Effetti a lungo termine della metformina nel diabete trattato con insulina: studio HOME

Data 10 gennaio 2010
Categoria metabolismo

la terapia con metformina riduce il peso corporeo e la richiesta di insulina migliora moderatamente il controllo glicemico, ma non la pressione nè il profilo lipidico enon riduce l'end point primario macro-microvascolare, ma solo quello secondario di tipo macrovascolare.

Oltre il 75% dei pazienti con diabete di tipo 2 andrà incontro a decesso per complicanze cardiovascolari (Bonow RO, Gheorghiade M. Am J Med 2004; 116: 2S-10S); in questo tipo di pazienti, quindi, la prevenzione delle complicanze cardiovascolari riveste un ruolo cruciale.

L'unico studio randomizzato interventistico su questo tema è stato l'UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1998; 352: 854-65), i cui risultati hanno suggerito un possibile ruolo cardioprotettivo della metformina, anche se il disegno e le analisi effettuate sono state oggetto di dibattito.

Lo studio HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects), un RCT multicentrico vs placebo, è stato disegnato per valutare i benefici della metformina sul metabolismo e sul sistema cardiovascolare durante un follow-up di 4,3anni.

Sono stati inclusi 390 pazienti con diabete di tipo 2 (età 30-80 anni), randomizzati a ricevere placebo (n=194) o metformina (n=196). Nella fase precedente alla randomizzazione, il controllo glicemico è stato ottimizzato con monitoraggio intensivo e aggiustamento delle dosi di insulina (livelli glicemici target a digiuno 72,1-126,1 mg/dL; nel periodo post-prandiale 72,1-180,2 mg/dL).

Gli end point metabolici includevano il peso corporeo, l'indice di massa corporea (body mass index, BMI), il rapporto vita/fianchi (waist-to-hip ratio, WHR), l'emoglobina glicosilata (HbA1c), la glicemia pre e post-prandiale monitorata a livello domiciliare, l'insulina plasmatica a digiuno e la dose giornaliera di insulina. Inoltre sono stati raccolti i dati sulla pressione arteriosa (PA), sui lipidi plasmatici e sull'incidenza di eventi ipoglicemici (definiti come livelli di glicemia <68,5 mg/dL associati a sintomi oppure <54,1 mg/dL con o senza sintomi).

L'end point primario includeva una combinazione di patologie macro e microvascolari, mentre **gli end point secondari** erano la patologia micro e macrovascolare valutate separatamente. Per studiare più adeguatamente gli end point metabolici, i pazienti continuavano a partecipare al trial dopo l'insorgenza di un end point non fatale, tranne nei casi di controindicazione all'assunzione di metformina.

Su 390 pazienti inclusi, 277 (72%) hanno completato il trial. I due gruppi randomizzati presentavano caratteristiche simili. Tuttavia, rispetto al placebo, nel gruppo trattato con metformina l'età dei pazienti era lievemente superiore (età media 63,6 vs 59,1 anni), con un'incidenza maggiore di storia cardiovascolare (1,17 vs 0,92) e una minore frequenza di abitudine al fumo.
La dose media giornaliera di metformina variava da 2163 a 2050 mg nel trattamento a breve e a lungo termine, rispettivamente. Sebbene al basale l'uso di statine fosse limitato, alla visita finale il loro utilizzo aumentava in entrambi i gruppi.

End point metabolici

Dopo 4,3 anni di trattamento, la differenza media tra metformina e placebo per i valori di HbA1c è stata di –0,40 punti percentuali (p<0,001), per la media dei livelli di glicemia pre e post-prandiale rispettivamente, di –5,2 mg/dL (p=0,01) e –7,9 mg/dL (p<0,01); per l'insulina plasmatica di –17,85 µUI/mL (p=0,02); per la dose giornaliera di insulina di –19,63 UI/die (p<0,001).
Rispetto a placebo, tra i trattati con metformina la differenza media di peso corporeo era pari a –3,07 kg (p<0,001), mentre quella relativa a BMI e WHR era, rispettivamente, –1,09 (p<0,001) e –0,015 (p=0,04). Tra i due gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative nella riduzione della pressione arteriosa, nel miglioramento del profilo lipidico plasmatico e nel numero di eventi ipoglicemici.

End point primario: nessuna riduzione del rischio

La metformina non è stata associata ad un miglioramento dell'end point primario. La frequenza di eventi è stata del 28% nel gruppo randomizzato a placebo rispetto al 31% nel braccio trattato con metformina. Dopo aggiustamento per età, sesso, fumo e storia di patologie cardiovascolari, l'HR era pari a 0,92 (95% CI 0,72-1,18; p=0,33) e, quando combinato con la mortalità da altre cause, a 0,94 (0,74-1,19; p=0,37).

End point secondario: riduzione degli eventi macrovascolari ma non microvascolari

Per quanto riguarda l'end point secondario, il tasso di eventi macrovascolari nel gruppo placebo è stato del 18% versus

il 15% dei trattati con metformina.
Dopo aggiustamento per età, sesso, fumo e storia di patologie cardiovascolari, l'HR per l'end point di tipo macrovascolare è stato di 0,60 (0,40-0,92; p=0,04). La differenza di rischio assoluto tra i gruppi è stata di -6,1% (da -10,5 a -1,5%, p=0,04), che corrispondeva ad un NNT (number needed to treat) per la prevenzione di 1 evento macrovascolare di 16.

Il tasso di **eventimicrovascolari** nel gruppo placebo è stato del 15% versus il 17% dei trattati con metformina. Dopo aggiustamento per età, sesso, fumo e polineuropatia diabetica precedente, l'HR è risultato di 1,04 (0,75-1,44; p=0,43).

Dopo aggiustamento per le variazioni ponderali, l'HR per l'end point secondario a livello macrovascolare era pari a 0,77 (0,55-1,09; p=0,33) rispetto a 0,60 (0,40-0,92; p=0,04) senza aggiustamento per questa variabile, mentre l'HR non si modificava se l'aggiustamento comprendeva altri fattori metabolici (es. pressione arteriosa e profilo lipidico) modificati dalla terapia con metformina.

Inoltre, in entrambi i gruppi, la perdita di controllo glicemico nel tempo risultava simile : il 14% di pazienti del braccio placebo vs il 16% dei trattati con metformina presentava un livello di HbA1c <7% alla visita finale; nel 14% dei pazienti di entrambi i gruppi, il livello di HbA1c era >8% alla visita finale rispetto a valori <7% al basale. Al contrario, nel 10% dei pazienti con placebo vs il 9% con metformina, i livelli di HbA1c risultavano <7% alla visita finale rispetto a valori basali>8%.

Questo studio sugli effetti a lungo termine della metformina in pazienti diabetici già in trattamento con insulina ha evidenziato due aspetti principali. In primo luogo, la terapia con metformina è stata associata a benefici sul peso corporeo e sulla richiesta di insulina e ad effetti moderati sul controllo glicemico, ma non sulla pressione nè sul profilo lipidico.
In secondo luogo, il trattamento con metformina non ha ridotto l'end point primario ma solo quello secondario di tipo macrovascolare.
Inoltre, nonostante il controllo glicemico sia rapidamente migliorato, tale miglioramento non è stato mantenuto nel lungo termine. La velocità di perdita di controllo glicemico (incremento di circa l'1% dei livello di HbA1c a 5 anni) era simile a quanto rilevato dallo studio UKPDS.

Commento

Fino a questo momento non erano stati condotti RCT versus placebo sugli effetti della metformina sulle patologie macro e microvascolari in pazienti diabetici trattati con insulina. È probabile che l'assenza di effetti della metformina sulla pressione arteriosa possa spiegare gli esiti , non migliorati durante il follow-up di 4,3 anni.

Lo studio HOME presenta diversi limiti. Innanzitutto, la dimensione del campione relativamente limitata; per compensare questo limite, gli end point includevano eventi clinici separati relativi a patologie micro e macrovascolari. Inoltre, potrebbe non essere corretta l'ipotesi che la metformina influenza il sistema micro e macrovascolare con meccanismi fisiopatologici comuni.

In secondo luogo, dopo la randomizzazione i due gruppi non erano equilibrati. Per questo motivo è stato effettuato un aggiustamento in tutte le analisi; per aggiustare per le differenze relative agli eventi cardiovascolari (CVD) precedenti, è stato utilizzato un metodo di misurazione della storia cardiovascolare dei pazienti che poteva non riflettere la storia medica e la severità di CVD al basale. Pertanto, è opportuno interpretare con cautela soprattutto i risultati relativi all'end point secondario di tipo macrovascolare.

In terzo luogo, anche se sono stati trattati in ambiente ospedaliero non universitario, i pazienti hanno ricevuto un trattamento più intensivo rispetto a quello normalmente disponibile in tali centri; pertanto, i risultati di questo studio potrebbero non essere generalizzabili ad altri setting di trattamento.

Conflitto di interesse

Il trial è stato supportato da finanziamenti di diverse ditte farmaceutiche.

Dottoressa Alessandra Russo

Riferimentobibliografico

Kooy A et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009; 169: 616-25.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]