

## Esiti clinici e costi sanitari nei pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con metformina

Degli Esposti L, Saragoni S, Degli Esposti E, Buda S  
*Clinical outcomes and health care costs evaluation of sulfonamides and thiazolidinediones compared with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of uncontrolled diabetes*

Value in health 2013; 16: A433

Questo studio si è proposto di mettere a confronto pazienti non controllati dalla terapia con metformina e successivamente trattati associando sulfonamidi (928 pazienti, pari al 69,2% della coorte valutata) o tiazolidinoni (330 pazienti, pari al 24,6%) o sitagliptin (83 pazienti, pari al 6,2%).

Integrando database amministrativi (farmaceutico territoriale, farmaceutico in erogazione diretta, nosologica ospedaliera, specialistica ambulatoriale) e clinici (laboratorio analisi), è stato costruito un database cronologico individuale al fine di caratterizzare i pazienti (età, genere, pregressi eventi cardiovascolari e/o motivi correlati direttamente alla malattia diabetica, concomitanti terapie con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti, antin-

fiammatori e farmaci per le vie ostruttive delle vie respiratorie) e di definire, in un follow-up di 18 mesi successivi all'instaurazione di una terapia ipoglicemizzante di associazione, l'aderenza al trattamento farmacologico e gli esiti clinici.

### ADERENZA AL TRATTAMENTO E ESITI CLINICI

Sono stati definiti aderenti i pazienti con un 'medication possession ratio' (ossia la proporzione di giorni nel periodo in valutazione in cui i pazienti hanno assunto il farmaco)  $\geq 80\%$ . Gli esiti valutati sono stati la variazione dei livelli di emoglobina glicata, il ricorso a prestazioni ambulatoriali specialistiche e/o laboratoristiche-strumentali e a ospedalizzazioni per motivi direttamente correlati alla malattia diabetica e/o per motivi cardiovascolari. I costi sono stati determinati come prezzo di acquisto per i trattamenti farmacologici e come tariffa per le prestazioni ambulatoriali e le ospedalizzazioni. I pazienti trattati con sitagliptin, a confronto con i pazienti trattati con sulfonamidi e tiazolidinoni, erano più giovani (età media 56,2 anni versus 66,1 anni e 63,2 anni, rispettivamente), avevano una minore prevalenza di precedenti eventi cardiovascolari e/o motivi correlati direttamente alla malattia diabetica (4,8% versus 15,2% e 10,9%, rispettivamente) e avevano usato più classi di antidiabetici orali (1,6 versus 1,2 e 1,3, rispettivamente).

### Costi medi annuali (espressi in euro) per anno di osservazione

Costi	Pazienti in trattamento con metformina associata con		
	sitagliptin	sulfonamidi	tiazolidinedioni
Farmaci	765,62	186,43	449,78
Prestazioni ambulatoriali	138,05	147,96	129,12
Ricoveri ospedalieri	68,43	372,22	328,64
Totale	972,27	706,62	907,55

### Aderenza al trattamento nel periodo di osservazione

Aderenza	Pazienti in trattamento con metformina associata con		
	sitagliptin	sulfonamidi	tiazolidinedioni
<40%	6,0	10,0	9,0
40-79%	14,5	36,2	28,2
>80%	79,5	53,9	62,8

Il trattamento farmacologico ha portato ad una significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicata nelle tre modalità di terapia di associazione alla metformina valutate (da  $8,2\% \pm 1,3\%$  a  $7,5\% \pm 0,9\%$  nei pazienti trattati con sitagliptin, da  $8,1\% \pm 1,6\%$  a  $7,5\% \pm 1,2\%$  nei pazienti trattati con sulfonamidi, e da  $8,0\% \pm 1,3\%$  a  $7,3\% \pm 1,0\%$  nei pazienti trattati con tiazolidioni).

I pazienti trattati con sitagliptin hanno evidenziato livelli di aderenza uguali o superiori all'80% significativamente maggiori rispetto ai pazienti trattati con gli altri farmaci e hanno mostrato nei 18 mesi di osservazione un rischio di comparsa di evento combinato (ricoveri per motivi cardiovascolari e/o motivi correlati direttamente alla malattia diabetica) inferiore rispetto ai pazienti trattati con sulfonamidi e tiazolidioni (1,64 eventi per anno-persona vs 10,42 e 7,16 eventi per anno-persona, rispettivamente). Un profilo simile è stato osservato anche considerando separatamente i ricoveri per motivi cardiovascolari (1,64 eventi per anno-persona nei pazienti trattati con sitagliptin versus 6,41 eventi per anno-persona nei pazienti trattati con sulfonamidi e 5,54 nei pazienti trattati con tiazolidioni).

## COSTI SANITARI

Il costo annuale di utilizzo di risorse inerenti alla patologia diabetica nel primo anno di osservazione è stato di € 972,27 nel gruppo sitagliptin; € 706,62 nel gruppo sulfonamidi e di € 907,55 nel gruppo tiazolidioni. Dopo aver aggiustato per i fattori confondenti, il modello lineare generalizzato ha evidenziato che, rispetto al costo medio del gruppo sitagliptin, i costi medi degli altri due gruppi non sono risultati significativamente inferiori. Va segnalato che il costo medio calcolato non include i costi dei dispositivi medici per il controllo della glicemia. Il costo annuale del trattamento farmacologico con sitagliptin è risultato superiore a quello con sulfonamidi o tiazolidioni, mentre la riduzione di ospedalizzazioni osservata implica minori costi per ricoveri ospedalieri.

## CONCLUSIONI

In conclusione, nei pazienti con diabete tipo 2 trattati con metformina e non adeguatamente controllati dalla terapia in atto, l'associazione con sitagliptin, sulfonamidi o tiazolidioni riduce in modo significativo e simile i livelli di emoglobina glicata. Il sitagliptin, rispetto alle altre due modalità di trattamento, sembra ridurre l'incidenza di ricoveri ospedalieri sia legati alla gestione della malattia diabetica sia dovuti alla comparsa di complicanze cardiovascolari. In termini di costi, anche se il periodo di valutazione è stato di un solo anno, abbiamo osservato un'entità di costi diretti, a carico quindi del sistema sanitario nazionale, non significativamente differente nei tre gruppi. ■ ML

## I rischi dell'ipoglicemia notturna

*Chow E, Bernjak A, Williams S et al*

*Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk*

*Diabetes 2014; 63 (5): 1738-47*

Trial recenti sul controllo intensivo della glicemia suggeriscono una possibile associazione tra ipoglicemia e aumento della mortalità cardiovascolare nei soggetti con diabete di tipo 2. Alcuni ricercatori del Dipartimento di Scienze Cardiovascolari dell'Università di Sheffield (UK), coordinati da Simon Heller, hanno quindi condotto uno studio per valutare il rischio di aritmie durante le crisi ipoglicemiche in un gruppo di 25 pazienti con una storia precedente di malattia cardiovascolare o con uno o due fattori di rischio per patologie cardiovascolari. I soggetti erano affetti da diabete di tipo 2 trattato con terapia insulinica e sono stati monitorati consecutivamente per 5 giorni al fine di rilevare in modo costante i livelli di glucosio e l'attività cardiaca.

I dati acquisiti hanno permesso di rilevare che i pazienti hanno trascorso 1258 ore di tempo con livelli glicemici normali, 65 ore con livelli iperglicemici e 134 ore con livelli ipoglicemici (glicemia  $<63$  mg/dl). In tutti questi casi, il rischio di bradicardia è stato più alto e gli episodi di aritmia più frequenti durante le crisi ipoglicemiche notturne. Gli stessi episodi di bradicardia non sono mai stati registrati durante il giorno.

Quello che ha sorpreso i ricercatori è stato anche scoprire che le persone arruolate nello studio avevano bassi livelli di glicemia per circa il 10% del tempo, nonostante la condizione di ipoglicemia non venga in genere considerata significativa nelle persone con diabete di tipo 2. Il fatto poi che gli episodi ipoglicemici avvengano di notte aggrava la situazione perché l'intera risposta del sistema nervoso simpatico è relativamente attenuata e le persone sono meno propense ad ascoltare i normali sintomi premonitori dell'ipoglicemia. ■ ML

