

METFORMINA vs SULFANILUREA NEI DIABETICI CON IRC: EVENTI CV MAGGIORI

È stato ampiamente dimostrato l'ottimo profilo di efficacia e sicurezza della metformina, posta da tutte le linee guida tra i farmaci di prima linea nella cura farmacologica del diabete mellito (DM) tipo 2 (1). Anche il rischio di acidosi lattica è stato ridimensionato, risultando un evento molto raro ed evitabile, se si rispettano le indicazioni per la corretta somministrazione. In particolare, dopo la revisione effettuata da FDA ed EMA, l'insufficienza renale cronica (IRC) non rappresenta più una contro-indicazione assoluta alla prescrizione della metformina, se non per valori di filtrato glomerulare (GFR) < 30 mL/min (2).

Al contrario, è stato fortemente ridimensionato il profilo di sicurezza delle sulfaniluree, sia per quanto riguarda il rischio di ipoglicemie, potenziato in presenza di IRC per le molecole a prevalente escrezione renale (glibenclamide, glimepiride), sia per quanto riguarda la protezione cardio-vascolare (CV) (3). Infatti, la valutazione del profilo di efficacia dei farmaci per il DM non si basa solo sull'effetto puramente ipoglicemizzante, ma anche sul profilo di sicurezza/protezione rispetto alle complicanze croniche, indipendente dalla riduzione della glicemia. Ciò è particolarmente vero per le complicanze CV, che riconoscono altri meccanismi causali oltre all'iperglicemia. Inoltre, è stato osservato che nei pazienti con DM2 la riduzione del GFR rappresenta un fattore predittivo per eventi CV, indipendente dalla presenza o meno di albuminuria (4). Appare, pertanto, fondamentale stabilire se l'intervento farmacologico ipoglicemizzante possa influire sulla comparsa di eventi CV nei soggetti diabetici, in particolare con IRC, che presentano un profilo di rischio particolarmente elevato.

Gli studi relativi all'effetto protettivo CV della metformina rispetto alla sulfanilurea nei pazienti diabetici con IRC sono scarsi, a causa della storica contro-indicazione all'uso di metformina in presenza di IRC.

Nel 2013 erano stati pubblicati i risultati dello studio multi-centrico trasversale osservazionale RIACE, su 15.773 pazienti con DM2 e IRC seguiti in 19 centri di diabetologia italiani, in cui emergeva una minor prevalenza di eventi CV con metformina rispetto alla sulfanilurea (5).

Recentemente, un gruppo di medici statunitensi, appartenenti a varie istituzioni sanitarie, ha condotto uno **studio di coorte retrospettivo** su una vasta popolazione di soggetti diabetici seguiti dal 2001 al 2016 dalla *National Veterans Health Administration*, integrando i dati provenienti da diversi *database* sanitari (*Medicare*, *Medicaid* e *National Death Index*). Sono stati inclusi **soggetti con DM2 e IRC di grado lieve/moderato** (GFR < 60 mL/min), che avevano continuato l'iniziale mono-terapia con metformina o sulfanilurea anche dopo la comparsa della riduzione del GFR. L'**obiettivo** principale era valutare l'associazione tra la terapia diabetologica (metformina vs sulfanilurea) e gli eventi CV maggiori (MACE): ospedalizzazione per IMA, *ictus* emorragico o ischemico, TIA, morte per causa CV (6). Il monitoraggio del singolo paziente iniziava con la comparsa della riduzione del GFR e durava fino a comparsa di un MACE, modifica della terapia ipoglicemizzante, perdita al *follow-up*, morte per altre cause o termine dello studio. Questo studio *real-world* risulta equiparabile a uno studio randomizzato controllato (RCT), in quanto è stato utilizzato il *propensity score*, metodologia statistica che permette di rendere confrontabili gruppi di popolazioni con caratteri non omogenei, simulando l'assegnazione causale tipica degli studi randomizzati, e individuare rapporti causa-effetto tra MACE e terapie, superando le possibili distorsioni da parte di altri fattori interferenti.

Al momento dell'arruolamento, sono stati considerati **24.679 pazienti in metformina e 24.799 pazienti in sulfanilurea**, con un'età mediana di circa 70 anni, 98% uomini, 82% di etnia caucasica, con IRC di grado lieve e in buon compenso glico-metabolico (HbA1c mediana 6.6%).

Durante il **follow-up (mediano di anni 1.0 per metformina e 1.2 per sulfanilurea)**, i MACE sono stati 23.0/1000 persone/anno nei trattati con metformina contro i 29.2/1000 persone/anno del gruppo trattato con sulfanilurea, con un **HR aggiustato di 0.8 (IC95% 0.75-0.86) per il gruppo in metformina** rispetto a quello in sulfanilurea. Il confronto tra le due coorti ha dimostrato una maggiore probabilità di MACE progressivamente crescente negli anni nei pazienti in terapia con sulfanilurea rispetto a quelli trattati con metformina; il vantaggio della metformina si è mantenuto anche nei sotto-gruppi di pazienti con gradi avanzati di IRC, fino a valori di GFR < 30 mL/min.



Marianna Galetta (mgaletta@icloud.com)

UOC di Diabetologia & Malattie del Ricambio, Ambulatorio di Endocrinologia, Area Vasta 5 - San Benedetto del Tronto (AP)

Commento

Grazie alla metodologia utilizzata in questo studio, è stato possibile studiare in una vasta popolazione di diabetici con IRC l'effetto CV della terapia ipoglicemizzante nell'ambito della reale pratica clinica, con la significatività statistica di un RCT. Pur considerando i limiti presenti e dichiarati dagli stessi autori (tra cui l'età media avanzata dei soggetti studiati, prevalentemente uomini e la non sicura esclusione di tutti i fattori confondenti), lo studio conferma i dati precedenti, forse meno forti nell'evidenza scientifica, riguardo a sicurezza e protezione CV della metformina rispetto alla sulfanilurea, anche in presenza di insufficienza renale.

In **conclusione**, viene rafforzato l'atteggiamento clinico corrente di continuare la metformina fino a gradi più avanzati di riduzione del GFR, se pur a dosaggi minori e con le dovute precauzioni.

Bibliografia

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
2. EMA. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function Recommendations for patients with kidney impairment updated in product information. [14 October 2016](#).
3. Roumie CL, et al. Comparative effectiveness of sulfanilureas and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Int Med* [2012, 157: 601-10](#).
4. Solini A, et al. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diabetes Care* [2012, 35: 143-9](#).
5. Solini A, et al. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc* [2013, 61: 1253-61](#).
6. Roumie CL, et al. Association of treatment with metformin vs sulfonylurea with major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and reduced kidney function. *JAMA* [2019, 322: 1167-77](#).