

TERAPIE DI ASSOCIAZIONE NEL DIABETE MELLITO TIPO 2 ED EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Le attuali linee guida diabetologiche inglesi raccomandano, in caso di fallimento terapeutico con la sola metformina (M), l'associazione con le sulfoniluree (SU). Una delle opzioni alternative alle SU è rappresentata dagli inibitori delle DPP-4 (DPP-4i), che presentano un rischio minore d'indurre ipoglicemia o di aumentare il peso corporeo.

Morgan CL et al hanno pubblicato uno **studio osservazionale**, relativo al periodo 2007-2012, che ha raccolto i dati ottenuti da cartelle cliniche di 600 medici di famiglia Inglesi (1).

Sono stati esaminati tutti i pazienti che hanno iniziato ad assumere l'associazione M+SU (33.893 pazienti) o M+DPP-4i (7864 pazienti). La SU più utilizzata è stata gliclazide (89.2%), seguita da glimepiride e glipizide, mentre il DPP-4i più utilizzato è stato sitagliptin (74.5%), seguito da saxagliptin, vidagliptin e linagliptin. All'inizio del trattamento, i pazienti che hanno utilizzato l'associazione M+SU avevano età media (62.3 anni) e HbA1c (9.1%) maggiori ($p < 0.001$) rispetto a quelle del gruppo di pazienti che ha utilizzato l'associazione M+DPP4-i (rispettivamente, 59.6 anni e 8.5%). Inoltre, la dose giornaliera di M all'inizio del trattamento era maggiore (dell'8-15%) nel gruppo che ha utilizzato DPP4-i rispetto a quello che ha assunto SU.

Pur correggendo i dati per tutte le differenze tra i due gruppi, gli autori hanno potuto dimostrare che **l'associazione M+SU è responsabile di un significativo aumento della mortalità per tutte le cause** (36-85% secondo il modello statistico utilizzato) e **degli eventi cardiovascolari** (infarto del miocardio o *ictus*: 55-71% secondo il modello statistico utilizzato) **rispetto all'associazione M+DPP4-i**.

Per spiegare l'aumento della mortalità e degli eventi cardiovascolari nei pazienti esposti a SU, dobbiamo considerare l'**affinità di alcune SU per recettori presenti in tessuti differenti dalle β -cellule pancreatiche**, come quelli non selettivi presenti nel muscolo cardiaco, che interferiscono con il pre-condizionamento ischemico, un meccanismo protettivo mediante il quale una breve ischemia o ipossia intermittente, come può verificarsi nel corso di angina, riduce la gravità di un possibile infarto del miocardio (2).

Ancora, l'azione stimolante esercitata dalle SU sulla secrezione insulinica è indipendente dai livelli glicemici, mentre l'effetto di stimolo degli DPP-4i è modulato dalla glicemia; pertanto, **le SU hanno un rischio d'indurre ipoglicemia molto maggiore rispetto agli DPP4-i** ed è noto che l'ipoglicemia severa è causa di un maggiore rischio di eventi cardiovascolari (3) e mortalità per cause cardiovascolari o di altro genere. Un maggiore rischio di ipoglicemia con le SU è stato effettivamente già dimostrato comparando SU e DPP-4i, utilizzati isolatamente (4) o in associazione a M (5).

Altri effetti indotti dall'**iperinsulinemia da SU** possono condizionare mortalità e rischio cardiovascolare, come l'aumento di peso, l'insulino-resistenza e la relazione con il cancro.

Per contro, devono essere considerati i **possibili effetti protettivi dei DPP4-i** per sé (non posseduti dalle SU), come il miglioramento del profilo lipidico, l'aumento dei livelli circolanti del GLP-1 e l'effetto diretto sul tessuto adiposo (anti-infiammatorio) (6) o sul cuore.

La dose giornaliera di M all'inizio del trattamento associato era maggiore nel gruppo che utilizzava DPP4-i; poiché M può esercitare effetti cardioprotettivi "per sé", tale differenza merita di essere considerata nell'interpretazione dei risultati.

Questo e altri potenziali *bias* di tale studio osservazionale ci inducono ad attendere i risultati di eventuali studi randomizzati, che confermino le conclusioni di Morgan e colleghi, i quali comunque ci **suggeriscono di valutare attentamente la scelta del farmaco da aggiungere alla metformina, considerati gli esiti a lungo termine** (eventi cardiovascolari, mortalità globale).



Edoardo Guastamacchia (edoardo.guastamacchia@uniba.it)
*Giovanni De Pergola
UOC di Endocrinologia; *UOC di Oncologia Medica
Università degli Studi di Bari Aldo Moro

A cura di:
Renato Cozzi

1/2

Bibliografia

1. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Combination therapy with metformin plus sulfonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* [2014, doi: 10.1111/dom.12306](#).
2. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, et al. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart* [2004, 90: 9-12](#).
3. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* [2013, 15: 938-53](#).
4. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* [2007, 298: 194-206](#).
5. Gallwitz P, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* [2012, 380: 475-83](#).
6. Dobrian AD, Ma Q, Lindsay JW, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [2011, 300: E410-21](#).