

MORTALITÀ NEL DM2: FARMACO-DIPENDENZA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Gli algoritmi proposti dalle linee guida nazionali e internazionali, come quello pubblicato dall'ACE proprio nel 2015 (1), sono di grande aiuto per la scelta e la gestione della terapia più adeguata per il paziente con diabete mellito di tipo 2 (DM2). Tuttavia, i dati relativi all'impatto diretto degli ipoglicemizzanti sulla sopravvivenza dei pazienti sono pochi e molto disomogenei, perché differiscono soprattutto per via delle caratteristiche della popolazione in esame (poli-terapie, eventi cardio-vascolari –CV–, caratteristiche intrinseche degli stessi soggetti) che influenzano il tasso di mortalità (2-4) e inficiano l'analisi statistica.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno **studio di coorte retrospettivo controllato** (5), con l'obiettivo di quantificare la sopravvivenza dei pazienti in trattamento con anti-diabetici orali paragonata a quella di soggetti di controllo non diabetici abbinati per profili di rischio, età, sesso e altre terapie in atto.

Gli autori hanno utilizzato i dati presenti nel database del NACM (*National Alliance of Christian Mutualities*), uno dei maggiori enti assicurativi sanitari del Belgio. Sono stati selezionati **115.896 diabetici** > 18 anni, a cui tra gennaio 2003 e dicembre 2007 era stato prescritto un farmaco per il trattamento del DM, mantenuto per almeno 30 giorni: metformina (M), sulfanilurea (SU) e insulina (INS). Nello studio non sono stati considerati gli inibitori della DPP-4 e gli analoghi del GLP-1, perché introdotti in Belgio solo nel 2008.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: mono-terapia e terapia combinata, rispettivamente di 74.938 e di 47.149 soggetti. I due gruppi sono stati a loro volta suddivisi in tre sotto-gruppi: mono-terapia con M, SU, INS; terapia combinata con M + SU, M + INS; M + SU + INS.

Il periodo di **follow-up** è stato di **5 anni** (fino al termine dei 5 anni o fino a morte del paziente, almeno 30 giorni dopo l'inizio della terapia). È stata valutata anche la sopravvivenza in base a età, sesso, rischio CV e terapia con statine.

Risultati

Mono-terapia: rispetto al gruppo di controllo, nei diabetici trattati con SU o INS la sopravvivenza era ridotta (aumento della mortalità del 4.1% e 23.8%, rispettivamente), mentre in quelli trattati con M la riduzione della sopravvivenza era paragonabile (0.3%).

Terapia combinata: l'aumento della mortalità era del 3.3% nel gruppo M + SU, del 12.9% in quello M + INS e del 15.5% nella triplice terapia.

Rischio CV: la sopravvivenza è risultata ridotta nei pazienti che avevano già avuto un evento CV, tranne che per i pazienti che assumevano M in mono-terapia; questi, pur avendo avuto in precedenza un evento CV, mostravano una sopravvivenza simile ai soggetti che non lo avevano avuto e ai soggetti di controllo con le stesse caratteristiche.

Età: per qualunque età si riconferma il dato positivo sulla maggiore sopravvivenza della M in mono-terapia rispetto alle altre terapie e quello negativo della SU e dell'INS sia in mono-terapia sia in terapia combinata. Il dato peggiore lo ha presentato il gruppo in mono-terapia con INS.

Sesso: tutti i soggetti di sesso femminile sono sopravvissuti ai 5 anni.

Statine: questa terapia ha condizionato una minore mortalità, indipendentemente dalla storia clinica CV (riduzione del 57-64% in chi non aveva avuto un precedente evento CV e del 50-68% negli altri). Fra i soggetti in terapia con statine, combinati anche per età e sesso, i pazienti in mono-terapia con M hanno mostrato maggiore sopravvivenza, indipendentemente dalla storia CV.

Conclusioni

I **diabetici trattati con M** hanno presentato, durante il *follow-up* di 5 anni, una **minore mortalità, indipendentemente dagli eventi CV**, mentre i soggetti in mono-terapia con SU e INS hanno confermato una mortalità maggiore, in accordo con altri autori (2-4). Va tenuto presente che i diabetici in mono-terapia con M avevano un'età minore di quelli in mono-terapia con SU, fattore che sottolinea l'importanza dell'età come fattore di rischio indipendente.



Per quanto riguarda il dato della ridotta sopravvivenza nei diabetici in corso di terapia insulinica, anche più giovani, si potrebbe ipotizzare un controllo glico-metabolico più scadente nei pazienti in mono-terapia con SU e INS o combinata e quindi un rischio, soprattutto CV, maggiore.

Un **limite** di questo studio è la mancata considerazione di alcuni dati clinico-anamnestici dei pazienti, come tabagismo, BMI, HbA1c, ipertensione arteriosa, funzione renale, albuminuria e altri fattori di rischio CV, che potrebbero giocare il ruolo di fattori confondenti sull'effetto di sopravvivenza e mortalità.

Infine, i risultati dell'effetto della terapia con statine, noti in prevenzione secondaria, sono sorprendenti in prevenzione primaria.

M e statine sembrerebbero migliorare considerevolmente la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con DM2, anche se restano sempre utili e necessari ulteriori lavori a sostegno di tali ipotesi.

Bibliografia

1. Garber AG, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm. *Endocr Pract* [2015, 21: 438-47](#).
2. UK Prospective diabetes study (UKPDS) group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* [1998, 352: 854-65](#).
3. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [2002, 25: 2244-8](#).
4. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* [2014, 16: 1165-73](#).
5. Claesen M, Gillard P, De Smet F, et al. Mortality in individuals treated with glucose lowering agents: a large, controlled cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 461-9](#).
6. Currie CJ, Poole CD, Evans M, et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 668-77](#).