



## Protezione cardiometabolica: le conclusioni dello studio NAVIGATOR

*Valsartan ha un'efficacia relativa (ma inferiore all'atteso) nel contrastare il passaggio da intolleranza ai carboidrati a diabete in soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare; l'antidiabetico nessuna.*

*Non significativi per entrambi i vantaggi sul fronte della prevenzione di eventi acuti e mortalità cardiovascolare, nonostante le indicazioni favorevoli precedenti. Una riflessione si impone per meglio orientare le scelte cliniche.*

The NAVIGATOR Study Group. *Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events.* N Engl J Med, 16 marzo 2010; on line: 10.1056/NEJMoa1001121

[Riassunto su PubMed](#)

[Testo completo su NEJM](#)

*Studio clinico randomizzato secondo uno schema di assegnazione fattoriale 2x2 che ha testato, in doppio cieco, l'azione indipendente di due molecole attive (Valsartan e Nateglinide) contro placebo. Lo studio è stato condotto in 806 centri di 40 nazioni ed è stato finanziato da Novartis Pharma.*

La ricerca di nuove strategie farmacologiche per contrastare l'insorgenza di diabete di tipo 2 e ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari in soggetti che hanno un'alta probabilità di sperimentarli a causa di una ridotta tolleranza ai carboidrati e fattori di rischio cardiovascolare o eventi pregressi può continuare. Anzi, deve. Perché i risultati dello studio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) non soltanto non confermano per Valsartan e Nateglinide il ruolo protettivo inizialmente ipotizzato sulla base dei risultati di numerosi trial precedenti, ma per molti versi forniscono dati in aperto contrasto, imponendo la necessità di approfondire (The NAVIGATOR Study Group. *NEJM*, 2010).

### Lo studio

NAVIGATOR è il primo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, disegnato con il preciso scopo di valutare la capacità di Valsartan o Nateglinide nel ridurre l'incidenza di diabete mellito di tipo 2 ed eventi cardiovascolari, fatali e non, in soggetti a rischio. Indicazioni possibiliste in questo senso erano state ottenute nell'ambito di trial condotti su popolazioni di pazienti eterogenee e con altri obiettivi d'indagine prioritari.

Negli 806 centri partecipanti (di 40 nazioni) è stato necessario considerare 43.502 soggetti per riuscire ad arruolare e valutare 9.306 pazienti. Questi erano tutti caratterizzati da una condizione di ridotta tolleranza ai carboidrati (definita dalla presenza di glicemia a digiuno compresa tra 95 mg/dl e 126 mg/dl oppure di glicemia dopo due ore dalla somministrazione di 75 mg di glucosio compresa tra 140 e 200 mg/dl) e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (nel 77,5% dei casi ipertensione e nel 44,7% colesterolo non-HDL elevato) ed età superiore a 55 anni oppure un'anamnesi positiva per patologia cardiovascolare (principalmente, infarto miocardico o angina) ed età superiore a 50 anni. Terapie in corso con ACE-inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina II (ARB) per il trattamento dell'ipertensione e l'assunzione di un farmaco antidiabetico nei cinque anni precedenti erano considerati criteri d'esclusione (l'uso di ACE-inibitori con altre indicazioni era, però, ammesso). In aggiunta al trattamento farmacologico, a tutti i pazienti è stato proposto un programma di interventi indirizzati a incrementare l'attività fisica fino a 150 minuti alla settimana, ridurre i grassi saturi e totali assunti con la dieta e ottenere un dimagrimento stabile pari al 5% del peso iniziale.

### I risultati

Dopo cinque anni di follow up, il trattamento con Valsartan (dose massima 160 mg/die) si è associato a un'incidenza di diabete pari al 33,1% contro il 36,8% del gruppo di controllo, con

una riduzione del rischio relativo pari al 14% (RR 0,86; CI 0,80-0,92  $p < 0,001$ ), corrispondente a 38 casi di diabete in meno ogni 1.000 trattati. Questo modesto vantaggio metabolico non è, però, stato accompagnato da un analogo beneficio sul piano cardiovascolare. L'incidenza degli eventi inclusi nei due outcome cardiovascolari co-primari non è risultata significativamente differente nel gruppo trattato con Valsartan rispetto al placebo: 14,5% contro 14,8% (RR 0,96; CI 0,86-1,07  $p = 0,43$ ) per l'outcome esteso (morte per cause cardiovascolari, infarto o ictus non fatali, ricovero per scompenso cardiaco, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile); 8,1% pari merito (RR 0,99; CI 0,86-1,14  $p = 0,85$ ) per quello ristretto (analogo al precedente con l'esclusione degli ultimi due punti). E ciò, nonostante la maggior diminuzione di pressione arteriosa ottenuta grazie all'ARB:  $6,3 \pm 14,2$  mmHg per la sistolica e  $4,4 \pm 8,4$  mmHg per la diastolica contro, rispettivamente,  $3,8 \pm 13,8$  mmHg e  $3,0 \pm 8,1$  mmHg registrata nel gruppo di controllo. Il calo pressorio, prevedibile stante la natura del farmaco e generalmente ritenuto positivo ai fini preventivi, in NAVIGATOR ha avuto l'unico esito di promuovere più frequenti episodi ipotensivi. I soggetti che assumevano Valsartan, inoltre, tendevano a dimagrire meno ( $0,31 \pm 3,9$  kg contro  $0,60 \pm 4,0$  kg del placebo).

La terapia con 60 mg di Nateglinide tre volte al giorno si è rivelata ancora meno favorevole. Gli effetti sul piano cardiovascolare tra i trattati si sono dimostrati del tutto sovrapponibili a quelli dei controlli, con un'incidenza di eventi fatali e non pari al 14,2% contro il 15,2% (RR 0,93; CI 0,83-1,03  $p = 0,16$ ) per l'outcome esteso e al 7,9% contro l'8,3% (RR 0,94; CI 0,82-1,09  $p = 0,43$ ) per l'outcome ristretto. Lo stesso dicasi per la progressione da ridotta tolleranza ai carboidrati a diabete: l'incidenza osservata con l'antidiabetico è stata del 36% contro il 34% del placebo (RR 1,07; CI 1,00-1,15  $p = 0,05$ ). L'assunzione di Nateglinide ha, però, determinato più frequenti fenomeni di ipoglicemia (19,6% contro 11,3%), peraltro probabilmente sottostimati a causa della sospensione del farmaco nel giorno d'esecuzione del test di monitoraggio.

### **L'interpretazione e i risvolti pratici**

Se il 14% di riduzione relativa del rischio di diabete ottenuta grazie all'impiego di Valsartan, in soggetti ipertesi e non, può apparire tutto sommato un successo, va considerato che i benefici attesi sulla scorta di trial precedenti erano ben superiori (con vantaggi stimati tra il 25 e il 30%) e che altri farmaci già in uso, come acarbiosio, metformina e rosiglitazone, hanno dimostrato da tempo di poter offrire una protezione migliore. Il debole beneficio glicometabolico offerto dall'ARB, peraltro, appare del tutto isolato e ininfluenza su morbilità e mortalità cardiovascolare. A parziale spiegazione del dato, gli Autori sottolineano che nel corso del follow up un numero progressivamente crescente di pazienti del braccio di controllo assumeva in aperto un ACE-inibitore o un ARB e che ciò potrebbe aver mascherato l'azione protettiva del farmaco testato. In aggiunta, l'impiego di una dose media (160 mg/die) potrebbe aver impedito di sfruttare appieno le potenziali proprietà protettive di Valsartan. A giustificare lo scarto dai trial più datati contribuirebbe, invece, il fatto di aver posto la ridotta tolleranza ai carboidrati come criterio essenziale d'inclusione in NAVIGATOR e nell'aver protratto più a lungo il follow up. Ammettendo, in sostanza, che le osservazioni positive degli studi precedenti erano in qualche modo falsate dal fatto di considerare pazienti non omogenei per fattori di rischio e da monitoraggi troppo brevi per verificare l'outcome specifico.

Più difficili da comprendere le prestazioni di nateglinide che, non solo ne decretano l'inutilità nel prevenire diabete e incidenti cardiovascolari, ma ne mettono addirittura in dubbio le proprietà terapeutiche di base. Se il maggior rischio di ipoglicemie rispetto al placebo poteva essere in una certa misura preventivabile, infatti, indubbiamente ha sorpreso l'aumento dei valori di quell'iperglicemia post-prandiale critica che, in linea di principio, il farmaco dovrebbe ridurre e contro la quale è stato a suo tempo autorizzato (in aggiunta a metformina) per l'immissione in commercio.

NAVIGATOR è riuscito a stupire anche riguardo al ruolo dello stile di vita. Attività fisica, modificazioni dietetiche e riduzione del peso, ormai da tempo universalmente considerate un elemento prioritario e fondamentale della prevenzione di diabete di tipo 2 e patologie cardiovascolari qui, sembrerebbero non avere alcun effetto. Di nuovo, la ridotta intolleranza ai

carboidrati generalizzata potrebbe aver giocato un ruolo sfavorevole, ma non si può escludere neppure che sia stata sovrastimata la compliance effettiva.

## IN SINTESI

### Perché NAVIGATOR

- L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio per le patologie cardiovascolari e contrastarla è un obiettivo prioritario, specie in soggetti con un'alta probabilità di svilupparle per coesistenza di altri fattori di rischio o per eventi cardiovascolari pregressi.
- Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, come i sartani, hanno dimostrato di riuscire a controllare efficacemente i valori pressori, conferendo una protezione aggiuntiva dal danno d'organo, soprattutto a livello cardiaco e renale, particolarmente vantaggioso in pazienti con scompenso cardiaco e diabetici.
- In soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati a risultare critica sul fronte del rischio cardiovascolare è soprattutto l'iperglicemia post-prandiale.

### OBIETTIVI

- Verificare in modo indipendente la capacità di un sartano (Valsartan) e di un ipoglicemizzante orale (Nateglinide), in aggiunta a cambiamenti dello stile di vita, di prevenire il passaggio da ridotta intolleranza ai carboidrati a diabete conclamato e di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non.

### RISULTATI

- Valsartan è in grado di prevenire l'insorgenza di diabete di tipo 2 in modo statisticamente significativo, ma in misura inferiore all'atteso (14% vs 25% circa) e con minor efficienza di altri farmaci in uso (acarbiosio, metformina e rosiglitazone). Inoltre, questo rallentamento nell'esordio di diabete non si traduce in una migliore protezione da eventi cardiovascolari, nel periodo di studio considerato (5 anni).
- Il trattamento con Nateglinide appare del tutto ininfluenza sia sulla probabilità di progressione a diabete sia sul rischio cardiovascolare, esponendo però i pazienti a un maggior rischio di ipoglicemie.
- Le modificazioni dello stile di vita proposte (dieta e attività fisica finalizzate al controllo del peso e al miglioramento di valori pressori e profilo lipidico) non hanno apportato benefici, rispetto alla riduzione del rischio cardiovascolare, in contrasto con quanto ripetutamente riportato in letteratura. Peraltro c'è qualche dubbio sulla intensità di applicazione di questi interventi sullo stile di vita in NAVIGATOR: la perdita di peso e l'incidenza di diabete erano simili a quanto ottenuto in altri studi nei gruppi non trattati con interventi sullo stile di vita.

Aprile 2010 - ASL della Provincia di Pavia e Regione Lombardia (rubrica "5 Stelle" newsletter NoiSanità)