

I RISULTATI DELUDENTI DELLO STUDIO ACCORD NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE DEL DIABETICO

P. Brunetti

**Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Perugia.**

Le modalità attraverso cui il diabete mellito si rende responsabile di una maggiore incidenza di malattie cardiovascolari sono state l'oggetto di numerosi studi clinici, a partire dallo studio UGDP ¹ impostato negli anni '60 del secolo scorso. Negli anni '90, il fondamentale studio UKPDS ², fornisce la certezza che anche nel diabete di tipo 2 come nel diabete di tipo 1, l'iperglicemia cronica è responsabile delle complicanze microvascolari, ma lascia ampi dubbi sul ruolo svolto dall'iperglicemia nel determinismo delle malattie cardiovascolari. Si deve ancora all'UKPDS l'indicazione del ruolo dell'ipertensione arteriosa associata al diabete nella patogenesi delle complicanze micro e macrovascolari ³ e la conferma dell'importanza dell'assetto lipidico (aumento del colesterolo LDL e riduzione del colesterolo HDL) come fattore di rischio per la comparsa di infarto del miocardio ⁴.

In contrasto con lo studio di intervento, lo studio osservazionale tratto dallo stesso data base dell'UKPDS ⁵, al pari di tutte le indagini epidemiologiche fino ad allora eseguite, ha mostrato invece una stretta correlazione fra il grado di controllo metabolico espresso dai valori di emoglobina glicata e l'incidenza di malattie cardiovascolari. Questa apparente contraddizione ha portato allo sviluppo di tre nuovi studi, controllati e randomizzati, di ampie dimensioni, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ⁶, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) ⁷ e VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) ⁸, con l'obiettivo di fornire elementi atti a definire gli obiettivi metabolici più corretti da perseguire nei diabetici di tipo 2. Tutti e tre gli studi sono giunti a conclusione fra il 2008 ed il 2009 ed i risultati sono ancora oggetto di analisi. Fra questi, lo studio ACCORD ha avuto la maggiore risonanza per avere incluso fra gli obiettivi della terapia intensiva il controllo stretto, oltre che della glicemia, anche della pressione arteriosa e della iperlipidemia. Ciò è

stato possibile con l'adozione di un disegno fattoriale 2 x 2. In primo luogo, sono stati arruolati 10.251 pazienti per la partecipazione al trial glicemico, considerato il trial principale, per essere poi assegnati anche al braccio relativo al controllo intensivo dell'ipertensione arteriosa o a quello relativo al controllo dell'iperlipidemia (Tab. I). In effetti, vi sono tre trial all'interno del grande trial ACCORD: il trial glicemico, quello pressorio e quello lipidemico, i cui risultati devono essere considerati separatamente ⁹.

Per quanto concerne il trial glicemico, i pazienti sono stati randomizzati alla terapia intensiva o convenzionale avendo come target, per la terapia intensiva, un valore di HbA_{1c} assolutamente normale ($\leq 6\%$) e per la terapia standard un valore compreso fra 7.0 e 7.9%. Di fatto, il gruppo in trattamento intensivo ha raggiunto e mantenuto stabilmente per tutta la durata dello studio un valore medio di HbA_{1c} di 6.4%, con variazioni individuali fra 6.1 e 7.0%, mentre il gruppo standard si è assestato su un valore di 7.5%, con oscillazioni individuali fra 7.0 e 8.1%. Fra i due gruppi è stata quindi mantenuta stabilmente, per un periodo medio di 3.5 anni, una differenza dell'1.1% nei rispettivi valori di emoglobina glicata. Inoltre, la riduzione della HbA_{1c} è stata ottenuta in tempi molto rapidi, essendosi raggiunto l'obiettivo prefissato nell'arco di 4 mesi.

Il protocollo dello studio non ha previsto alcuno schema di terapia preconstituito per la terapia intensiva. Ai singoli Centri è stata lasciata perciò la scelta del regime terapeutico da adottare, consistente nelle più varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, con la sola indicazione di raggiungere gli obiettivi glicemici stabiliti nel più breve tempo possibile.

Nel braccio relativo al controllo dell'iperlipidemia, 5.518 pazienti, equamente suddivisi fra il braccio intensivo e quello standard del trial glicemico, sono stati randomizzati ad una terapia con fenofibrato o con placebo, in aggiunta alla terapia con simvastatina, fino a 40 mg/die, per il controllo ottimale della colesterolemia. I restanti 4.733 pazienti sono stati assegnati al braccio del controllo pressorio e randomizzati ad un obiettivo di pressione sistolica ≤ 120 mmHg per la terapia intensiva o ≤ 140 mmHg per la terapia convenzionale. Tutte le classi di farmaci anti-ipertensivi sono state rese disponibili per il conseguimento dell'obiettivo indicato.

Tutti i pazienti partecipanti al trial hanno potuto usufruire di interventi

Tabella I - Studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) double 2 x2; disegno fattoriale 2x2: distribuzione dei pazienti arruolati.

Trial glicemico	Trial pressorio		Trial lipidico		Totali
	PAS <120 mm Hg	PAD <140 mm Hg	Gruppo A	Gruppo B	
HbA _{1c} <6.0%	1178	1193	1383	1374	5128
HbA _{1c} $\geq 7.0\%$ $\leq 7.9\%$	1184	1178	1370	1391	5123
Subtotali	2362	2371	2753	2765	
Totali		4733		5518	10251

HbA_{1c} = emoglobina glicata; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica.

comportamentali volti alla correzione delle abitudini alimentari, all'incremento dell'attività fisica, alla cessazione del fumo ed all'impiego di farmaci antiaggreganti piastrinici.

Era previsto un follow-up di 4-8 anni con una durata media di 5.6 anni. L'endpoint primario del trial era dato dall'avvento del primo evento cardiovascolare maggiore, cioè un infarto non fatale, un ictus non fatale o la morte cardiovascolare. Endpoint secondari sono stati considerati: un'espansione dell'endpoint macrovascolare primario (endpoint primario con l'aggiunta di interventi di rivascularizzazione o di ricoveri ospedalieri per scompenso di cuore), la mortalità totale, la mortalità cardiovascolare, qualsiasi evento maggiore di cardiopatia coronarica, l'ictus totale, la morte per scompenso congestizio di cuore, la qualità della vita in rapporto allo stato di salute, il rapporto costo-efficacia, la progressione della retinopatia ed un endpoint composito microvascolare, costituito da insufficienza renale, fotocoagulazione retinica o vitrectomia.

Ai fini della comprensione dei risultati dello studio, è importante analizzare le caratteristiche demografiche della popolazione arruolata, caratterizzata da un'età media di 62 anni, da uno scarso controllo metabolico (HbA1c 8.1% in media), ed un alto rischio cardiovascolare, indicato dall'esistenza di un evento cardiovascolare precedente o di almeno altri due fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità o fumo).

I risultati del trial principale, relativo al controllo intensivo della glicemia, sono stati per buona parte inattesi, poiché lo studio ha dovuto essere interrotto dopo 3.5 anni, con 17 mesi di anticipo rispetto alla data prevista, per un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva ⁶. Complessivamente, al momento dell'interruzione, si è osservato un eccesso di 54 morti nel gruppo in terapia intensiva: 14 morti/1000 pazienti/anno contro 11 morti/1000 pazienti/anno in quello in terapia convenzionale. Ciò corrisponde ad un aumento del rischio relativo di mortalità del 22% e del rischio assoluto dell'1% (dal 4 al 5% dei pazienti trattati). Le curve di mortalità cominciano a divergere dopo 1-2 anni e tali permangono fino al termine dell'osservazione ⁶.

È interessante rilevare al proposito come, nello studio ACCORD, l'aumento della mortalità cominci a manifestarsi assai precocemente dopo 1-2 anni, mentre solo dopo circa 3 anni è dato osservare un'iniziale, anche se non significativa riduzione, di circa il 10%, dell'endpoint composito primario comprensivo di eventi e di morte cardiovascolare, che risulta da una lieve riduzione dell'infarto del miocardio non fatale. Si può ritenere che l'interruzione prematura del trial, dovuta ad un incremento inatteso delle morti nella fase iniziale dello studio, non abbia lasciato un tempo sufficiente perché gli eventi si manifestassero e potessero essere così adeguatamente valutati.

Giova al proposito ricordare come nella prosecuzione dello studio UKPDS ¹⁰, i pazienti precedentemente in terapia intensiva abbiano mostrato una riduzione significativa dell'incidenza di infarto del miocardio e della mortalità cardiovascolare, non osservata invece al termine dello studio di intervento. Risultati del tutto simili sono stati osservati anche nello studio EDIC, prosecuzione del DCCT ¹¹, a testimonianza del fatto che gli effetti benefici di un buon controllo della glicemia sono rilevabili solo a lunga distanza di tempo.

Non sono ancora chiari i motivi che giustificano l'aumento di mortalità nel gruppo in terapia intensiva, anche se è possibile supporre il ruolo di un

maggior rischio ipoglicemico, di un aumento medio del peso corporeo di 3.5 Kg, con punte in alcuni casi superiori a 10 Kg, - contro un aumento del peso corporeo di soli 0.4 Kg nel gruppo in terapia standard - verosimilmente imputabile al maggior uso di glitazoni e di insulina, ad un'eventuale non riconosciuta interazione dei vari farmaci impiegati a dosi elevate, all'inappropriatezza di alte dosi di insulina - alcuni pazienti erano in terapia intensiva con cinque somministrazioni giornaliere - e, infine, alle specifiche caratteristiche individuali.

La maggiore attenzione è stata dedicata alla più elevata incidenza di ipoglicemie gravi, dell'ordine del 3.1% nel gruppo in terapia intensiva contro l'1% nel gruppo in terapia standard¹². Inoltre, in assenza di un monitoraggio continuo della glicemia è anche da ritenere che il divario fra l'incidenza di ipoglicemie nei due gruppi di trattamento sia superiore a quello realmente osservato. A ciò si aggiunge la mancata registrazione, secondo il protocollo dello studio, delle ipoglicemie minori, che non hanno richiesto l'intervento di terzi.

Il ruolo dell'ipoglicemia come possibile causa di maggiore mortalità appare convalidato dai risultati di un recente studio retrospettivo di coorte che ha preso in esame un ampio data base relativo ad oltre 100.000 diabetici di tipo 2 del Regno Unito¹³. Da questa analisi è emerso che sia i valori più alti che quelli più bassi di emoglobina glicata erano associati, con una curva ad U, ad un aumento della mortalità totale e degli eventi cardiovascolari. Il rischio più basso di mortalità e di eventi cardiovascolari corrisponde al decile di HbA1c con un valore medio del 7.5%. Rispetto a questo, il decile più basso di HbA1c (6.4% in media) ha un rischio (HR) pari a 1.52, mentre al decile più alto di HbA1c (10.5% in media) corrisponde un HR di 1.79. I risultati dello studio indicano anche che il maggior rischio, proprio della popolazione con valori più bassi di HbA1c, potrebbe essere dovuto ad ipoglicemia, giacché la mortalità era tre volte più elevata nei pazienti che avevano una maggiore incidenza di ipoglicemie gravi. È noto d'altro canto, come l'ipoglicemia possa determinare, attraverso una serie di meccanismi fisiopatologici ben riconosciuti, la comparsa di un'ischemia miocardica acuta o di una aritmia cardiaca.

I risultati dello studio ACCORD possono essere meglio compresi se confrontati con quelli dello studio ADVANCE⁷. Anche nello studio ADVANCE oltre 11.000 diabetici di tipo 2 sono stati randomizzati ad una terapia intensiva o convenzionale, con l'obiettivo di conseguire nei pazienti in terapia intensiva uno stretto controllo metabolico con un valore di HbA1c \leq 6.5%. Fra i criteri di inclusione nello studio c'erano un'età superiore ai 55 anni ed una storia precedente di malattie macro o microvascolari o, in alternativa, un altro fattore di rischio cardiovascolare. Il trattamento ipoglicemizzante consisteva nella somministrazione di gliclazide a rilascio modificato (30-120 mg/die), con l'aggiunta eventuale di altri farmaci ipoglicemizzanti, se ritenuti necessari per raggiungere l'obiettivo terapeutico. Dopo un periodo medio di osservazione di 5 anni, i pazienti trattati in forma intensiva hanno conseguito un'emoglobina glicata di 6.5% contro un valore di 7.3% nel gruppo in trattamento standard. Al miglior controllo metabolico ha corrisposto una riduzione significativa dell'incidenza di eventi maggiori microvascolari: riduzione del 21% del rischio di peggioramento di una nefropatia esistente (sviluppo di macroproteinuria) o di insorgenza di una nuova nefropatia (comparsa di microalbuminuria), ma non una riduzione degli eventi cardiovascolari. D'altro canto, nello studio AD-

VANCE, non è stato osservato, rispetto allo studio ACCORD, nei pazienti in terapia intensiva, alcun incremento della mortalità.

Ferma restando, quindi, l'utilità del controllo metabolico nella prevenzione della microangiopatia, i due studi pongono due problemi interpretativi: come conciliare l'aumento di mortalità osservato nello studio ACCORD, ma non nello studio ADVANCE, nel gruppo in terapia intensiva? E come spiegare l'assenza di benefici, nell'ipotesi più favorevole suggerita dallo studio ADVANCE, con l'evidenza derivata dagli studi epidemiologici che dimostrano una precisa correlazione fra i livelli di HbA1c e l'incidenza di eventi cardiovascolari?

I due studi si rivolgono a popolazioni di pazienti con caratteristiche abbastanza simili per quanto concerne il controllo metabolico di base, anche se con un'età sia pur di poco superiore ed un rischio cardiovascolare maggiore nei pazienti dello studio ACCORD. Inoltre, anche se i due studi avevano previsto un target di HbA1c diverso ($< 6\%$ nell'ACCORD e $< 6.5\%$ nell'ADVANCE), entrambi hanno prodotto risultati simili: HbA1c 6.4% in media nell'ACCORD e 6.5% nell'ADVANCE per la terapia intensiva, contro un valore medio rispettivo di 7.5 e 7.3% per la terapia standard.

Alcune differenze devono tuttavia essere sottolineate. Nello studio ADVANCE era previsto un protocollo terapeutico vincolato all'impiego di gliclazide a rilascio modificato a dosi progressivamente crescenti, con inserimento successivo di altri ipoglicemizzanti orali e/o di insulina. Nello studio ACCORD, la scelta della terapia era lasciata alla decisione dei singoli Centri, purché fosse rispettato l'impegno a conseguire rapidamente il target glicemico previsto dal protocollo, con l'utilizzazione di tutti i farmaci disponibili. Lo studio ACCORD è stato in generale caratterizzato da una terapia assai più aggressiva che ha consentito di ridurre la HbA1c dell' 1.4% in 4 mesi, mentre nello studio ADVANCE, si è ottenuta una riduzione della HbA1c dello 0.5% dopo 6 mesi e dello 0.6% dopo 12 mesi.

È legittimo pertanto ritenere che la maggiore frequenza di mortalità nello studio ACCORD sia imputabile ad una terapia troppo aggressiva che ha condotto, insieme ad un aumento del peso corporeo, ad un maggior rischio ipoglicemico in pazienti più fragili, perché già portatori di un importante danno cardiovascolare. Le analisi finora condotte non hanno identificato, invece, nell'uso prevalente di specifici farmaci, rosigitazione incluso, una causa di maggiore mortalità ma non può essere escluso il ruolo di un'interazione negativa fra i numerosi farmaci impiegati nelle varie combinazioni.

L'insegnamento più importante che ne possiamo derivare è che una terapia eccessivamente aggressiva, in pazienti con rischio cardiovascolare elevato o di età più avanzata, come quelli compresi nelle due casistiche, può dare risultati diversi da quelli attesi a causa del rischio di ipoglicemia o degli effetti collaterali delle varie terapie di combinazione, più facili a manifestarsi in una popolazione di particolare fragilità.

In effetti, anche nello studio ACCORD, se l'analisi viene limitata ai pazienti meno compromessi, che non avevano cioè avuto un evento cardiovascolare prima dell'inclusione nello studio e che presentavano uno scompenso metabolico di minore gravità, i risultati sono diversi da quelli osservati nella popolazione considerata nella sua interezza. Limitatamente a questo sottogruppo di pazienti, il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non, osservati nei pa-

zienti in terapia intensiva è infatti inferiore rispetto ai pazienti in terapia standard ⁶.

Da ciò si deduce che la terapia ipoglicemizzante nel diabete di tipo 2 non può perseguire obiettivi glicemici omogenei per tutti i pazienti; deve essere bensì personalizzata, uniformarsi cioè alle condizioni cliniche di ogni singolo soggetto, con particolare riguardo all'età, alla durata della malattia, al grado di controllo metabolico e soprattutto alla presenza o meno di complicanze vascolari già in atto. In particolare, un controllo metabolico stretto è efficace nella prevenzione cardiovascolare, se realizzato precocemente nella storia naturale della malattia, in soggetti ancora indenni da complicanze croniche, mentre può avere un effetto neutro o peggio ancora negativo in pazienti con una compromissione cardiovascolare cronica già in atto.

Quando la terapia ipoglicemizzante intensiva è stata interrotta prematuramente per l'incremento del 22% della mortalità totale osservato dopo 3.5 anni dall'inizio dello studio, il valore medio della HbA1c nel gruppo in terapia intensiva era 6.3% contro un valore di 7.6% nel gruppo in terapia standard. Si deve verosimilmente alla ridotta durata dell'intervento se nessuna differenza significativa è stata osservata, al termine dei 5 anni di follow-up, fra i due gruppi, per quanto concerne un endpoint composito microvascolare costituito dall'innalzamento della creatinina al di sopra di 291 $\mu\text{mol/l}$, dall'insorgenza di insufficienza renale grave, con necessità di dialisi o trapianto, e dalla necessità di ricorrere alla fotocoagulazione retinica o alla vitrectomia ¹⁴. Peraltro, il trattamento ipoglicemizzante intensivo ha determinato una riduzione della incidenza di micro e macroalbuminuria, in armonia con quanto osservato anche nello studio ADVANCE. Questi risultati non sono in contrasto con quanto dimostrato dallo studio UKPDS secondo il quale, in pazienti con diabete di nuova insorgenza, il miglior controllo metabolico (HbA1c pari a 7.9% nel gruppo in terapia intensiva rispetto ad un valore del 7.0% nel gruppo in terapia convenzionale) è risultato in grado di ridurre un endpoint microvascolare del 25%, ma solo dopo 10 anni di osservazione ².

Complessivamente, i risultati dello studio ACCORD, per quanto concerne l'efficacia di uno stretto controllo glicemico, sono apparsi in netto contrasto con le aspettative. Ciò è tanto vero se si pensa che, nella fase di approvazione del protocollo di studio, erano state avanzate delle perplessità di natura etica sull'opportunità di negare il trattamento intensivo ai pazienti assegnati alla terapia standard.

Ai fini della prevenzione della cardiopatia coronarica, il controllo dell'ipertensione arteriosa, della dislipidemia e dello stato pro-trombotico ha un ruolo non inferiore a quello dell'iperglicemia.

Già lo studio UKPDS aveva dimostrato come una riduzione della pressione arteriosa sistolica di 10 mmHg e diastolica di 5 mmHg potesse indurre una riduzione della mortalità cardiovascolare del 32% ($p=0.019$) ³ mentre, secondo lo studio HOT ¹⁵, la massima prevenzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari nella coorte di pazienti diabetici inclusi nel trial era garantita da valori di pressione diastolica ≤ 80 mmHg. D'altro canto, poiché nei diabetici il rischio cardiovascolare ha una caratteristica di continuità lungo l'intero ambito dei valori di pressione sistolica, fino all'interno dell'area di normalità, nel settimo rapporto del "Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (JNC 7) ¹⁶, si è ritenuto di

dover raccomandare l'inizio del trattamento anti-ipertensivo dei pazienti diabetici con valori di pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg, con l'obiettivo di ridurre la pressione arteriosa al di sotto di questo valore. Questa indicazione non era tuttavia supportata da adeguati studi clinici di intervento, controllati e randomizzati, disegnati per questo scopo. Lo studio ACCORD ha colmato questa lacuna, valutando l'effetto di un target di pressione sistolica < 120 mmHg sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei diabetici di tipo 2 ad alto rischio arruolati nello studio ¹⁷.

I pazienti in terapia intensiva hanno presentato, per tutta la durata dello studio, un valore medio di pressione sistolica di 119.3 mmHg contro un valore di 133.5 mmHg dei pazienti sottoposti ad un trattamento meno aggressivo. Tuttavia, malgrado si sia mantenuta, durante i 5 anni, in media, di follow-up, una differenza significativa fra i valori di pressione sistolica dei due gruppi, i soggetti in terapia intensiva non hanno dimostrato alcuna riduzione significativa dell'endpoint cardiovascolare primario né dell'incidenza di morte da qualsiasi causa. Una differenza significativa fra i due gruppi è stata osservata solo nell'incidenza dell'ictus totale (0.32% per anno nel gruppo in terapia intensiva contro lo 0.53% per anno nel gruppo in terapia standard, HR=0.59, p=0.01) e dell'ictus non fatale (0.30% per anno per la terapia intensiva contro 0.47% per anno per la terapia standard, HR=0.63, p=0.03). Inoltre, il gruppo in terapia intensiva ha presentato un'incidenza più elevata di eventi avversi riferibili al trattamento anti-ipertensivo come ipokaliemia, innalzamento della creatinina serica ed una maggiore riduzione del filtrato glomerulare. Inoltre, anche se, al termine del periodo di osservazione, i diabetici in terapia intensiva presentavano valori mediamente più bassi di macroalbuminuria, nessuna differenza è stata osservata per quanto concerne l'incidenza di insufficienza renale terminale con necessità di dialisi.

Dallo studio ACCORD si può quindi dedurre che la riduzione della pressione sistolica da valori intermedi compresi fra 130 e 140 mmHg, registrati nello studio nei pazienti in terapia standard, ad un valore di circa 120 mmHg, come ottenuto con la terapia intensiva, non porta alcun vantaggio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari e del rischio di morte. Si può quindi dedurre che, nei pazienti diabetici, il massimo beneficio in termini di prevenzione cardiovascolare, associato alla minima incidenza di effetti avversi, si ottiene mirando ad un obiettivo pressorio < 140 mmHg. È tuttavia possibile che obiettivi pressori più bassi (≤ 120 mmHg) siano indicati nei soggetti ad alto rischio per ictus cerebrale.

Un ruolo primario nella prevenzione cardiovascolare è rappresentato, nei diabetici come nei non diabetici, dalla riduzione della colesterolemia. Non possiamo infatti dimenticare che il colesterolo LDL è il primo attore nel processo di aterogenesi e che, malgrado la concentrazione serica di colesterolo LDL sia, nei diabetici, il più delle volte, normale o solo di poco aumentata, l'UKPDS ha dimostrato che, fra i fattori di rischio dell'infarto del miocardio fatale e non fatale, il primo posto è occupato dal colesterolo LDL, subito seguito dall'ipertensione arteriosa e, solo a distanza, dal controllo glicemico ⁵.

Confermano questa conclusione i risultati di una serie di studi di intervento condotti con le statine in pazienti diabetici. Secondo una meta-analisi di 14 studi ¹⁸, ad una riduzione di una mmola di colesterolo LDL (39 mg/dl), corrisponde, infatti, una riduzione assai significativa, fino ed oltre il 25%, di

tutti i parametri riferibili alla patologia cardiovascolare e che questi risultati non sono influenzati dalla presenza di complicanze, dalla durata del diabete, dall'età o dal sesso dei soggetti.

La riduzione del colesterolo LDL non elimina tuttavia l'intero rischio cardiovascolare dei diabetici che, a parità di riduzione, risulta sempre superiore a quello dei non diabetici, almeno in parte a causa della dislipidemia diabetica caratterizzata dalla triade aterogena composta da una riduzione del colesterolo HDL e da un aumento dei trigliceridi, delle LDL piccole e dense e da un aumento dell'Apo B, che esprime il numero delle particelle LDL, più importante della loro stessa densità.

Per questo, in un recente Consensus dell'ADA e dell'AHA si è stabilito di fissare un secondo goal, dopo il conseguimento della riduzione del colesterolo LDL, particolarmente nei soggetti con trigliceridemia superiore a 200 mg/dl, consistente nella riduzione del colesterolo non HDL e della concentrazione di ApoB ¹⁹.

Per l'eliminazione del rischio che permane dopo che è stato raggiunto il goal relativo alla riduzione del colesterolo LDL, è possibile ricorrere all'intensificazione della terapia con statine fino alla massima dose tollerata o all'uso combinato di altri farmaci, con una scelta che va dalla ezetimibe agli ω3 ed ai fibrati. Nello studio VA-HIT (Veterans Affairs HDL Intervention Trial) ²⁰, la somministrazione di gemfibrozil a diabetici di tipo 2 si è rivelata efficace nel ridurre l'incidenza di malattia coronarica, ma questi risultati non sono stati confermati dallo studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) ²¹. Un braccio dello studio ACCORD è stato perciò dedicato alla valutazione dell'efficacia del fenofibrato, somministrato in aggiunta alla simvastatina, nel conseguire un ulteriore beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare ²². Tuttavia, per quanto con la terapia combinata si sia ottenuto, come atteso, una riduzione dei trigliceridi ed un aumento del colesterolo HDL, nessun vantaggio è stato registrato in termini di prevenzione dell'outcome primario composito costituito da infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e mortalità da cause cardiovascolari. Peraltro, un'analisi dei sottogruppi ci consente di giungere alla conclusione che una terapia combinata può essere utile in una popolazione selezionata, caratterizzata da un eccesso di trigliceridi – oltre 200 mg/dl – e da un difetto di HDL – sotto 40 mg/dl. Secondo lo studio ACCORD, pertanto, una terapia combinata con una statina e fenofibrato non può essere raccomandata, alla luce di questi dati, alla maggior parte dei diabetici di tipo 2.

Anche se, da parte di alcuni, è stato espresso un giudizio globalmente negativo sullo studio ACCORD che (malgrado un investimento di \$ 300 milioni ed il coinvolgimento di 10.251 pazienti diabetici e dei loro medici), non ha portato a sensibili variazioni dell'approccio terapeutico al diabete di tipo 2, non possiamo ritenere di poco valore le indicazioni che derivano dallo studio. Oggi, più che in passato, vale il principio che l'intensità della terapia ipoglicemizzante deve essere tarata sulle caratteristiche individuali, riconoscendo il rischio determinato da una terapia troppo aggressiva in pazienti particolarmente fragili perché anziani e/o affetti da complicanze cardiovascolari in atto. Non vi sono perciò motivi per mirare ad un obiettivo di normalità dei valori glicemici in tutti i pazienti, mentre è ragionevole perseguire, in tempi ragionevoli e con l'uso appropriato dei farmaci disponibili, un valore medio di

HbA1c \leq 7.0%, accettando anche valori di poco superiori al 7% in condizioni di particolare fragilità. Ciò consente una maggiore sicurezza per i pazienti, oltre che un sensibile risparmio per la mancata adesione ad una terapia intensiva, laddove questa venga considerata inutile o addirittura pericolosa. Ciò vale anche per la terapia anti-ipertensiva, che vede confermate, nella sostanza, le indicazioni del JNC-7 e per la terapia ipolipidemizzante, che rimane fondata essenzialmente sulle statine, con la possibile aggiunta di fenofibrato solo in quella quota di pazienti portatori di una marcata ipertrigliceridemia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *University Group Diabetes Program*. A study of the effects of hypoglycaemic agents non vascular complications in patients with adult-onset diabetes: II mortality results. *Diabetes* 1970; 19(Suppl. 2):747
- 2) *UKPDS Group*. Intensive blood-glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:837-53
- 3) *UKPDS Group*. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1988; 317:703
- 4) *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* 1998; 352:837-53
- 5) *Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-12
- 6) *ACCORD Study Group*. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358:2549
- 7) *ADVANCE Collaborative Group*. Intensive blood glucose lowering and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560
- 8) *William Duckworth et al*. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39
- 9) *Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, et al*. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99:4i-20i
- 10) *Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al*. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 359:1577
- 11) *DCCT/EDIC Study Research Group*. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643
- 12) *Zoungas S, et al*. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *New Engl J Med* 2010; 363:1410-8
- 13) *Currie CJ et al*. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375:481-89
- 14) *Ismail-Beigi F, et al*. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376:419-30
- 15) *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al*. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755

- 16) *Aram V, Chobanian et al.* Seventh report of the Joint national Committee in prevention, detection, evaluation, and treatment of high pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206
- 17) *The ACCORD Study Group.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010
- 18) *Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-25
- 19) *Brunzell JD et al.* Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus Conference Report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1512-24
- 20) *Bloomfield Rubins HB et al.* Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-density lipoproteins Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162:2597-604
- 21) *Keech A et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (FIELD Study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849
- 22) *The ACCORD Study Group.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010