

RIDURRE LA MORTALITÀ NEL DIABETE DI TIPO 2: IL CONTROLLO DELLA GLICEMIA E DELLA FUNZIONE RENALE

C. Borghi, F. Ventura

Università degli Studi di Bologna,
Policlinico Universitario S. Orsola Malpighi, Bologna.

Abstract

Il diabete di tipo 2 è una condizione clinica gravata da un importante carico di ordine epidemiologico e clinico. La caratterizzazione della malattia in ambito di alterazioni del profilo glicemico si articola soprattutto nello sviluppo di complicanze cardio-renali che possono essere prevenute con un adeguato e preventivo intervento terapeutico. Tra le possibili soluzioni va annoverato l'impiego della terapia ipoglicemizzante che, a fronte di un evidente vantaggio metabolico, non sempre si è tradotta in un analogo vantaggio di ordine clinico. Oggi la disponibilità di nuovi farmaci (analoghi GLP-1, Inibitori DPP-4 e Inibitori SGLT-2) ha significativamente migliorato la situazione, dimostrando come controllo glicemico e protezione cardio-renale non debbano essere necessariamente conseguenti nelle strategie di prevenzione nel paziente diabetico. In particolare, i dati relativi al recente studio EMPAREG-OUTCOME hanno dimostrato come l'impiego di un inibitore del SGLT-2 si traduca in una marcata riduzione della pressione arteriosa e del declino della funzione renale apparentemente non dipendente dal controllo glicemico, ma ad esso correlata. L'impiego combinato di questi farmaci con le strategie di intervento codificate (es. Blocco SRAA) potranno rappresentare una straordinaria opportunità terapeutica e preventiva nel prossimo futuro e modificare in maniera radicale la storia naturale delle malattie cardio-renali nel paziente diabetico.

Il diabete di tipo 2 è una malattia metabolica cronica caratterizzata da insulino-resistenza e insufficiente produzione pancreatica di insulina, che comportano un'elevazione della glicemia. Tale patologia costituisce un fattore di rischio maggiore per le malattie cardiovascolari e rappresenta la causa più comune di Malattia Renale Terminale (ESRD per gli anglosassoni). Nel mondo

si stima che oltre 415 milioni di soggetti ne siano affetti e che entro il 2020 saliranno a 642 milioni¹. In Italia le dimensioni del problema raggiungono il 5.5% della popolazione generale (5.3% degli uomini e 5.6% delle donne), pari a oltre 3 milioni di persone².

Numerose strategie sono state approntate per confrontarsi con questa malattia dove, di fianco agli indispensabili cambiamenti dello stile di vita, il trattamento farmacologico gioca un ruolo di primaria importanza.

Nello specifico, la terapia farmacologica è superiore rispetto al placebo nel ridurre i valori di glicemia basali e l'emoglobina glicosilata, tuttavia appare quantomeno controverso se questo si rifletta in una riduzione della mortalità cardiovascolare e globale dei trattati. Una recente metanalisi ha messo in evidenza come, delle 9 classi di farmaci ipoglicemizzanti considerate (sulfaniluree, metglitinidi, tiazolidinedioni, inibitori dell' α -glucosidasi, inibitori dell'SGLT-2, inibitori della DPP-IV, agonisti recettoriali del GLP-1, insulina basale e rapida), utilizzate da sole o in combinazione, nessuna sia superiore rispetto ai controlli (placebo o Standard of Care, SoC) nel ridurre la mortalità cardiovascolare. I limiti di tali riscontri possono essere forse in parte attribuiti al basso numero di eventi cardiovascolari negli studi considerati, al "bias" di selezione dei pazienti negli studi randomizzati che spesso si distinguono per l'alta compliance, per la ridotta durata della maggior parte degli studi (mediana 6 mesi)³. In controtendenza si pongono i risultati sull'outcome cardiovascolare dello studio EMPA-REG OUTCOME (fig. 1), che mostrano un minore rischio di morte per qualsiasi causa (HR 0.68, 95% CI 0.57-0.82, $p < 0.001$) nel gruppo dei pazienti che assumevano empaglifozin, trainato dalla significativa riduzione del rischio di morte da cause cardiovascolari (HR 0.62, 95% CI 0.49-0.77, $p < 0.001$) e una riduzione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (HR 0.65, 95% CI 0.50-0.85, $p = 0.002$) rispetto al placebo. Queste differenze iniziano a manifestarsi precocemente nello studio, e si mantengono per tutta la sua durata. Nello studio viene segnalata, inoltre, una differenza dell'HbA1c di -0.54% e -0.60%, rispettivamente al placebo del gruppo in trattamento con 10 o 25 mg/die, alla dodicesima settimana, che gradualmente si affievolisce fino a -0.24% e -0.36% rispettivamente alla settimana 206. Tuttavia, gli stessi Autori riportano come i target glicemici non siano stati raggiunti da molti dei pazienti, con una glicata media di 7.81% dei gruppi di intervento combinati rispetto a 8.16% dei controlli alla settimana 206⁴.

Sulla stessa vena si colloca lo studio LEADER (fig. 2); nel gruppo di pazienti trattati con liraglutide 1.8 mg/die si sono registrati un minor numero di eventi cardiovascolari (morte, IMA non fatale e stroke non fatale) rispetto al placebo (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.97, $p < 0.001$ di non inferiorità e $p = 0.01$ di superiorità), con una riduzione soprattutto nel rischio di morte (HR 0.78, 95% CI 0.66-0.93, $p = 0.007$). In merito al compenso glicemico, gli Autori riportano un miglior controllo nel gruppo dei trattati, con valori di HbA1c -0.4% rispetto al placebo. Il pattern di beneficio cardiovascolare sembra però essere differente rispetto a quello riportato dall'EMPA-REG OUTCOME trial: la comparata dei benefici è un evento che si verifica precocemente nell'EMPA-REG piuttosto che nel LEADER. Gli Autori concludono attribuendo probabilmente all'empaglifozin un effetto legato ai cambiamenti emodinamici e alla liraglutide una possibile modifica della progressione della patologia aterosclerotica vascolare di base⁵.

Morte per cause cardiovascolari, risultati a confronto: EMPA-REG e LIRAGLUTIDE

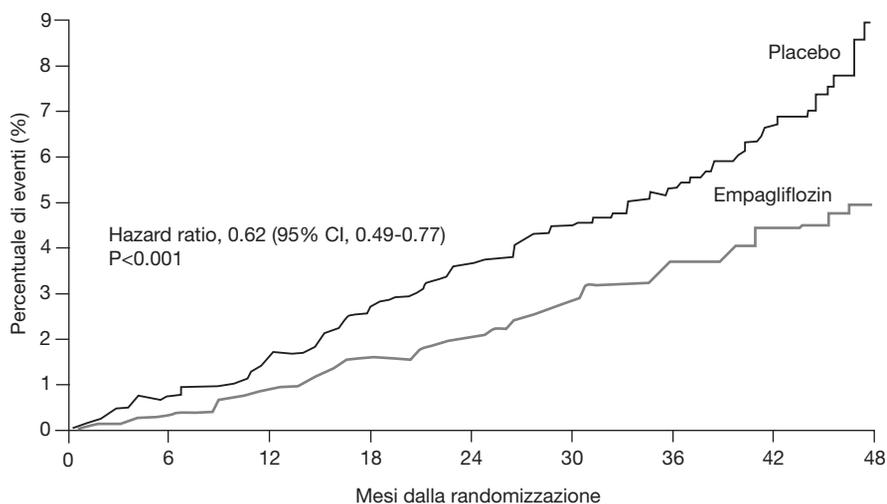


Fig. 1. Incidenza cumulativa della mortalità da cause cardiovascolari nello studio EMPA-REG: le curve dei due bracci di trattamento divergono precocemente con l'inizio del trattamento farmacologico⁴.

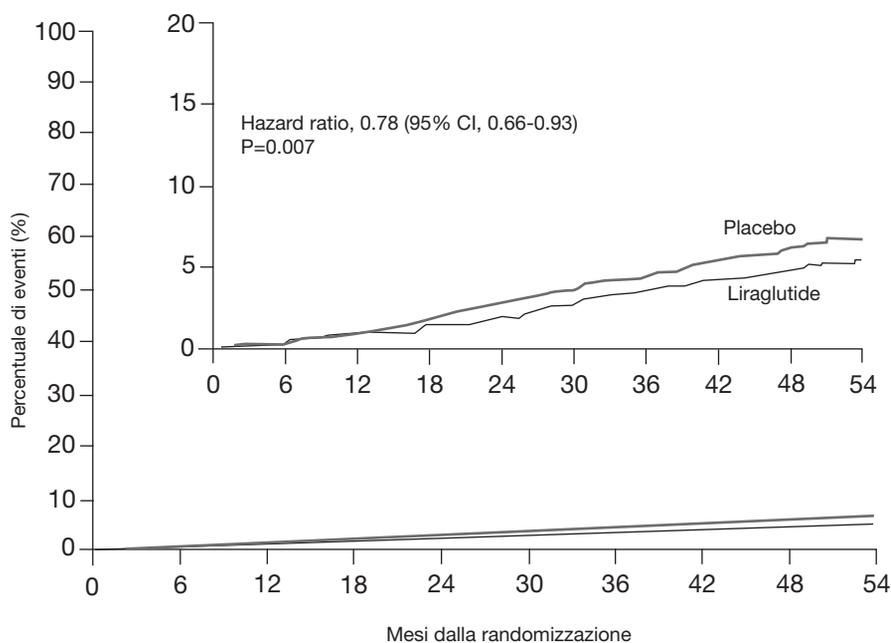


Fig. 2. Incidenza cumulativa della mortalità da cause cardiovascolari nello studio LEADER: le due curve iniziano a divergere più tardivamente (dopo l'anno di trattamento)⁵.

Un'altra annosa questione è quella che riguarda la gestione della terapia farmacologica rispetto al rischio di ipoglicemie, evento associato ad un aumento della mortalità. Tale problema assume maggiore rilevanza soprattutto quando si considera la popolazione con più di 80 anni di età. Questo tipo di pazienti spesso non rientra nel novero delle popolazioni selezionate per i trial clinici e le indicazioni che da essi ne derivano vengono spesso estese in maniera impropria a questi pazienti così particolari. Le principali evidenze in questo specifico ambito derivano da 4 studi clinici randomizzati (UKPDS, ACCORD, ADVANCE e VADT), nonché da alcune metanalisi, prese in considerazione da una recente review di Lipska et al. Secondo gli Autori, il trattamento intensivo della glicemia aumenta il rischio di ipoglicemia da 1.5 a 3 volte rispetto alla gestione standard; inoltre, il rischio di ipoglicemie severe aumenta in maniera lineare con l'aumentare dell'età (HR 1.03 per ogni incremento di 1 anno $p < 0.001$)⁶.

Anche le complicanze microvascolari meritano una menzione nell'ambito della patologia diabetica. Circa il 40% dei pazienti con diabete (diagnosticato o meno) presenta Malattia Renale Cronica (CKD secondo l'acronimo inglese) e, in assenza di monitoraggio e trattamento adeguati, la comparsa e la progressione della malattia possono procedere in maniera insidiosa. Alcune evidenze suggeriscono come il miglioramento intensivo del controllo glicemico possa ridurre l'incidenza e la progressione della CKD nei soggetti diabetici⁷. In particolare, nello studio ADVANCE il rischio di sviluppare ESRD (definita come necessità di dialisi o trapianto renale) risultava del 65% inferiore nel braccio di pazienti con controllo glicemico intensivo ($HbA1c \leq 6.5\%$) rispetto allo SoC; è interessante osservare come tali differenze divengano evidenti dopo circa 2 anni dall'inizio del trattamento. Anche l'effetto sul cambiamento dell'albuminuria sembra suggerire dei benefici per un atteggiamento terapeutico più aggressivo: il rischio di sviluppare macroalbuminuria si riduce del 30% nei pazienti con target glicemici più stretti, così come aumentano i soggetti che regrediscono ad uno stato di normoalbuminuria⁸. Risultati simili si possono apprezzare dagli studi UKPDS e Steno-2⁷.

Un effetto potenzialmente renoprotettivo è stato segnalato per le nuove classi di ipoglicemizanti agenti sul sistema delle incretine (DPP-IV inibitori e GLP-1 agonisti recettoriali) indicato dalla riduzione dei tassi di albuminuria (tab. I)⁷. Ad esempio, in un'analisi retrospettiva di 4 RCT, la terapia con linagliptin 5 mg, utilizzata on top ad un trattamento stabile con ACE-inibitori o sartani, si associa, dopo 24 settimane, ad una riduzione dell'albuminuria del 28% (95% CI 0.53-0.98, $p < 0.0357$) rispetto al placebo, con un effetto accennato già nelle prime 12 settimane. I meccanismi specifici alla base di questi risultati non sono comunque noti, ma potrebbero coinvolgere l'effetto sul peso corporeo, la pressione arteriosa e l'emodinamica renale, o ancora l'effetto diretto sui podociti glomerulari o sull'infiammazione⁹.

Dall'EMPA-REG trial si evince che, in pazienti diabetici e ad alto rischio cardiovascolare, l'utilizzo dell'empaglifozin riduce gli eventi renali clinicamente rilevanti rispetto al placebo, in particolare con una riduzione dei nuovi riscontri di albuminuria (11.2% vs 16.2%; HR, 0.62; $P < 0.001$) e del riscontro o peggioramento della nefropatia (0.61; 95% CI 0.53-0.70; $P < 0.001$); anche il ricorso alla terapia sostitutiva con dialisi si è reso necessario per meno pazienti nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli (0.3% vs 0.6%, HR 0.45;

Tabella 1 - Effetti del trattamento intensivo rispetto al trattamento standard della glicemia sull'albuminuria.

<i>Outcome</i>	<i>Gruppo di trattamento</i>		<i>Outcome statistico</i>	
	<i>Intensivo, n (%)</i>	<i>Standard, n (%)</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p</i>
Microalbuminuria di nuova insorgenza	1318 (33.5)	1435 (36.3)	0.91 (0.85-0.98)	0.0120
Macroalbuminuria di nuova insorgenza	162 (3.0)	231 (4.3)	0.70 (0.57-0.85)	0.0004
Progressione dell'albuminuria di almeno 1 stadio	1298 (23.3)	1410 (25.3)	0.90 (0.84-0.97)	0.0077
Regressione dell'albuminuria di almeno 1 stadio	1003 (18.0)	914 (16.4)	1.15 (1.05-1.26)	0.0020
Regressione a normoalbuminuria	992 (17.8)	814 (14.6)	1.20 (1.09-1.31)	0.0002

Microalbuminuria definita come rapporto albumina/creatinina urinarie (UACR) 30-300 μ /mg.
Macroalbuminuria definita come UACR >300 μ /mg.

$p=0.0409$), anche se i numeri assoluti sono comunque bassi (13/4687 rispetto ai 14/2333 controlli)¹⁰.

In conclusione, si può affermare che il diabete costituisca una patologia ad aumentato rischio di mortalità. Per tale ragione sono state approntate strategie con interventi a multipli livelli per ridurre le complicanze acute e croniche del diabete. Target glicemici più stretti sembrano associati alla riduzione della progressione della malattia renale, tuttavia le evidenze si concentrano prevalentemente su indicatori indiretti, quali le variazioni dell'albuminuria.

L'impiego di queste soluzioni terapeutiche associate alle strategie di intervento codificate (ad es. blocco del sistema SRAA) potranno rappresentare una straordinaria opportunità preventiva nel prossimo futuro e modificare in maniera radicale la storia naturale delle malattie cardio-renali nel paziente diabetico.

In questo contesto, prende sempre più corpo l'idea di individualizzare il trattamento al fine di migliorare il controllo glicemico, con particolare attenzione ad evitare le ipoglicemie, soprattutto nel paziente anziano.

Le ultime evidenze sembrano portarci a considerare il diabete sotto una nuova luce, andando a delineare una svolta epocale: il paradigma è non più il semplice controllo della glicemia ma il trattamento con farmaci che non solo agiscono sul compenso glico-metabolico, ma che possano ridurre di per sé la mortalità, in particolar modo quella cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015
- 2) Annuario Statistico Italiano 2014, ISTAT, 2014

- 3) *Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al.* Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(3):313-324
- 4) *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2015; 373(22):2117-28
- 5) *Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375(4):311-22
- 6) *Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ.* Polypharmacy in the aging patient: a review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2016; 315(10):1034-45
- 7) *Davies M, Chatterjee S, Khunti K.* The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2016; 8:61-81
- 8) *Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al.* Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney International* 2013; 83; 517-524
- 9) *Groop P-H, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle H-J, von Eynatten M.* Liraglutin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36(11):3460-68
- 10) *Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.* Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375:323-334