

IL TROPPO STROPPIA?

Il giochino di abbassare l'asticella della colesterolemia o della glicemia per creare più pazienti-clienti è da tempo ben noto e praticato. Modificando un semplice numero si ottiene come per magia un incremento cospicuo nelle vendite di farmaci. Alcune volte si rimane perplessi quando, scambiando i parametri biologici con gli end point primari (mortalità e morbilità), non si ottengono i risultati attesi (1). Così l'Ezetimibe ha mostrato di ridurre maggiormente il colesterolo LDL (end point surrogato di malattia cardiovascolare, CV) della niacina ma quest'ultima è stata superiore nell'ottenere una riduzione di spessore della media-intima carotide, marker ben più interessante di progressione della malattia arteriosclerotica (2). Nonostante il progressivo aumento delle vendite, l'Ezetimibe non ha ancora dimostrato di ridurre la mortalità/morbilità CV. L'esempio del rosiglitazone è ancora più illuminante, riduce i valori di emoglobina glicata ma aumenta il rischio CV, tanto è vero che è stato ritirato dal commercio il 23 settembre dall'Agenzia europea del farmaco (3).

Ma torniamo ai parametri biologici e al riflesso della loro modifica sugli end point primari. Non tutto ciò che appare razionale ad un esame superficiale o ad un facile sillogismo viene poi confermato dal dato sperimentale. Un controllo glicemico più stretto dovrebbe ridurre il rischio CV del diabetico, un controllo pressorio più adeguato dovrebbe diminuire la mortalità negli ipertesi, una normalizzazione dei valori di emoglobina nel paziente con insufficienza renale cronica dovrebbe coincidere con un migliore stato di salute. Non sembra sia sempre così.

1. controllo glicemico.

Le complicanze cardiovascolari del diabetico sono associate al grado di iperglicemia, in genere misurata con il dato dell'emoglobina glicata. La normalizzazione della glicemia dovrebbe dunque associarsi ad una riduzione del rischio CV. I dati sperimentali sembrano mostrare il contrario. Nello studio ACCORD ad esempio le conclusioni vanno in senso opposto: "*As compared with standard therapy, the use of intensive therapy to target normal glycated hemoglobin levels for 3.5 years increased mortality and did not significantly reduce major cardiovascular events*".(4)

Cosa pensare? Difficile anche per gli esperti dare una spiegazione univoca ma certo uno stretto controllo glicemico sembra proprio produrre risultati opposti in diabetici a rischio CV.

2. controllo pressorio

La raccomandazione che la pressione debba essere "il più bassa possibile" è spesso riportata all'interno di numerose linee guida, anche se non sembra essere supportata da prove di evidenza.

Gli studi inclusi nella recentissima revisione COCHRANE (5) sono sette e coinvolgono un totale di 22.089 pazienti. La maggiore riduzione della pressione sanguigna nei pazienti che dovevano raggiungere target inferiori (135/85 mmHg) rispetto ai target standard non ha portato a nessuna differenza tra i due gruppi in termini di mortalità, infarti, ictus, scompensi cardiaci ed insufficienze renali.

"Allo stato attuale [conclude la revisione] non vi è alcuna prova derivante da studi clinici randomizzati che un abbassamento della pressione sanguigna al di sotto di 140/90 mmHg nei pazienti ipertesi sia di beneficio".

3. trattamento dell'anemia con ESA in nefropatici cronici.

L'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) per l'anemia dei pazienti con malattia renale cronica è stata proposta per migliorare la qualità di vita, le funzioni cognitive, il benessere generale e per migliorare l'ipertrofia ventricolare sinistra. Gli RCT (Studi randomizzati controllati) che hanno cercato di dimostrare tutto ciò hanno ottenuto effetti opposti a quelli desiderati. Nel Normal Hematocrit Study (6) si è usata l'EPO alfa per mantenere l'ematocrito attorno a valori del 42±3%, ritenuti 'normali', rispetto al gruppo di controllo con Ht di 30±3%. Lo studio dovette essere

interrotto in quanto dopo 14 mesi il 33% dei pazienti con ematocrito più elevato erano deceduti o colpiti da infarto miocardico, rispetto al 27% di quelli con Ht più basso (RR 1.3%, CI 0.9-1.9). Lo studio CHOIR (7), sospeso anticipatamente, ha dato gli stessi risultati: a 16 mesi dall'inizio i pazienti con emoglobina a valori più elevati avevano avuto eventi CV nel 17.5% contro il gruppo ad Hb più bassa, con 13.5% (RR 1.34 95% CI 1.03-1.74). Le spiegazioni non sono state univoche, forse l'oscillazione dei valori di Hb e/o la sua rapida crescita potevano stare alla base dell'aumentato rischio CV, altra possibilità sarebbe stata legata ad effetti secondari della darbepoietina, non mediati dall'aumento dell'emoglobina. Nemmeno la qualità della vita, valutata con il questionario SF-36, sembrò essere migliorata.

Nello studio TREAT (8) vi fu un particolare cautela nell'elevare i valori di emoglobina e FDA non permise che si arrivasse ai valori di 13.5, come inizialmente pianificato, ma solo a 12.5 g%. I risultati ancora una volta non rilevarono alcun beneficio nel gruppo trattato con darbepoietina (Hb raggiunta 12.5 mg%) rispetto al gruppo di controllo (Hb 10.6 g%). Dopo 29 mesi di follow-up decesso o eventi CV non fatali occorsero nel 34% dei trattati contro il 29.7% del gruppo di controllo. Entro il 2010 FDA renderà noti i risultati di un meeting sul target di valori di Hb da mantenere nel malato cronico renale.(9)

Lo stupore nel leggere questi dati si è rinnovato di recente a proposito dell'aumento di cadute e di fratture con l'uso vit D in mega-dosi annuali (10) ed ho pensato alla saggezza popolare: qualche volta " il troppo stropia ".

Giovanni Peronato
Reumatologo
Specialista Ambulatoriale
Vicenza

Bibliografia

- 1) Psaty BM, Lumely T. Surrogate End Points and FDA Approval: A Tale of 2 Lipid-Altering Drugs. JAMA 2008; 299: 1474-76.
- 2) Taylor AJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 2113-22.
- 3) <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/comunicato-stampa-ema-su-medicinali-antidiabetici-contenenti-rosiglitazone-avandia-avandamet>
- 4) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 5) Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3.
- 6) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998;339:584-90.
- 7) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085-98.
- 8) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, et al. A trial of darbepoietin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361:2019-32.
- 9) Unger AT, et al. Erythropoiesis-Stimulating Agents — Time for a Reevaluation. N Engl J Med 2010; 362: 189-92.
- 10) Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women: A Randomized Controlled Trial. Sanders KM et al. JAMA 2010; 303: 1815-22.