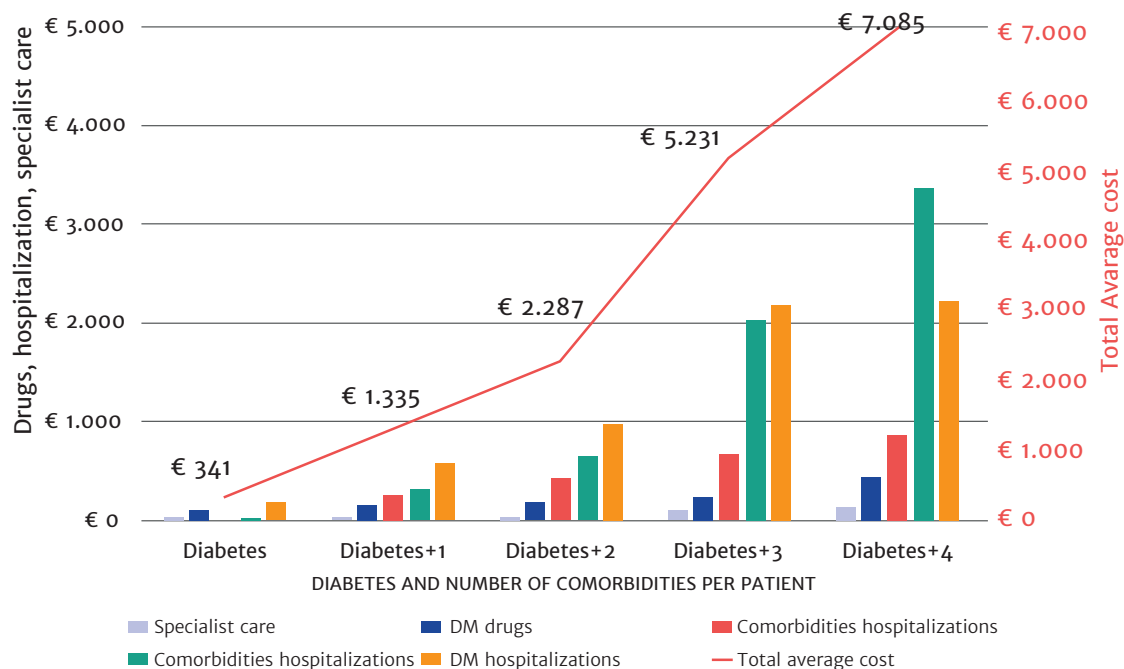


Figura 2 | Costi diretti per i pazienti con diabete in relazione alle complicanze ed alle comorbidità. (adattato da A. Marcellusi et al BMJ Open Diabetes Research and Care 2016;4:e000197).

Tabella 1 | Costi indiretti legati al diabete in Italia. I valori sono 95% IC (minimo–massimo).

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Assenteismo | € 1.62 miliardi (€ 1.50 – € 1.74) |
| Pensionamento anticipato | € 9.06 miliardi (€ 8.39 – € 9.72) |
| Media totale dei costi indiretti | € 10.68 miliardi (€ 9.94 – € 11.45) |

Da: ref.⁴

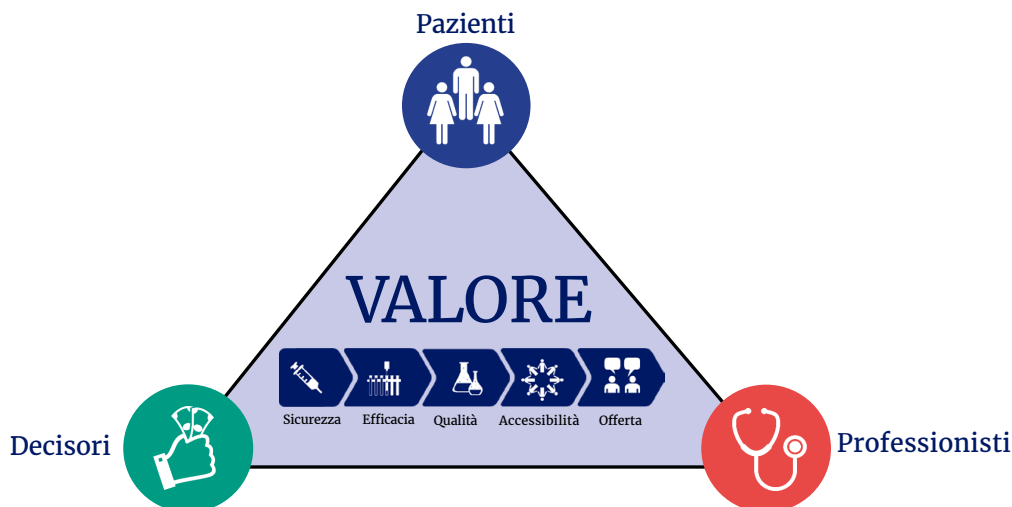


Figura 3 | Il significato di valore, nell'ambito del sistema sanitario, è differente a seconda degli attori.

ti-iperlicemici che agiscono oltre che sulla glicemia anche sul rischio cardiovascolare.

A tal proposito si deve tenere conto che il significato di valore, nell'ambito del sistema sanitario, è differente a seconda degli attori coinvolti^(7,8). Va considerato, infatti, il punto di vista del medico per il quale il valore è rappresentato dai risultati clinici: riduzione degli eventi CV, efficacia, aderenza, riduzione dei costi diretti. Il punto di vista del paziente per il quale il valore è rappresentato dalla sicurezza (evitare le ipoglicemie e gli effetti collaterali), dalla efficacia (migliorare il controllo glicemico), dalla facilità di assunzione del trattamento, dal mantenimento di una buona qualità di vita e dalla gratuità delle cure⁽⁹⁾ ed il punto di vista dei decisori che comparano il valore tra diversi interventi nell'ambito delle diverse aree terapeutiche (Figura 3).

È chiaro che la gestione delle opzioni terapeutiche da parte degli operatori sanitari deve essere appropriata: l'innovazione farmacologica va destinata al paziente giusto, che ne può trarre il maggior beneficio.

BIBLIOGRAFIA

1. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, Feinglos M, Goff DC Jr, Peterson K, Senior P. ACCORD Investigators. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35:409–14, 2012.
2. The European House. Ambrosetti su OECD Health data, 2015.
3. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2017. Vol. XXX – Collana Rapporti ARNO.
4. Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini F. S. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ* 17:139–147, 2016.
5. Mennini FS et al. *Health Policy Diabetes* 2015.
6. A Marcellusi, R Viti, P Sciattella, G Aimaretti, S De Cosmo, V Provenzano, G Tonolo, FS Mennini. Economic aspects in the management of diabetes in Italy. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 4, 2016.
7. Peyrot M, Gorawara-Bhat R, Chin MH. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 29:682–689, 2012.
8. Brod M et al. Poster presentation 890 at the EASD annual meeting, 14 September 2015.
9. Huang ES, Gorawara-Bhat R, Chin MH. Self-reported goals of older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Ger Soc* 53:306–311, 2005.

Conclusioni

R. Candido¹, A. Aglialoro¹, R. Fornengo¹, D. Mannino¹

¹ Consiglio Direttivo AMD

Corresponding author: riccardocandido@yahoo.it

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la prima causa di mortalità, morbilità e consumo di risorse fra le persone con diabete. In questa ottica le donne con diabete rappresentano la popolazione più vulnerabile avendo un peggior profilo di rischio CV ed outcomes. Di qui la necessità di approcci educativi diversificati, di trattamenti personalizzati e di nuovi studi sui farmaci anti-iperlipidemicici in ottica di genere. In questa direzione vanno i risultati dei CVSOT e i real world data che hanno evidenziato gli effetti positivi in termini di mortalità, eventi CV e rischio ipoglicemico di farmaci come i GLP-1 AR, liraglutide e semaglutide, e gli SGLT2 inibitori. In aggiunta avere a disposizione anche insuline più innovative con un miglior profilo di sicurezza sia in termini di rischio ipoglicemico che di variabilità glicemica e di sicurezza CV rappresenta un valore aggiunto nella cura delle persone con diabete. L'attuale contesto economico-finanziario e le politiche di contenimento di spesa pubblica devono essere coniugate con le nuove opportunità terapeutiche, rese disponibili negli ultimi anni, al fine di garantire la maggior appropriatezza possibile ed una sostenibilità del sistema. In questo senso è da sempre importante l'impegno di AMD nel formare i propri soci, affinché continuino ad essere professionisti competenti e di valore, capaci di operare con un approccio sempre più appropriato, efficace ed efficiente.



Citation R. Candido, A. Aglialoro, R. Fornengo, D. Mannino (2019) Conclusioni. JAMD Vol. 21-4, Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Copyright © 2019 Candido et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.



La pubblicazione di questo Supplemento ha ricevuto un supporto non condizionato da Novo Nordisk S.p.A.