



E' meglio aggiungere insulina o sulfaniluree nel diabete di tipo 2 non controllato con metformina?

Nessun beneficio, qualche rischio per la salute ed incremento di costo ingiustificato, specie quando si prescrivono gli analoghi dell'insulina umana.

Due recenti studi della pratica clinica (real world effectiveness) osservata per un tempo sufficiente e con metodi di analisi rigorosi confermano quanto già esplorato con grandi studi clinici randomizzati (trial world efficacy) ma aggiungono importanti informazioni che meritano attenzione da parte sia dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 non sufficientemente controllato con sola metformina, che dei loro medici.

Prima informazione rilevante: nel caso degli adulti affetti da diabete di tipo 2 coperti da assicurazione privata in USA, l'uso di insulina nel decennio 2001-2010 è aumentato di circa il 50%, ed è aumentato anche il costo del ticket di compartecipazione alla spesa, ma l'uso di insulina umana è crollato, a beneficio di un notevole incremento dell'uso di analoghi dell'insulina, ovvero di forme di insulina modificate per via biotecnologica (e più costose a parità di efficacia e di sicurezza).

Seconda informazione rilevante: aggiungere insulina (umana o analoghi) quando la metformina non basta più, piuttosto che aggiungere sulfaniluree, non riduce il rischio di subire un infarto del miocardio o altri eventi cardiovascolari, mentre comporta un qualche "maleficio" (opposto logico del beneficio, di norma atteso con i nuovi interventi) in termini di salute complessiva: precisamente espone il paziente ad una maggiore probabilità di morte + eventi cardiovascolari.

L'aumento di prescrizione di analoghi sintetici della insulina è stato documentato da medici interni affiliati a centri universitari di Yale, Rochester (USA), Ginevra e Londra analizzando un grande archivio di dati amministrativi sanitari dei rimborsi effettuati da assicurazioni private per interventi sanitari prestati a cittadini statunitensi, soprattutto del sud e centro degli USA¹.

L'analisi ha preso in esame l'uso di insulina, la spesa sostenuta per la tariffa di compartecipazione (ticket), la frequenza di ipoglicemia severa (aggiustata per età e sesso) in tutti gli adulti di età maggiore di 18 anni con diabete di tipo 2 nel decennio 2000-2010, ovvero in 123.486 pazienti. Per costoro l'uso di insulina umana è sceso dal 96,4 al 14,8% nel decennio, e specularmente è aumentato l'uso di analoghi dell'insulina: dal 18,9 al 91,5%. Anche il costo delle prescrizioni è salito, da 19 a 36 dollari USA. Tutti questi dati sono statisticamente significativi, mentre la riduzione osservata nel numero di episodi di ipoglicemia severa, comportanti il ricovero ospedaliero, non è stata riscontrata significativa dal p.v. statistico (ovvero può dipendere dal caso).

L'analisi riguarda solo centri rimborsati da assicurazioni private, che usano più insulina dei sistemi sanitari pubblici, e non ha preso in esame gli episodi di ipoglicemia minore (senza ricovero). Non è una analisi economica completa, ad esempio non sono stati considerati i costi dei dispositivi per la somministrazione dell'insulina. Infine, l'affidabilità dell'archivio amministrativo sanitario consultato non è stata documentata con ricerche pubblicate e sottoposte a revisione tra pari, per cui la validità, l'accuratezza e la completezza dei dati potrebbero essere (teoricamente) insufficienti. Peraltro il grande numero di casi analizzati e la

natura dell'archivio, indispensabile per i rimborsi finanziari, rende credibili queste informazioni provenienti dalla pratica clinica.

Il mancato beneficio, e l'osservazione di qualche maggior rischio per la salute complessiva della popolazione trattata, dell'insulina umana o degli analoghi sintetici come terapia aggiuntiva per pazienti non sufficientemente controllati con sola metformina sono stati riscontrati tramite una analisi retrospettiva di dati sanitari amministrativi negli archivi della Veteran Health Administration (ex militari e loro famiglie), di Medicare e altri servizi sanitari federali in USA². Per i pazienti in trattamento con metformina dal 2001 al 2008 che hanno aggiunto almeno un antidiabetico (orale o insulina) è stato calcolato il rischio di un esito composito (infarto del miocardio, ospedalizzazione per ictus, mortalità per qualsiasi causa). Il confronto tra il relativo minor numero di pazienti in trattamento con insulina e il maggior numero di pazienti in trattamento con sulfaniluree è stato reso più robusto applicando tecniche apposite (propensity score matching), ed è stata misurata la quota di effetto attribuibile alle variabili che contano per questi pazienti: demografia, terapie concomitanti, colesterolemia, emoglobina HbA1c, ipertensione, BMI, comorbidità.

Nel momento in cui veniva deciso di intensificare la terapia, i pazienti avevano ricevuto metformina per una mediana di 14 mesi circa e avevano raggiunto un livello di HbA1c di 8,1%. Nel periodo di follow up mediano, anche esso di 14 mesi, sono stati osservati un numero di esiti primari maggiore nei pazienti "intensificati" con insulina oppure con sulfaniluree (42,7 eventi per 1.000 pazienti-anno verso 32,8, ma non statisticamente significativo: $P=0,009$), un numero di infarti, di ictus e di altri esiti secondari analogo, senza differenze statistiche, mentre è stato osservato uno statisticamente (e clinicamente) significativo maggior numero di morti per tutte le cause maggiore nei trattati con insulina (33,7 eventi per 1.000 anni-persona verso 22,7, $P=0,001$).

Anche questo studio, condotto su pazienti ed in un contesto di rimborso (totalmente pubblico, in questo caso) diverso rispetto al precedente, è stato riscontrato il fenomeno di un aumento relativo dell'uso di insulina nel periodo in esame. Il modesto aumento di rischio osservato nei pazienti trattati con insulina umana o con analoghi sintetici è coerente con i riscontri di almeno due grandi studi clinici controllati (ACCORD 2010 e ORIGIN 2012) e di due grandi studi osservazionali (uno canadese del 2010 e uno inglese del 2013), questi ultimi peraltro gravati dalla impossibilità di controllare alcune variabili confondenti che potrebbero (in teoria) spiegare quanto riscontrato.

In sintesi, l'analisi su questi dati dei Veteran e di questi altri RCT e studi osservazionali, conclude che non si trovano vantaggi nell'uso di insulina, piuttosto che di sulfaniluree, riguardo alla riduzione del rischio cardiovascolare, mentre si osservano casi di aumento del rischio, di aumento di peso e di frequenza di episodi ipoglicemici.

Quello che l'analisi dei Veteran aggiunge, pur con qualche limite, peraltro compensato dal gran numero di pazienti osservati, è che nei pazienti per cui è stato preferito utilizzare sulfaniluree questo incremento di rischio non si osserva.

IN SOSTANZA

Probabilmente l'opzione preferibile, dati alla mano, per quei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 i quali non riescono a raggiungere un buon controllo glicemico con sole dieta e metformina, dovrebbe essere l'impiego di una sulfanilurea. L'uso di insulina umana o di analoghi sintetici dell'insulina dovrebbe essere considerato un trattamento di terza scelta, nei pazienti non sufficientemente responsivi e/o non tolleranti o controindicati alla sulfanilurea.

Giugno 2014 - ASL della Provincia di Pavia in collaborazione con D.G. Salute Regione Lombardia

¹ Lipska KJ et al: Use and Out-of-Pocket Costs of Insulin for Type 2 Diabetes Mellitus from 2000 through 2010 (letter). JAMA,311(22):2331-3.

² Rournie 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;311(22):2288-96.