Quale terapia nel diabete tipo 2 resistente alla metformina?

Data 19 ottobre 2014
Categoria metabolismo

Secondo uno studio retrospettivo nel diabete tipo 2 la combinazione metformina/insulina sarebbe associata ad un aumento della mortalità rispetto all'associazione metformina/sulfonilurea. Ma il disegno osservazionale dello studio suggerisce estrema cautela nel valutare questi dati.

Nel diabete tipo 2 le linee guida consigliano la metformina come terapia di prima scelta (a meno che non esistano intolleranze o controindicazioni).

Tuttavia, in una percentuale rilevante dei casi, a lungo termine la monoterapia diventa insufficiente per cui è necessario aggiungere un secondo farmaco.

Quale sia la scelta migliore per il momento rimane, però, ancora materia di discussione.

Partendo da queste premesse alcuni autori hanno effettuato uno studio di coorte di tipo retrospettivo analizzando i dati del National Veterans Health Administration, di Medicare e del National Death Index.
In questi databases erano registrati pazienti che dal 2001 al 2008 erano stati posti in trattamento con metformina, a cui era stata, poi, aggiunta insulina oppure una sulfonilurea a causa dell'insufficienza della monoterapia.

Il follow up dei partecipanti si è protratto fino al settembre 2011 per la valutazione di casi di infarto miocardico o ictus e fino al settembre 2009 per la valutazione della mortalità totale.

Si tratta di oltre 178000 soggetti: in quasi 3000 alla metformina è stata aggiunta insulina, in circa 40000 è stata aggiunta unasulfonilurea.
Il follow up medio è stato di 14 mesi.

Si è visto che sia la frequenza di infarto miocardico che di ictus era simile nei due gruppi (aggiunta di insulina oppure di sulfonilurea). Tuttavia l'aggiunta di insulina risultava associata ad un aumento, in termini relativi, della mortalità totale del 44% rispetto all'aggiunta di sulfonilurea.

Chedire?

Pensiamo che i risultati di questo studio retrospettivo vadano valutati con molta prudenza.
Non trattandosi di un trial randomizzato e controllato i dati potrebbero essere inquinati da vari fattori di confondimento, in primis il bias di selezione.
I pazienti a cui era stata aggiunta insulina potrebbero essere pazienti più gravi di quelli a cui era stata aggiunta una sulfonilurea.
In effetti il valore medio dell'emoglobina glicata era maggiore nel gruppo insulina rispetto al gruppo sulfonilurea (8,5% versus 7,5%); inoltre i primi presentavano una più elevata presenza di patologie concomitanti.
Ovviamente gli autori hanno usato sofisticate tecniche statistiche per eliminare questi fattori di confondimento. Nonostante questo è sempre prudente usare una certa cautela prima di trarre conclusioni definitive da studi di questo tipo.

La ragione per cui si è osservata una maggior mortalità con l'insulina (soprattutto per cause oncologiche) non è chiara.
E' noto, però, che l'insulino-resistenza è associata ad un aumento del rischio oncologico. Se è vero che, nello studio in questione, l'insulina è stata usata in soggetti con diabete più grave rispetto al diabete dei pazienti a cui veniva aggiunta una sulfanilurea, può essere che la causa dell'aumento della mortalità da cancro sia proprio legata al fatto che i primi avevano un grado maggiore di insulino-resistenza. L'insulina esogena quindi non è altro che un semplice "testimone" di un maggior rischio basale presente in questi pazienti e non la causa dell'aumento di mortalità.

In ogni caso, per chiarire quale sia la scelta di seconda linea da preferire in caso di fallimento della monoterapia con metformina bisognerebbe disegnare studi clinici randomizzati e controllati che valutassero, su endpoint hard, le varie opzioni a disposizione, compresi i nuovi farmaci antidiabetici come gli analoghi del GLP - 1 e gli inibitori del DPP - 4.

RenatoRossi

Bibliografia

Roumie CL et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. JAMA 2014 Jun 11; 311:2288 - 2296.