

MORTALITÀ ED ALTRI ESITI NEGATIVI NEL DM2 TRATTATO CON INSULINA RISPETTO AGLI ALTRI TRATTAMENTI IPOGLICEMIZZANTI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Le attuali linee guida del diabete mellito tipo 2 (DM2) raccomandano la monoterapia con metformina dopo fallimento di dieta ed esercizio fisico. Se i livelli di glicemia sono difficilmente controllabili in monoterapia con metformina, si consiglia di aggiungere una sulfonilurea o, nel caso di controindicazione, un inibitore del dipeptidil peptidasi-4 o un tiazolidinedione. Dopo questa seconda tappa, le linee guida diventano più complesse. L'uso dell'insulina esogena è cresciuto notevolmente negli ultimi anni, in conseguenza dei risultati dello UKPDS e della disponibilità di analoghi dell'insulina. La precoce insulinizzazione è stata di recente raccomandata dalle linee guida dell'ADA e dell'EASD. Tuttavia i ricercatori hanno riportato un aumento della mortalità del 50% nei pazienti trattati con insulina rispetto a quelli gestiti con una combinazione di metformina più sulfonilurea. Altri studi osservazionali su larga scala hanno riportato un aumento di 2.5 volte di eventi cardiaci in soggetti trattati con insulina rispetto ai pazienti trattati con altre terapie. I potenziali meccanismi che possono spiegare il rapporto tra l'insulina esogena e gli eventi avversi vascolari comprendono l'aritmia cardiaca che porta alla morte improvvisa come conseguenza di ipoglicemia, l'infiammazione e le alterazioni dei meccanismi della coagulazione. Contemporaneamente è sotto attenta osservazione il legame tra terapia insulinica e cancro. Pertanto di recente è stata messa in discussione la sicurezza dell'insulina nel trattamento del DM2.

Uno studio di coorte retrospettivo del Regno Unito condotto su circa 85.000 pazienti studiati dal 2000 al 2010 ha valutato il rischio di eventi avversi nei pazienti con DM2 trattati con uno di 5 regimi di riduzione del glucosio:

1. monoterapia con metformina
2. monoterapia con sulfonilurea
3. monoterapia con insulina
4. terapia di combinazione metformina e sulfonilurea
5. terapia di combinazione insulina più metformina.

Le principali misure di *outcome* esaminate sono state:

- a. primo evento cardiaco avverso maggiore
- b. cancro
- c. mortalità.

In seconda analisi venivano prese in considerazione le complicanze microvascolari.

Dai risultati è emerso che, rispetto ai pazienti trattati con metformina in monoterapia, quelli con insulina in monoterapia erano più esposti a:

- infarto del miocardio (HR 1.954, IC95% 1.479-2.583)
- eventi avversi cardiaci maggiori (HR 1.736, IC95% 1.441-2.092)
- ictus (HR 1.432, IC95% 1.159-1.771)
- complicanze renali (HR 3.504, IC95% 2.718-4.518)
- neuropatia (HR 2.146, IC95% 1.832-2.514)
- complicanze oculari (HR 1.171, IC95% 1.057-1.298)
- cancro (HR 1.437, IC95% 1.234-1.674)
- mortalità per tutte le cause (HR 2.197, IC95% 1.983-2.434).

Anche le sulfoniluree in monoterapia provocano un aumento del rischio di mortalità, rischio che si riduce se sono utilizzate in associazione con metformina.

Ci sono molteplici **meccanismi potenziali** che potrebbero spiegare gli effetti negativi dell'insulina. L'insulina è un fattore di crescita noto per provocare aterogenicità e per gli effetti mitogeni; pertanto, può fornire un vantaggio adattativo per foci maligni e potenziare lo sviluppo di malattia vascolare aterosclerotica. Anche l'iperinsulinemia endogena è stata collegata ad aumento del cancro in persone senza diabete. Una spiegazione plausibile per l'aumento del rischio di eventi microvascolari è l'effetto emodinamico dell'insulina stessa. L'insulina è nota per indurre vasodilatazione, per cui si pensa che l'esposizione del microcircolo a maggiore pulsatilità possa causare un irreversibile danno meccanico, che comporterebbe conseguenze retiniche e renali. Inoltre, l'esposizione eccessiva all'insulina può determinare eccessiva produzione di ossido nitrico, con conseguente stress ossidativo.

Anche se questi dati possono sollevare interrogativi circa l'uso di insulina nelle persone con DM2, i dati raccolti negli studi clinici come ACCORD hanno dimostrato che non c'è alcun segnale specifico di sicurezza sfavorevole nei confronti della terapia insulinica. L'insulina esogena è la terapia ipoglicemizzante più consolidata e può essere salva-vita per i pazienti che necessitano assolutamente di una terapia insulinica di sostituzione, come ad esempio quelli con DM1. Tuttavia vi è una chiara necessità di rivedere il modo in cui viene usata l'insulina esogena nelle persone con DM2 e di stabilire in dettaglio il profilo di rischio-beneficio nelle diverse fasi della storia naturale della malattia e nei sottogruppi fenotipicamente diversi.

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](#).