

Resistenza all'uso degli ipoglicemizzanti orali nel trattamento del diabete tipo 2: uno studio multicentrico



Gianluca Falcitelli ⁽¹⁾, Giuseppe Armentano ⁽²⁾, Corrado Pugliesi ⁽³⁾, Patrizio Tatti ⁽⁴⁾, Antonio Cimino ⁽⁵⁾

ABSTRACT

Type 2 diabetes is an important social and health care system variable due to its large diffusion, frequency of clinical complications and its health care costs. The studied population is relative to 4 Italian centers distributed all over the country (Brescia, Roma, Rossano Calabro and Avola). This work has the aim to describe the Italian type 2 population according to treatment choice ruled by diabetes stage, glycemia control and HbA1c concentration. The analysis presents a description of the therapeutic changes during the year of observation too, giving a complete picture of patients distribution and their treatment path through diabetes evolution in Italy.

Keywords: type 2 diabetes, oral anti-diabetics, insulin, epidemiology, HbA1c
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(2): 125-134

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una patologia cronica con alti tassi di diffusione in tutto il mondo: in Italia la sua prevalenza è stimata attorno al 3-4% della popolazione generale [1,2]. Questa malattia è distinta clinicamente in Tipo 1 e Tipo 2.

Il diabete di Tipo 1 (che rappresenta tra l'8 e il 10% dei casi di diabete) è una forma prevalentemente infantile-giovanile che richiede un trattamento insulinico sostitutivo sin dall'inizio, in quanto il pancreas non è in grado di produrre insulina endogena. La prevalenza del diabete di Tipo 1 in Italia è stimata tra lo 0,4 e l'1 per mille della popolazione [3], dato questo che dimostra come la quasi totalità della prevalenza del diabete mellito sia rappresentata dal diabete di Tipo 2.

Il diabete di Tipo 2, che costituisce, quindi, oltre il 90% dei casi, è caratteristico dell'età adulta-senile. È caratterizzato da una secrezione insulinica inadeguata al fabbisogno dell'organismo, accompagnata da una resistenza dei tessuti corporei all'azione dell'insulina ancora prodotta dal pancreas. È spesso controllabile per anni con dieta, esercizio fisico e/o assunzione di ipoglicemizzanti orali, mentre il trattamento insulinico si rende di solito necessario dopo un certo numero di anni di malattia.

All'inizio della sua storia naturale, il diabete di Tipo 2 è spesso asintomatico, e non di rado viene diagnosticato solo in occasione di ricoveri per complicanze già in atto. Si stima che da un terzo a metà dei casi di diabete di Tipo

2 già insorto non sia diagnosticato in quanto asintomatico [2]. Di conseguenza, le stime esistenti sulla prevalenza del diabete di Tipo 2 si riferiscono alla malattia nota.

In Italia la prevalenza della malattia nota si aggira intorno al 3%, con valori più alti all'aumentare dell'età; nelle persone con più di 65 anni, la prevalenza del diabete noto di Tipo 2 è circa il 12% [1-3]. Pertanto si può stimare che in Italia i pazienti affetti da diabete di Tipo 2 siano indicativamente 1.700.000.

È noto, inoltre, che il diabete di Tipo 2, in quanto malattia cronico-degenerativa legata al sovrappeso corporeo e all'inattività fisica, è caratterizzata dalla progressiva insorgenza di complicanze, tutte ad elevato costo: cecità, insufficienza renale, amputazione degli arti, complicazioni della gravidanza, infezioni polmonari. Si calcola che ogni anno in Italia ci siano più di 70.000 ricoveri per diabete, principalmente causati da complicanze quali ictus cerebrale e infarto del miocardio, retinopatia diabetica, insufficienza renale e amputazioni degli arti inferiori [1]. Le complicanze del diabete, oltre a causare un decadimento significativo della qualità di vita dei pazienti, rappresentano anche un motivo di spesa significativo per il Sistema Sanitario Nazionale e per la società. Lo studio CODE-2 ha evidenziato come il costo medio annuale del paziente affetto da diabete tipo 2 in Italia si aggira intorno ai 3135,92 euro [8]. Il 95,5% di questi costi sono diretti, cioè dipendenti direttamente dalla condizione pato-

⁽¹⁾ Consulente statistico, via G. Barzellotti 8, Roma

⁽²⁾ Specialista in Diabetologia e Malattie del Ricambio, Direttore centro Diabetologico DEA di Rossano (CS)

⁽³⁾ Ambulatorio di Diabetologia, Avola

⁽⁴⁾ U.O.C. Aziendale, AUSL Roma H, Roma

⁽⁵⁾ Dirigente Medico, UO di Diabetologia, Spedali Civili di Brescia

logica, e rappresentano il 6,65% di tutta la spesa sanitaria italiana, pubblica e privata [8]. Il 60% dei costi diretti viene assorbito dall'assistenza ospedaliera e solo il 22% viene investito per le terapie farmacologiche [8]. In particolare gli ipoglicemizzanti orali e le insuline, insieme, coprono il 20% della spesa totale per il diabete tipo 2 [8]. Tra i costi diretti il 29% è speso per il trattamento della malattia in sé, il 39% per il trattamento delle sue complicanze e non meno del 32% viene invece dedicato alle comorbidità [8].

La distribuzione delle complicanze del diabete tipo 2 in Italia, sempre secondo lo studio CODE-2, vede l'11,6% dei pazienti affetti da complicanze cardiologiche, il 5,30% da neuropatie, l'8,60% da retinopatie etc [8]. Ad oggi, oltre ad un corretto stile di vita, solo le cure farmacologiche correttamente utilizzate sono in grado di influenzare in maniera importante il decorso della malattia diabetica e conseguentemente la domanda di assistenza in regime di ricovero.

Ne consegue l'importanza di conoscere in modo approfondito le caratteristiche farmacoeconomiche di questa importante malattia sociale e di individuare i marker più sensibili e appropriati suggestivi del tipo di trattamento più consono per ogni stadio clinico (dalla dieta a quello insulinico, attraverso l'impiego degli ipoglicemizzanti orali). Il farmaco, infatti, pur essendo la risorsa a minor impatto sui costi globali di trattamento del diabete (22%) rappresenta il presidio maggiormente in grado di influenzare l'evoluzione delle complicanze.

L'IMPIEGO DEGLI IPOGLICEMIZZANTI ORALI

Il diabete di tipo 2 è il risultato di una ridotta (ma presente) produzione pancreatica di insulina e di una ridotta sensibilità all'azione insulinica da parte dei tessuti periferici bersaglio (condizione nota come insulino-resistenza). Nel decorso naturale della malattia, la produzione di insulina endogena declina progressivamente.

La gestione di tale malattia avviene, almeno nelle fasi più precoci, attraverso la dieta e l'esercizio fisico. Con il progredire della patologia, quasi tutti i pazienti necessitano dell'aggiunta di un farmaco ipoglicemizzante orale.

Le attuali linee guida raccomandano una strategia di trattamento "a gradini" ("step-up"), iniziando con il trattamento non-farmacologico basato sulla dieta e l'esercizio fisico, aggiungendo i farmaci ipoglicemizzanti orali, dapprima in monoterapia (sulfanilurea nei pazienti normopeso e metformina nei pazienti in sovrappeso) e successivamente in combinazione in caso di mancato controllo (terapia di associazione), infine usando l'insulina nel momento in cui si assista ad un deterioramento del controllo

glicemico (fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali) [9].

Questo approccio "a gradini" è stato, però, recentemente messo in discussione in più occasioni, al punto da proporre, anche in prima battuta, l'uso di una terapia combinata con 2 farmaci, uno che favorisca la produzione di insulina e uno che favorisca la sensibilizzazione dei tessuti all'insulina, approccio che consentirebbe di raggiungere più facilmente l'obiettivo terapeutico, con dosaggi minori delle singole molecole e, quindi, con minori effetti collaterali [10].

Va, comunque, riconosciuto che la pratica di utilizzare dall'inizio più farmaci ha da tempo un'ampia (e, talvolta, criticata) diffusione nel nostro paese, grazie anche alla disponibilità di combinazioni precostituite. Essa ha certamente il vantaggio di ridurre il numero di compresse giornaliere che il paziente deve assumere, ma ha il limite di obbligare alla scelta di 2 soli principi attivi e all'impiego di dosaggi non sempre ottimali. Infatti, la personalizzazione della terapia, anche adottando una scelta combinata di farmaci, rappresenta molto spesso la chiave del successo, sia in termini di maggior efficacia che di minori effetti collaterali, e questo acquista un particolare valore nell'età senile [10].

È, inoltre, da notare che gli ipoglicemizzanti orali non rappresentano la soluzione definitiva per il trattamento del diabete giacché, studiando le caratteristiche dei pazienti diabetici di tipo 2, si osserva che esiste una fascia importante di soggetti resistenti a questa terapia, così come un'elevata prevalenza di individui trattati con combinazioni di queste molecole e anche con insulina, in associazione o meno agli ipoglicemizzanti orali.

Considerando, infine, che gli ipoglicemizzanti orali, benché di facile somministrazione e, quindi, con ridotti disagi per il paziente rispetto alla terapia insulinica, non sono privi di controindicazioni ed effetti collaterali, è di interesse valutare l'entità del fenomeno della resistenza al trattamento ipoglicemizzante orale nella popolazione di soggetti diabetici di tipo 2.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è la valutazione di prevalenza e incidenza dei pazienti diabetici di tipo 2 resistenti al trattamento con ipoglicemizzanti orali. A tale fine intendiamo per *prevalenza* i casi di malattia esistenti in un determinato istante di tempo e per *incidenza* il numero di nuovi casi di malattia che si sviluppano in un determinato e specifico intervallo di tempo [12].

CAMPIONAMENTO E METODI

Lo studio si è basato su dati del 2003-2004 relativi a pazienti diabetici di tipo 2 afferenti a

Centro	Numerosità
U.O. Diabetologia Spedali Civili Brescia	3.484
Servizio di Diabetologia Ospedale di Marino	1.344
Centro ambulatoriale "DEA" Rossano Calabro	1.286
Centro ambulatoriale di Avola (Siracusa)	439
Totale	6.553

Tabella I
Ripartizione tra i diversi centri dei pazienti arruolati nello studio

servizi di diabetologia disomogenei per natura, per ubicazione geografica e per dimensioni.

In particolare sono stati acquisiti i dati provenienti dai seguenti centri:

- Unità Operativa Diabetologica dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia;
- Servizio di Diabetologia dell'Ospedale di Marino (Roma);
- Centro ambulatoriale privato di diabetologia "DEA" di Rossano Calabro (Cosenza);
- Centro ambulatoriale privato di diabetologia di Avola (Siracusa).

È stata svolta, dapprima, un'analisi retrospettiva volta a determinare la composizione per tipo di trattamento della popolazione diabetica di tipo 2, aggiornata all'1/1/2004. Tale popolazione è stata inoltre classificata secondo la presenza o assenza di risposta al trattamento e secondo l'indice di massa corporea (BMI - Body Mass Index).

Per valutare la risposta al trattamento è stato utilizzato, come parametro di riferimento, l'emoglobina glicata HbA1c e, in particolare, sono stati considerati come rispondenti (*responders*) i pazienti con valori di HbA1c al di sotto della soglia del 7,5%.

Inoltre, la suddetta analisi è stata seguita, sempre retrospettivamente, da un follow-up (nei 12 mesi successivi) per verificare il passaggio dei pazienti da una classe all'altra di trattamento.

In particolare, lo scopo del follow-up è stato quello di evidenziare la quota dei pazienti *non-responders* al doppio trattamento orale (e a trattamenti di minor complessità, come il semplice regime dietetico e un solo ipoglicemizzante) che, nell'arco di un anno, passa a una terapia con tre ipoglicemizzanti orali o con insulina, quest'ultima in combinazione o meno con ipoglicemizzanti orali (mista).

I nuovi pazienti di tipo 2 entrati in contatto con i centri successivamente all'1/1/2004 e sino a fine osservazione (31/12/2004) sono stati altresì considerati e classificati con gli stessi criteri, al fine di valutare l'incidenza dei pazienti *non-responders* nell'arco di un anno.

Il totale dei pazienti considerati all'1/1/2004 nei centri suddetti è stato di 6.553 soggetti; la ripartizione nei diversi centri è rappresentata in Tabella I. Come si può osservare, i centri partecipanti allo studio sono risultati disomogenei, oltre che per tipologia e ubicazione geografica, anche per quanto riguarda le dimensioni.

Il campione è stato selezionato in base a "scelta ragionata".

I centri sono stati, cioè, individuati secondo i seguenti criteri:

- distribuzione in diverse regioni del territorio nazionale (Lombardia, Lazio, Calabria, Sicilia);
- disponibilità a collaborare allo studio;
- realistica raggiungibilità con le risorse e i tempi a disposizione;

Tipo di trattamento	% nel campione del presente studio	% nel campione studio DAI*
Dieta	9,3	13,5
Ipoipoglicemizzanti orali	62,1	67,2
Mista (IPO + insulina)	11,0	8,7
Insulina	17,5	10,7

Tabella II

Classificazione pazienti diabetici di tipo 2 per tipo di trattamento: confronto tra due campioni

* Lo studio DAI è uno studio multicentrico di coorte che si è posto come obiettivo lo studio delle complicanze macroangiopatiche nei pazienti con diabete di tipo 2 afferenti ai servizi di diabetologia italiani. Lo studio è stato condotto su un campione casuale rappresentativo dei pazienti visitati presso i 201 servizi partecipanti nel periodo settembre 1998-giugno 1999. I pazienti da includere nello studio sono stati scelti in maniera casuale in modo da costituire un campione rappresentativo della popolazione diabetica che si rivolge ai servizi. Complessivamente, hanno partecipato allo studio 201 servizi di diabetologia sui circa 650 attivi in Italia, e sono stati visitati e inclusi nello studio 24.094 pazienti [6,13].

Trattamento	Numero di pazienti	%
Dieta	610	9,31%
1 IPO	1.999	30,51%
2 IPO	1.909	29,13%
3 IPO	163	2,49%
Mista (IPO + Insulina)	723	11,03%
Insulina	1.149	17,53%
Totale	6.553	100,00%

Tabella III

Classificazione per trattamento all'1-1-2004 dei pazienti diabetici tipo 2 in carico ai servizi di diabetologia di Brescia, Marino, Rossano, Avola

- disponibilità di un sistema di registrazione dei dati in formati adatti alle elaborazioni previste;
- adeguata numerosità dei pazienti seguiti, sufficiente a contribuire al numero totale di casi necessari per l'indagine.

Lo studio, quindi, da un lato rappresenta una fotografia dei centri considerati nei periodi di riferimento e, dall'altro, può comunque fornire indicazioni orientative circa le proporzioni che il fenomeno può assumere su scala nazionale. Infatti, la numerosità del campione dei pazienti è comunque alta (più di 6.500), i centri sono distribuiti su tutto il territorio nazionale e sono tra loro molto diversi.

A titolo indicativo, è stato, comunque, eseguito un confronto tra il campione oggetto di studio e quello, di più di 24.000 pazienti, utilizzato nello studio multicentrico di coorte DAI [6,13]. In particolare, è stata confrontata la distribuzione dei pazienti per tipo di trattamento nei due campioni.

Come si può osservare dalla Tabella II, esistono analogie tra i due campioni, il che lascia presumere che, almeno per quanto riguarda la distribuzione per tipo di trattamento, la possibile rappresentatività del campione del presente studio non sia molto diversa da quella dello studio DAI citato.

Pertanto, in base alle caratteristiche sopracitate del campione e in base al confronto con un altro campione di uno studio qualificato di ampie dimensioni, possiamo ragionevolmente

presumere che il campione del presente lavoro sia rappresentativo della popolazione dei pazienti diabetici di tipo 2 in Italia.

In base a tale presunta rappresentatività – tipica di studi che adottano tecniche di campionamento ragionato come questo – sono state fatte proiezioni su scala nazionale mediante intervallo di confidenza, considerando una popolazione di riferimento di circa 1.700.000 soggetti diabetici di tipo 2 in Italia.

RISULTATI

Prevalenza all'inizio dello studio (1/1/2004)

Tipo di trattamento

La Tabella III mostra la distribuzione dei pazienti diabetici di tipo 2 dei centri considerati, classificati per tipo di trattamento.

Come si può osservare, la gran parte dei pazienti di tipo 2 sono in trattamento con 1 o più ipoglicemizzanti orali (62%), benché poco meno della metà di questi sia trattata con un solo principio attivo e sia minima la quota di soggetti in terapia con più di due farmaci.

Di rilievo anche la quota di pazienti sottoposti a trattamento combinato ipoglicemizzanti e insulina (11%) o esclusivamente a trattamento insulinico (17,5%).

HbA1c – Emoglobina glicata

Il parametro fondamentale per la valutazione del compenso metabolico e per la conse-

Terapia	Numero di pazienti	% sul totale dei pazienti del campione (6.553)	Proiezione sulla popolazione in Italia di diabetici di tipo 2, stimata in 1.700.000	
			%	Valori assoluti
2 IPO e HbA1c >7,5% (non-responders)	935	14,3%	-	-
3 IPO (responders e non-responders)	163	2,5%	-	-
Totale	1.098	16,8%	15,9% -17,7%	270.300 – 300.900

Tabella IV

Pazienti resistenti alla terapia con almeno due ipoglicemizzanti orali classificati per terapia

Classi di BMI	Numero di pazienti	% sul totale dei pazienti resistenti
BMI inferiore a 25	163	14,8%
BMI da 25 a 30	447	40,7%
BMI > di 30 fino a 35	317	28,9%
BMI superiore a 35	155	14,1%
BMI non disponibile	16	1,5%
Totale	1.098	100,0%

Tabella V
Pazienti resistenti (non-responders) al trattamento con almeno due ipoglicemizzanti orali, classificati per BMI

guente gestione terapeutica del diabete mellito rimane sempre la glicemia, valutata sia come tale che come emoglobina glicata (HbA1c) che ne rappresenta l'andamento medio nell'arco di circa 3 mesi.

L'emoglobina è una proteina presente nel sangue, all'interno dei globuli rossi, che tende in misura variabile a "glicarsi", cioè a legarsi alle molecole di glucosio circolanti. La percentuale di emoglobina glicata sull'emoglobina totale testimonia la quantità di glucosio che è stata presente nel sangue nei due-tre mesi precedenti, e permette di valutare l'autocontrollo glicemico messo in atto da un paziente in un certo arco di tempo.

Ai fini di valutare il controllo metabolico raggiunto e la risposta alla terapia, nel presente studio è stato adottato un valore soglia di compenso ottimale e dell'emoglobina glicata del 7,5%. In altre parole, sono stati considerati pazienti con adeguato controllo metabolico (*responders* alla terapia) quelli con valori di HbA1c inferiori o uguali al 7,5%, mentre pazienti *non-responders* (e quindi con necessità di modifica del trattamento terapeutico) quelli con valori di HbA1c superiori al 7,5%.

La Tabella IV indica i pazienti resistenti alla terapia combinata di almeno due ipoglicemizzanti orali. Sono stati considerati tali sia i pazienti trattati con due IPO e con valore HbA1c sopra la soglia di compenso glicemico considerata, sia i pazienti trattati con tre IPO, questi ultimi indipendentemente dal valore di HbA1c, assumendo che il trattamento con tre IPO sia stato prescritto perché insufficiente quello con solo due ipoglicemizzanti.

Come si può osservare, i pazienti resistenti alla terapia con almeno due IPO rappresentano il 16,8% della popolazione campionaria.

Assumendo che il campione si possa considerare rappresentativo dell'universo dei pazienti diabetici di tipo 2 in Italia, è stato calcolato un intervallo di confidenza al 95% per valutare il possibile ordine di grandezza del fenomeno su scala nazionale.

Come si vede nella tabella, il risultato dimostrerebbe che in Italia la percentuale di pazienti resistenti alla terapia con almeno due

ipoglicemizzanti orali è compresa in un intervallo oscillante tra il 15,9% e il 17,7%.

Facendo riferimento alla stima della popolazione di diabetici di tipo 2 in Italia (indicativamente 1.700.000), si può stimare con il 95% di probabilità che in Italia la numerosità di questi pazienti si aggiri tra le 270 e le 300.000 unità, sempre in base all'assunzione di rappresentatività del campione.

BMI – Body Mass Index (Indice di massa corporea)

Comunemente si considera "sovrappeso" una situazione in cui l'indice di massa corporea (Body Mass Index - BMI, che si ottiene dal rapporto tra il peso e l'altezza in metri al quadrato) è compreso tra 25 e 30 Kg/m²; si parla, invece, di "obesità" in una condizione in cui il BMI è maggiore di 30 Kg/m².

È noto che il sovrappeso è un fattore importante nella patogenesi dell'insulino-resistenza e che la riduzione ponderale rappresenta un mezzo assai efficace per il miglioramento del controllo glicometabolico. Inoltre, il sovrappeso si associa a un'umentata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, dislipidemie, ecc.), per cui il controllo del peso è di grande importanza nella prevenzione a lungo termine delle complicanze macrovascolari e microvascolari del diabete di tipo 2. Nel paziente obeso con diabete di tipo 2, quindi, la gestione clinica del diabete non può prescindere da quella dell'obesità [9].

Circa il 10 - 20% dei pazienti con diabete di tipo 2 hanno un BMI normale e possono, quindi, non avere la necessità di modificare il proprio apporto calorico. Il restante 80 - 90% dei diabetici di tipo 2 sono obesi, quindi la perdita di peso sarà uno degli obiettivi terapeutici principali.

È evidente che una situazione di sovrappeso o obesità può contribuire con grande probabilità alla mancata risposta al trattamento farmacologico nei pazienti di tipo 2.

La Tabella V considera gli stessi pazienti della Tabella IV, cioè quelli resistenti alla terapia con almeno due ipoglicemizzanti orali, classificati per indice di massa corporea (BMI).

Tabella VI

Pazienti resistenti (non-responders) al trattamento con almeno due ipoglicemizzanti orali, classificati per BMI (Si intendono i 1.098 pazienti delle Tabelle IV e V)

Classi di BMI	Numero di pazienti	% sul totale dei pazienti del campione (6.553)
BMI inferiore a 25	163	2,5%
BMI da 25 a 30	447	6,8%
BMI > di 30 fino a 35	317	4,8%
BMI superiore a 35	155	2,4%
BMI non disponibile	16	
Totale	1.098	

Quindi, tra i pazienti *non-responders* al trattamento con almeno due IPO, la stragrande maggioranza sono sovrappeso o obesi: in particolare più del 40% sono sovrappeso (BMI tra 25 e 30 Kg/m²) e quasi il 43% sono obesi (BMI > 30 Kg/m²).

Per valutare la prevalenza di questa classe di pazienti sul complesso della popolazione di pazienti diabetici di tipo 2 in Italia, ci possiamo riferire alle Tabelle VI-VII.

Come si può osservare nella Tabella VI, il 6,8% di tutti i pazienti del campione considerato rappresenta la quota dei pazienti sovrappeso non rispondenti alla terapia con due ipoglicemizzanti orali, mentre gli obesi (Tabella VII) sono il 7,2%.

Presumendo – come sopra – che il campione sia rappresentativo della popolazione dei diabetici di tipo 2 in Italia, è stato calcolato un intervallo di confidenza al 95% per proiettare le dimensioni del fenomeno a livello nazionale.

Il risultato è che in Italia la percentuale di pazienti resistenti alla terapia con almeno due ipoglicemizzanti orali e con un BMI > 30 Kg/m² può essere valutata come compresa in un intervallo oscillante tra il 6,6% e il 7,8%.

Considerando una popolazione di diabetici di tipo 2 in Italia pari a circa 1.700.000 unità, si può stimare, con il 95% di probabilità, che a livello nazionale la numerosità di questi pazienti si aggiri tra i 112 e i 132.000.

Follow-up dopo 12 mesi

Oltre al dato di prevalenza, può risultare di interesse seguire l'evoluzione nel tempo dell'approccio terapeutico utilizzato nei pazienti diabetici di tipo2.

A questo scopo è stata effettuata una rilevazione di follow-up (nei 12 mesi successivi) per verificare il passaggio dei pazienti da una classe di trattamento all'altra.

In particolare, l'obiettivo è stato quello di evidenziare la quota dei pazienti *non-responders* al doppio trattamento orale (e a trattamenti di minor complessità come la dieta e un solo ipoglicemizzante) che, in un anno, passa a terapie più "complesse", cioè al trattamento con tre ipoglicemizzanti orali oppure che necessita di aggiungere insulina alla terapia orale o, infine, che richiede di iniziare esclusivamente insulina

La Tabella VIII mostra i cambiamenti di schema terapeutico, nel corso di un anno, dei pazienti trattati con semplice regime dietetico o con uno o due ipoglicemizzanti orali, indipendentemente dalla risposta o meno al trattamento (*responders* e *non-responders*).

Circa il 9% dei pazienti in regime dietetico o con uno o due ipoglicemizzanti orali passa, nell'arco di un anno, ad uno schema terapeutico con tre ipoglicemizzanti orali o con insulina, quest'ultima in associazione o meno con la terapia orale. La proiezione su scala nazionale di questo dato è indicata nella Tabella IX.

Nel campione oggetto di studio, la percentuale dei pazienti trattati con dieta, 1 o 2 IPO che passa, in un anno, a trattamenti più complessi è il 6,3%. In base alle assunzioni di cui sopra rispetto alla rappresentatività del campione, è stato calcolato l'intervallo di confidenza al 95%.

Come illustrato nella Tabella IX, si può ritenere che in Italia la percentuale di pazienti trattati con dieta, 1 o 2 IPO che, nell'arco di 12 mesi, passa ad uno step di trattamento successivo (3 IPO, terapia mista o insulina) sia compresa in un intervallo oscillante tra il 5,7% e il 6,9%.

	Numero di pazienti	% sul totale dei pazienti del campione (6.553)	Proiezione sulla popolazione in Italia di diabetici di tipo 2, stimata in 1.700.000	
			Estremi dell'intervallo di confidenza al 95%	
			%	Valori assoluti
Obesi (BMI > 30)	472	7,2%	6,6 - 7,8	112.200 – 132.600

Tabella VII

Pazienti resistenti (non-responders) al trattamento con almeno due ipoglicemizzanti orali, obesi (bmi >30) - proiezioni su scala nazionale



1/1/2004		31/12/2004	
Terapia	Numero di pazienti (% sul totale pazienti)	Terapia	N. pazienti che hanno cambiato terapia
Pazienti in trattamento con dieta	595 (9,1%)	3 IPO	1
		Mista	13
		Insulina	16
Pazienti in trattamento con 1 ipoglicemizzante orale	1.993 (30,4%)	3 IPO	9
		Mista	57
		Insulina	31
Pazienti in trattamento con 2 ipoglicemizzanti orali	1.908 (29,1%)	3 IPO	35
		Mista	182
		Insulina	66
Totale pazienti in trattamento con dieta, 1 IPO e 2 IPO	4.496 (68,6%)	3 IPO	45
		Mista	252
		Insulina	113
Totale passaggi a 3 IPO, mista o insulina			410 (9,1% del totale pazienti in trattamento con dieta, 1 IPO e 2 IPO)

Tabella VIII

Follow-up in 12 mesi (dall'1/1/04 al 31/12/04) dei pazienti diabetici tipo 2 in carico ai servizi di diabetologia di Brescia, Marino, Rossano, Avola. Passaggio dei pazienti trattati con dieta, 1 IPO e 2 IPO a 3 IPO, terapia mista, insulina (responders e non-responders)

Considerando la stima di circa 1.700.000 diabetici di tipo 2 in Italia, si può ritenere, con il 95% di probabilità, che la numerosità di questi pazienti si aggiri nel nostro Paese all'incirca tra 97 e 117.000 unità.

C'è da sottolineare che, tra questi pazienti, vi sono sia i *responders* sia i *non-responders*. Pertanto, il cambiamento di schema terapeutico non è da attribuirsi esclusivamente alla risposta o meno al trattamento, ma anche ad altri fattori, tra cui i comportamenti prescrittivi dei medici, la tollerabilità della terapia da parte dei pazienti e, comunque, una valutazione più generale dell'efficacia del trattamento ipoglicemizzante orale.

La Tabella X mostra, invece, i cambiamenti terapeutici riferiti solamente ai pazienti con valori di emoglobina glicata superiori al valore soglia, cioè che non rispondono al trattamento (*non-responders*, con HbA1c >7,5%).

Come si vede, nel corso di 12 mesi, una quota importante (circa il 20%) dei pazienti *non-responders* trattati con dieta, 1 o 2 ipogli-

cemizzanti, passa ad un trattamento "superiore" (3 IPO, terapia mista o insulina), evidenziando il limite del trattamento ipoglicemizzante orale.

È evidente che, per i pazienti *non-responders* in semplice regime dietetico o trattati solo con un ipoglicemizzante, la scelta terapeutica di passare direttamente al trattamento associato di 3 ipoglicemizzanti orali o al trattamento insulinico non significa necessariamente la resistenza al trattamento con due ipoglicemizzanti orali. Tuttavia, si può presumere che alla base del cambiamento di terapia vi sia, anche per questi pazienti, la considerazione dei probabili limiti del trattamento con ipoglicemizzanti orali, sia in monoterapia che in associazione tra più molecole.

La Tabella XI mostra la proiezione del fenomeno sulla popolazione di riferimento dei 1.700.000 pazienti diabetici di tipo 2 stimati in Italia.

La proporzione sul totale del campione dei passaggi dei *non-responders* a trattamenti più complessi è il 4,5%. Anche in questo caso, è

	Numero di pazienti	% sul totale dei pazienti del campione (6.553)	Proiezione sulla popolazione in Italia di diabetici di tipo 2, stimata in 1.700.000	
			Estremi dell'intervallo di confidenza al 95%	
			%	Valori assoluti
Pazienti trattati con dieta, 1 o 2 IPO che passano a 3 IPO, mista o insulina in 12 mesi	410	6,3%	5,7 – 6,9	196.900 – 117.300

Tabella IX

Passaggi in un anno dei pazienti trattati con dieta, 1 IPO e 2 IPO al trattamento con 3 IPO, terapia mista, insulina - proiezioni su scala nazionale

1/1/2004		31/12/2004	
Terapia	Numero di pazienti (% sul totale pazienti)	Terapia	N. pazienti che hanno cambiato terapia
Pazienti in trattamento con dieta con HbA1c > 7,5% (<i>non-responders</i>)	51 (0,8%)	3 IPO Mista Insulina	1 6 5
Pazienti in trattamento con 1 ipoglicemizzante orale con HbA1c > 7,5% (<i>non-responders</i>)	520 (7,9%)	3 IPO Mista Insulina	6 45 20
Pazienti in trattamento con 2 ipoglicemizzanti orali con HbA1c > 7,5% (<i>non-responders</i>)	935 (14,3%)	3 IPO Mista Insulina	21 140 49
Totale pazienti non-responders in trattamento con dieta, 1 IPO e 2 IPO	1.506 (23,0%)	3 IPO Mista Insulina	28 191 74
Totale passaggi a 3 IPO, mista o insulina			293 (19,5% del totale pazienti non-responders in trattamento con dieta, 1 IPO e 2 IPO)

Tabella X

Follow-up in 12 mesi (dall'1/1/04 al 31/12/04) dei pazienti diabetici tipo 2 in carico ai servizi di diabetologia di Brescia, Marino, Rossano, Avola. Passaggio dei pazienti non responders (HbA1c > 7,5%) trattati con dieta, 1 IPO e 2 IPO a 3 IPO, terapia mista, insulina

	Numero di pazienti	% sul totale dei pazienti del campione (6.553)	Proiezione sulla popolazione in Italia di diabetici di tipo 2, stimata in 1.700.000 Estremi dell'intervallo di confidenza al 95%	
			%	Valori assoluti
Pazienti <i>non-responders</i> trattati con dieta, 1 o 2 IPO che passano a 3 IPO, terapia mista o insulina in 12 mesi	293	4,5%	4,0 – 5,0	67.967 – 85.033

Tabella XI

Passaggio dei non-responders trattati con dieta, 1 IPO e 2 IPO a 3 IPO, terapia mista, insulina - proiezioni su scala nazionale

stato calcolato l'intervallo di confidenza al 95% per ricavare indicazioni sulla dimensione del fenomeno a livello nazionale, sempre assumendo il campione rappresentativo della popolazione dei diabetici di tipo 2 in Italia.

Ne risulterebbe che in Italia la percentuale di pazienti trattati con dieta, 1 o 2 IPO *non-responders*, che passano in 12 mesi ad un trattamento superiore (3 IPO, mista o insulina), sia compresa in un intervallo oscillante tra il 4% e il 5%.

Considerando la popolazione indicativa di circa 1.700.000 diabetici di tipo 2 in Italia, si può stimare, con il 95% di probabilità - in base all'assunzione di rappresentatività del campione - che nel nostro Paese la numerosità di questi pazienti si aggiri all'incirca tra 68 e 85.000 unità.

Incidenza in un anno

Per valutare l'incidenza in un anno dei pazienti nelle diverse classi di trattamento di interesse, sono stati considerati i nuovi pazienti

di tipo 2 entrati in contatto con i centri tra il 1 Gennaio e il 31 Dicembre del 2004.

L'analisi è stata effettuata solo per i centri di Brescia, Marino e Rossano, non essendo disponibili i dati sui nuovi casi per il centro di Avola.

La Tabella XII descrive i nuovi casi per tipo di trattamento. Come si vede, più del 60% dei nuovi casi è trattato con ipoglicemizzanti orali, soli o in associazione tra di loro.

Per valutare, tra i nuovi casi, la resistenza alla terapia con due ipoglicemizzanti orali, anche per questi pazienti è stato considerato il parametro dell'emoglobina glicata HbA1c. La Tabella XIII indica la quantità di nuovi casi considerati come resistenti alla terapia con almeno due ipoglicemizzanti orali.

Anche tra i nuovi casi di pazienti diabetici di tipo 2, che si presentano nell'arco di un anno all'osservazione del medico, c'è una quota di resistenti al trattamento con almeno due ipoglicemizzanti orali (12,5%).

Trattamento	Numero di pazienti	%
Dieta	350	19,5%
1 IPO	643	35,7%
2 IPO	436	24,2%
3 IPO	7	0,4%
Mista (IPO + Insulina)	119	6,6%
Insulina	216	12,0%
Non indicata	28	1,6%
Totale	1.799	100,0%

Tabella XII

Nuovi casi nel 2004 di pazienti diabetici tipo 2 in carico ai servizi di diabetologia di Brescia, Marino, Rossano

Terapia	Numero di pazienti	% sul totale dei nuovi casi in un anno (1799)
2 IPO e HbA1c >7,5% (<i>non-responders</i>)	217	12,1%
3 IPO (<i>responders e non-responders</i>)	7	0,4%
Totale	224	12,5%

Tabella XIII

Nuovi casi in 1 anno di pazienti resistenti alla terapia con almeno due ipoglicemizzanti, classificati per terapia

CONCLUSIONI

Lo studio multicentrico, condotto su 4 centri, disomogenei tra loro per caratteristiche, ubicazione geografica e dimensioni, ha permesso di valutare l'entità del fenomeno della resistenza dei pazienti diabetici di tipo 2 al trattamento con ipoglicemizzanti orali.

Presumendo che il campione – vista la numerosità e le altre caratteristiche – possa essere considerato rappresentativo della popolazione dei pazienti diabetici di tipo 2 in Italia, è stata stimata, mediante intervallo di confidenza al 95%, l'entità della resistenza agli ipoglicemizzanti orali su scala nazionale.

Attraverso il follow-up nell'arco di 1 anno dei pazienti *non-responders* in trattamento con dieta, 1 o 2 ipoglicemizzanti orali, sono stati considerati i passaggi ad una terapia più “forte”,

cioè con tre ipoglicemizzanti orali o insulina, quest'ultima in combinazione o meno con ipoglicemizzanti orali (mista). È stato così valutato il fenomeno delle variazioni di schema terapeutico nel tempo, per i pazienti non rispondenti al trattamento ipoglicemizzante orale.

Infine, anche tra i nuovi casi di pazienti diabetici di tipo 2 che si sono presentati all'osservazione nell'arco di un anno, è stata valutata la resistenza al trattamento con almeno due ipoglicemizzanti orali.

Lo studio ha fornito indicazioni quantitative sui limiti della terapia ipoglicemizzante orale, che potranno risultare di interesse nell'ambito della creazione di nuove strategie terapeutiche sempre più efficaci per il trattamento del diabete di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Ciardullo AV, Menna A, Brunetti M, et al. Esenzioni per diabete e distribuzione dei ricoveri nei diabetici tipo 1 e tipo 2 in Emilia-Romagna. *BEN - Notiziario ISS* 2002; 15 (12)
2. Regione Emilia Romagna – Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali. Linee Guida clinico-organizzative per il management del diabete mellito. agosto 2003
3. Vespasiani G, Nicolucci A, Giorda C., *Epidemiologia del Diabete*, Ministero della Salute – area editoriale, luglio 2005
4. Alberti K, Zimmet P, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53
5. Garancini MP, Sergi A, Lazzari P, Gallus G. Epidemiology of known diabetes in Lombardy, North Italy. *Acta Diabetol* 1995; 32: 268-72
6. Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R, Gruppo studio DAI. Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai servizi di diabetologia italiani. *Ann Ist Super Sanità* 2003; 39: 165-171
7. Ministero della Salute – Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle malattie. Intesa Stato Regioni Province Autonome del 23 marzo 2005 - Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007: linee operative per la pianificazione regionale – Allegato 2: Progetto IGEA Integrazione Gestione e Assistenza al Diabete
8. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2000; 2:1-21
9. Uso dei farmaci ipoglicemizzanti orali rosiglitazone e pioglitazone (tiazolidinedioni) nella terapia del diabete mellito tipo 2 - Rapporto di technology assessment preparatorio ai lavori della Commissione Regionale del Farmaco - luglio 2003- *Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria CeVEAS (Regione Emilia Romagna)*
10. Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am J Med* 2000; 108 (suppl 6a): 15S-22S
11. Cucinotta D. I nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali: indicazioni e modalità d'uso nel soggetto anziano, su Geragogia.net, 2001
12. Colton T. *Statistica in Medicina*. Padova: Piccin Editore, 1979
13. The DAI study group. The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population. *Ann Ist Super Sanità* 2001; 37: 289-296
14. Mannucci E, Ricca V, Rotella CM. La gestione del paziente obeso diabetico. In: *Giornale Italiano di Diabetologia, L'educazione terapeutica del paziente diabetico: educazione alla terapia insulinica intensiva e qualità di vita*, Villa Erba (Como) 10-12 Novembre 1999