

Gli agonisti del GLP-1 riducono il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti anziani affetti da diabete di tipo 2 e gli inibitori del SGLT2 prevengono ospedalizzazioni per scompenso cardiaco acuto

GLP-1 agonists reduce the risk of major cardiovascular events in older patients with type 2 diabetes, and SGLT2 inhibitors prevent hospitalizations for acute heart failure.

VIVIANA FORTE¹, HENRY BARRY², PETER K. KUROTSCHKA³

¹Dipartimento di Scienze mediche e sanità pubblica, Università di Cagliari, Italia; ²Department of Family medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, East Lansing, Michigan, Usa; ³Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany.

E-mail: kurotschka_p@ukw.de

Domanda clinica. Quali terapie per il diabete mellito di tipo 2 hanno dimostrato di migliorare gli esiti di salute nella popolazione anziana?

Punto chiave. In questa network meta-analisi, gli agonisti del glucagone peptide-1 (GLP-1) e gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT2) hanno dimostrato di migliorare gli esiti clinici negli adulti anziani con diabete di tipo 2, ma con effetti diversi sugli esiti cardiovascolari e renali.

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: network meta-analisi di studi sperimentali randomizzati controllati (Rct).

Livello di evidenza: 1a-.

Setting: qualsiasi.

Sinossi. La prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DM2) è in continuo aumento, complice l'allungamento della vita media e l'incremento costante di sovrappeso e obesità nella popolazione. Le persone diabetiche con più di 65 anni sono ad alto rischio di polifarmacoterapia, ridotta mobilità, disabilità funzionali e altre sindromi geriatriche, quali deterioramento cognitivo, depressione, malnutrizione, incontinenza, cadute e dolore cronico. Gli anziani affetti da diabete sono generalmente considerati a rischio di sviluppare un insieme di complicanze microvascolari simili a quelle osservate nei pazienti più giovani, tra cui retinopatia, neuropatia e nefropatia. Tuttavia, poiché la durata della malattia tende a essere presumibilmente più breve nei soggetti che sviluppano il diabete in età avanzata, il rischio assoluto di incorrere in queste complicanze risulta probabilmente inferiore rispetto a quello dei pazienti diagnosticati in giovane età. Al contrario, negli anziani il rischio assoluto di complicazioni macrovascolari (malattia coronarica, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica) è nettamente più alto rispetto a diabetici più giovani¹.

Gli autori di questo studio² hanno cercato in diversi database per identificare studi randomizzati e controllati (Rct) che confrontassero i farmaci utilizzati

per il trattamento del DM2 con un placebo o con altri farmaci attivi in persone di 65 anni o più. Oltre a valutare più esiti individuali, gli autori hanno creato delle combinazioni di esiti clinici, detti anche *esiti clinici compositi*, per gli eventi cardiaci avversi maggiori (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, morte per cause cardiovascolari) e per gli esiti renali (diminuzione del 40% della velocità di filtrazione glomerulare stimata, malattia renale allo stadio terminale). In questo modo hanno raggruppato i dati e condotto una network meta-analisi, tecnica statistica che consente di confrontare tra loro tre o più interventi e di valutarne sia gli effetti diretti sia quelli indiretti. Le meta-analisi tradizionali, invece, riescono a confrontare due interventi soltanto, sono dette pertanto pairwise, e consentono esclusivamente di valutarne gli effetti diretti³.

Gli autori di questa network meta-analisi hanno incluso 22 studi su 41.654 pazienti che hanno valutato gli inibitori del SGLT2, gli agonisti GLP-1, gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), la metformina, le sulfoniluree e l'acarbiosio. Nessuno degli studi ha valutato, quale esito clinico, la neuropatia o la retinopatia e solo uno studio ha valutato la funzione cognitiva.

Nel complesso, gli studi erano a basso o moderato rischio di bias e gli autori non hanno riscontrato alcuna evidenza di bias di pubblicazione*. Gli autori non hanno riportato i dati in modo da poter stimare il numero necessario per il trattamento (Nnt) per i risultati complessivi, ma riportano i Nnt[#] per fasce d'età (cioè, 65-74 anni e ≥75 anni).

Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari, sia singolarmente che complessivamente, solo gli agonisti del GLP-1 ne hanno ridotto significativamente il rischio (rischio relativo complessivo [RR][§] 0,83; 95% CI 0,71-0,97; Nnt per gruppi di età= 39 e 15, rispettivamente).

Gli inibitori SGLT2 hanno ridotto i ricoveri per insufficienza cardiaca (RR 0,66; 95% CI 0,57-0,77; Nnt per gruppi di età= 73 e 37, rispettivamente). Gli inibitori SGLT2 hanno anch'essi ridotto il rischio di esiti renali avversi (RR 0,69; 95% CI 0,53-0,89; Nnt per gruppi d'età= 86 e 71, rispettivamente).

Anche se in maniera non altrettanto importante dal punto di vista clinico, GLP-1 agonisti e SGLT2 inibitori sono risultati più efficaci del placebo nei vari indicatori del controllo glicemico.

Infine, le sulfoniluree sono state l'unica classe che ha causato aumento di peso e ipoglicemie più gravi rispetto al placebo.

Contesto italiano. In Italia (dati 2021) si stima una prevalenza del diabete di circa il 6%, che corrisponde a un totale di oltre 3,5 milioni di persone, con un trend in lento aumento negli ultimi anni. La prevalenza aumenta al crescere dell'età fino a raggiungere il 21% tra le persone >65 anni. La prevalenza cresce con l'età (es., <3% sotto i 50 anni) ed è più frequente fra gli uomini che fra le donne (5,3% vs 4,1%), nelle fasce di popolazione socio-economicamente più svantaggiate per istruzione o condizioni economiche, nelle regioni meridionali rispetto al centro e al nord Italia. Tra chi riferisce una diagnosi di diabete vi è un'alta prevalenza di altri fattori di rischio cardiovascolare: l'89% riferisce di non seguire il consiglio di mangiare cinque porzioni al giorno tra frutta e verdura analogamente al resto della popolazione (91%); il 71% è in eccesso ponderale vs 41% fra chi non ha il diabete; il 52% è iperteso vs 18% fra chi non ha il diabete; il 43% ha alti livelli di colesterolo vs 21% fra chi non ha il diabete; il 49% è sedentario vs 36% fra chi non ha il diabete; il 23% fumatore analogamente al resto della popolazione 25%³. In Italia, la prescrivibilità a carico del Servizio sanitario nazionale (Ssn) di SGLT-2 inibitori e agonisti GLP-1 da parte del medico di medicina generale e del medico specialista è regolata dalla nota 100 dell'Agenzia italiana del farmaco⁵.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Note

*Per *publication bias*, si intende quel fenomeno per cui studi con risultati positivi hanno una maggiore probabilità di essere pubblicati (e quindi di poter essere inseriti nelle revisioni e nelle linee guida); la mancata pubblicazione di studi con risultati negativi introduce un bias che influenza l'accuratezza della sintesi delle prove di efficacia in una determinata area medica.

³Nnt rappresenta il numero di pazienti che devono ricevere un intervento in modo che si verifichi un cambiamento positivo o che si eviti un evento avverso. Più basso è il Nnt, più è clinicamente importante l'intervento.

⁵Rischio relativo (RR) rappresenta il rapporto tra il rischio nel gruppo d'intervento e il rischio nel gruppo di controllo e ci informa di quante volte è più probabile che un evento si verifichi nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. RR=1 significa che non c'è differenza, quindi il trattamento non ha effetto, RR >1 significa che il trattamento aumenta il rischio che l'esito clinico in studio si verifichi, RR <1 significa che il trattamento riduce il rischio.

Bibliografia

1. Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, Meier JJ, Esposito K, Giugliano D. Diabetes and aging: from treatment goals to pharmacologic therapy. *Front Endocrinol* 2019; 10: 45.
2. Pan SY, Su EL, Huang CJ, et al. Evaluation of glucose-lowering medications in older people: a comprehensive systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Age Ageing* 2024; 53: afae175.
3. Chaimani A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.5. Cochrane; 2024.
4. Istituto Superiore di Sanità. Diabete - Aspetti epidemiologici. *EpiCentro* 2022. Disponibile su: <https://lc.cx/vJh-H8e> [ultimo accesso 26 novembre 2024].
5. Aifa. Nota 100: Farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2. Disponibile su: <https://lc.cx/UrfQPW> [ultimo accesso 29 novembre 2024].