

Perché nel 2022 vengono ancora prescritti i farmaci secretagoghi nei diabetici di tipo 2?

Fabio Lucio **Albini**

Responsabile "Accademia di alta formazione Clinica per Medici del Territorio"
e Presidente SIIA-Lombardia

Premessa

Gli insulino-secretagoghi (sulfoniluree e glinidi) sono farmaci efficaci nel trattamento dell'iperglicemia e per diversi decenni hanno costituito un valido aiuto, in aggiunta alla Metformina, nel favorire un discreto controllo della emoglobina glicosilata (HbA1c) nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. I più utilizzati attualmente sono gliclazide e glimepiride (sulfoniluree) e repaglinide (glinidi).

Questi farmaci presentano peculiarità ancillari, legate alle singole molecole, ma hanno un comune meccanismo d'azione: riducono la glicemia stimolando la secrezione dell'insulina per esocitosi da parte delle cellule β nelle isole del Langerhans, grazie all'aumento della loro reattività allo stimolo fisiologico del glucosio.

L'effetto collaterale più frequente in corso di trattamento è la comparsa di ipoglicemia. I sintomi dell'ipoglicemia molto spesso si attenuano immediatamente con l'assunzione di carboidrati a rapido assorbimento (tranne nei pazienti in trattamento con acarbosio che blocca le disaccaridasi per la scissione del saccarosio). In molti pazienti, con il passare del tempo, la capacità di ridurre la glicemia da parte di questi farmaci orali diminuisce e si rendono necessari aumenti di posologia, con ulteriori rischi di ipoglicemie. Le ipoglicemie ripetute espongono i pazienti, particolarmente i più anziani o ad alto rischio cardiovascolare (CV), a documentati episodi di eventi CV; e questo vale anche per i farmaci più recenti come la repaglinide, che hanno ricevuto varie segnalazioni di sindrome coronarica acuta (SCA) durante il trattamento (e.g. 1).

Perché i secretagoghi non dovrebbero essere più prescritti

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito di tipo 2 – si vedano le recenti Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) del Luglio 2021 – evidenziano che: "Gli insulino-secretagoghi (sulfoniluree e repaglinide) mostrano scarsa persistenza dell'effetto sulla HbA1c nel lungo periodo. Inoltre il trattamento con tali farmaci orali si associa a maggior rischio di ipoglicemie e ad incre-

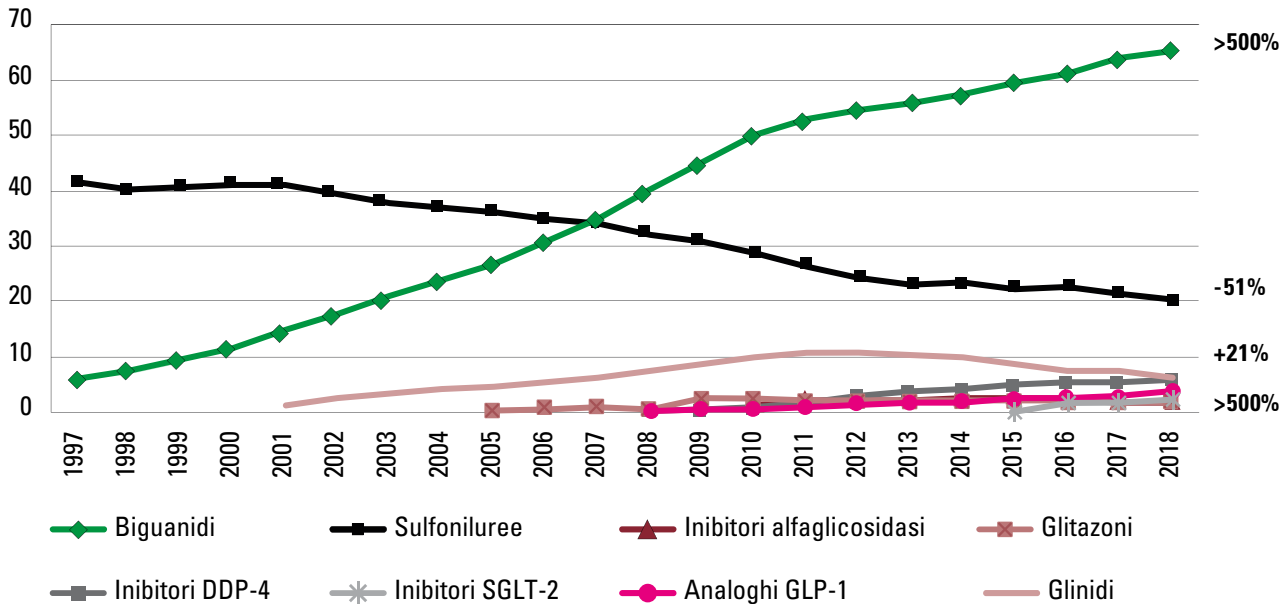
mento ponderale. Ma, soprattutto, **i secretagoghi mostrano rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori rispetto alle altre classi di antidiabetici orali e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2**, né dovrebbero più essere aggiunti alla metformina; **quando già assunti, dovrebbero essere progressivamente de-prescritti** (anche in presenza di HbA1c a target) e sostituiti con differenti classi di farmaci, meno rischiosi per la prognosi dei diabetici in trattamento" (2).

Ma il motivo principale per la de-prescrizione dei secretagoghi come farmaci da aggiungere alla metformina è che, pur essendo utili nella prevenzione delle complicanze microvascolari (al pari di tutti i farmaci attivi sul controllo glicemico), **non mostrano alcun beneficio nella riduzione degli outcome CV e nella protezione nefrologica**. Questo, contrariamente a quel che invece avviene con l'uso di due moderne classi farmacologiche, già utilizzate negli ultimi anni dagli specialisti diabetologi, e da Gennaio 2022 prescrivibili tramite la Nota 100-AIFA anche dai Medici di Medicina Generale (MMG) e da alcuni specialisti (Cardiologi, Internisti, Geriatri): ci si riferisce agli inibitori di SGLT2 (SGLT2i o gliflozine) e agli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-AR). I GLP1-AR e soprattutto le gliflozine hanno dimostrato in modo inequivocabile in diversi mega-trial randomizzati su diabetici di tipo 2 (3), oltre a un'efficacia nel controllo glicometabolico, anche significative grandi riduzioni di specifici outcome: mortalità CV globale, SCA, scompenso cardiaco, rallentamento nella progressione verso dialisi (gli ultimi due appannaggio dei soli SGLT2i)*.

Andamento temporale nella prescrizione dei secretagoghi e situazione attuale alla luce delle recenti linee guida italiane

Come si osserva nel grafico della Figura 1 (4) a partire dal 1997 si è verificato un importante e costante incremento nelle prescrizioni di metformina (più del 500% dal 1997 al 2018), accompagnato da una discesa nelle prescrizioni di sulfoniluree (-51%) in piccola parte controbilanciata dal relativo incremento delle glinidi dal 2002 al 2018. I secretagoghi sono stati "soppassati" dalla metformina solamente dopo il 2007, la quale

Andamento temporale dell'utilizzo di farmaci anti-iperglicemici non insulinici usati non in combinazione fissa e relativa spesa



Le analisi relative ai trend si riferiscono a un sottocampione di ASL con dati disponibili dal 1997 al 2018

Fig. 1

ha così assunto la prima posizione di antidiabetico orale più prescritto in loro alternativa. Il gruppo sulfoniluree+glinidi comunque continua a mantenere saldamente la posizione di 2° antidiabetico orale più prescritto, in quanto il trend prescrittivo prosegue, anche se in lentissima riduzione. I dati del rapporto Osmed 2020 (5) lo posizionano intorno al 10-12% (Tabella 1 e Figura 2). Recenti dati rivelano però (6,7) che in particolari contesti socio-sanitari e in alcune aree geografiche le percentuali di prescrizione sono ben maggiori!

Pur non essendo state considerate nel rapporto Osmed le associazioni precostituite in cui i secretagoghi sono già presenti, le sulfoniluree da sole e le glinidi rappresentano, con un consumo pari a 9,7 dosi definite die (5), la seconda categoria di antidiabetici orali di maggior utilizzo nella popolazione italiana. E questo è in disaccordo con le recenti raccomandazioni delle società scientifiche italiane (SID/AMD), che invece non prevedono il loro uso come farmaci di prima scelta in aggiunta a metformina. Considerate anche le caratteristiche della popolazione in esame (in gran parte anziani e grandi anziani, con pluripatologie e fragilità), l'impiego di sulfoniluree o repaglinide merita un'approfondita riflessione, in considerazione di un aumentato rischio di complicanze, tra cui l'ipoglicemia, gli eventi CV e le interazioni farmacologiche. Le nostre sagge linee guida italiane ricordano che "nei pazienti che non raggiungono un adeguato controllo glicemico con la sola metformina, si rende

necessaria l'aggiunta di un secondo farmaco: la scelta raccomandata è fra gliptine, gliflozine e GLP1-agonisti, in base alle caratteristiche del singolo paziente e in modo da massimizzare i vantaggi terapeutici e minimizzare i rischi e gli effetti collaterali. Nei pazienti con pregressi eventi CV o scompenso cardiaco o nefropatia, è raccomandabile l'uso di farmaci dei quali sia dimostrata l'efficacia nella prevenzione secondaria degli eventi medesimi e nella protezione verso l'evoluzione delle condizioni patologiche citate: SGLT2i e GLP1-AR".

Come prima anticipato, in un recente studio italiano del 2021 (6), analizzando le richieste amministrative di 11.300.750 residenti in Italia, si è osservato come la metformina fosse il farmaco più frequentemente prescritto inizialmente nei soggetti non trattati con insulina (~85%) mentre gli agonisti dei recettori delle sulfoniluree si sono classificati collettivamente al secondo posto (~13%). Le maggiori differenze nelle prescrizioni sono state riscontrate in base alle fasce d'età, con un aumento dell'uso dei secretagoghi nei pazienti più anziani. Questi dati documentano che le linee guida attuali sono spesso trascurate perché la prescrizione di sulfoniluree come primo agente è ancora abbastanza comune e anche l'insulina viene prescritta più del previsto, con i conseguenti rischi cumulativi di ipoglicemia.

Una survey condotta in Italia da Gennaio 2018 a Gennaio 2019 (7) su 41 centri residenziali (20 al nord e 21 al sud) ha rilevato i seguenti dati: (i) il numero di pazienti anziani con diabete

Gruppi di farmaci a maggior prescrizione nel 2020

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Antidiabetici	1.095,0	4,8	18,36	8,7	64,6	0,9
Insuline fast acting	227,4	1,0	3,81	-1,6	8,5	-0,3
Analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	198,6	0,9	3,33	40,4	2,9	25,7
Insuline combinate (long/intermediate con fast)	176,0	0,8	2,95	-0,4	6,8	1,9
Metformina da sola e in associazione	99,3	0,4	1,67	0,4	24,0	-0,9
Gliptine (inibitori della DPP-4) da sole	90,2	0,4	1,51	8,0	3,3	8,6
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione	81,2	0,4	1,36	6,7	3,2	3,2
Gliflozine associate alla metformina	50,4	0,2	0,84	21,6	1,7	21,0
Insuline associate ad analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	48,9	0,2	0,82	32,7	0,5	34,7
Gliflozine (inibitori SGLT2) da sole	48,0	0,2	0,81	24,9	1,6	22,8
Sulfaniluree da sole	30,6	0,1	0,51	-3,1	7,8	-8,1
Pioglitazone da solo e in associazione	19,4	0,1	0,33	-15,4	1,7	1,7
Repaglinide	16,0	0,1	0,27	-12,8	1,9	-13,4
Acarbosio	8,6	0,0	0,14	-7,8	0,6	-6,3
Insuline intermedie acting	0,3	0,0	0,00	-11,7	0,0	-7,0

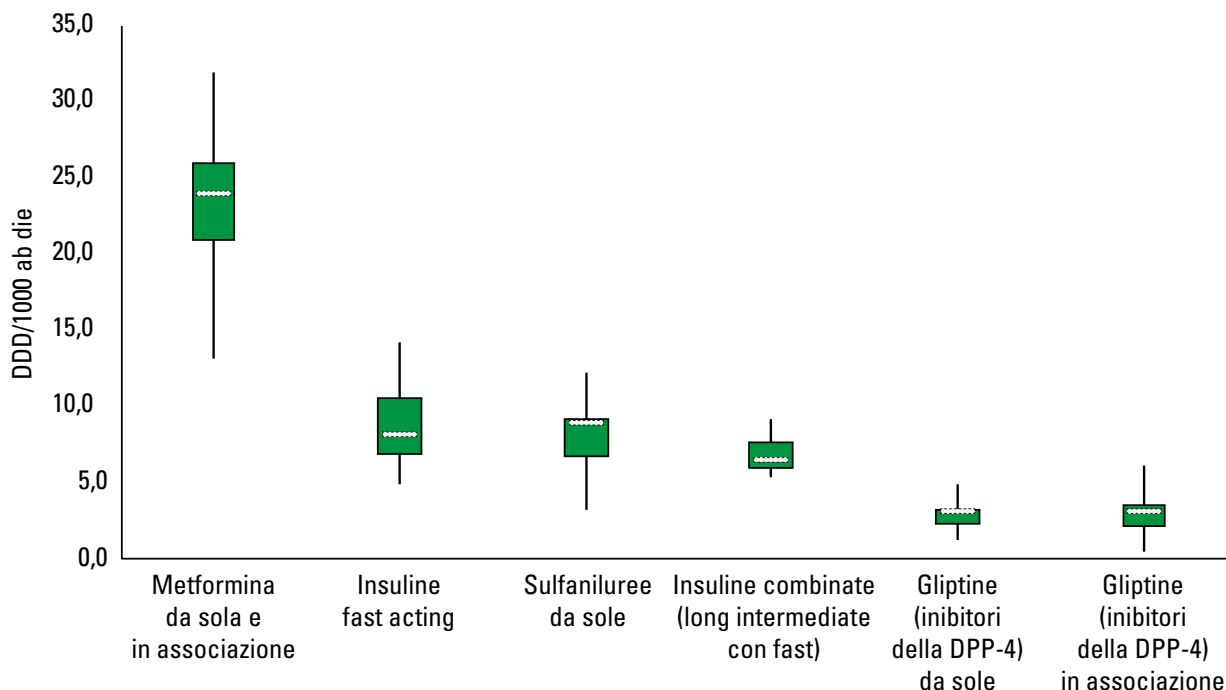
Δ % 20-19: differenza tra 2020 e 2019
 DDD: Dose Definita Die

Tab. 1

rappresenta circa il 20% dei residenti in strutture sanitarie assistenziali o in case di riposo (N=4.692, di cui 906 con diabete); (ii) il target di HbA1c ritenuto appropriato per un paziente fragile variava ampiamente da una struttura all'altra; (iii) la metformina in monoterapia era l'agente ipoglicemizzante orale più usato (64,4% dei pazienti), seguita dalle sulfoniluree (in monoterapia o in combinazione con la metformina: **30,2% dei pazienti**), mentre gli SGLT2i non erano usati per trattare i pazienti né erano mai tra le opzioni in considerazione, anche qui documentando la scarsa aderenza alle linee guida italiane. Nella letteratura internazionale permangono, è vero, posizioni

contrastanti che si traducono in linee guida diverse tra i Paesi, soprattutto a causa dei **vincoli economici** presenti in numerose nazioni; in una recente consensus europea (8) è stato condiviso che l'utilizzo di routine delle sulfoniluree come agenti di seconda linea continua a essere accettabile solo nei contesti particolari con risorse sanitarie limitate (9). Risulta chiaro però che la percentuale residua di attuali utilizzatori di sulfoniluree o glinidi (non de-prescritti per inerzia terapeutica o altro), permane esposta ai rischi correlati al loro utilizzo, oltre a non usufruire dei benefici prognostici connessi all'assunzione degli SGLT2i in Nota 100-AIFA.

Antidiabetici, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo



La linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo.

Fig. 2

Possibili motivazioni per la mancata deprescrizione dei farmaci secretagoghi

I meccanismi che sottendono la persistenza nell'utilizzo di sulfoniluree e glinidi, ancora nel 2022, sono sintetizzabili come dei classici esempi di "inerzia terapeutica", ai quali contribuiscono talvolta i pazienti, talora i MMG, ma molto spesso gli stessi Diabetologi. Vediamo quali possono essere quelli più probabilmente implicati (secondo la percezione di chi scrive):

Lato pazienti

- 1) Scarso desiderio del paziente di sostituire il vecchio farmaco con uno nuovo (inerzia) motivato da timore: «Lo conosceva già da molti anni e non gradiva sospenderlo per sostituirlo con una "novità"»;
- 2) Mancata volontà del paziente a cambiare (inerzia), motivata da sfiducia: ad esempio, un precedente tentativo di sostituzione con altro farmaco aveva prodotto rialzi glicemici nelle automisurazioni.

Lato MMG

- 1) Inerzia generica a smettere farmaci tradizionali ritenuti comunque efficaci nel controllo glicemico e di HbA1c;
- 2) Inerzia per mancata consapevolezza degli effetti collaterali (ipoglicemie e rischio di eventi CV) associata a sottovaluta-

zione dei potenziali benefici CV prodotti dall'uso dei nuovi antidiabetici (in particolare SGLT2i) utilizzabili al posto delle sulfoniluree;

- 3) Pigrizia nell'operare le periodiche e necessarie "pulizie degli armadi" (periodiche rivisitazioni migliorative delle terapie sulle schede elettroniche del gestionale).

Lato Diabetologi

È a nostro avviso un tipo di inerzia frequente e maggiormente colposa.

- 1) Anche qui, pigrizia nell'operare periodiche e necessarie "pulizie degli armadi" (periodiche rivisitazioni migliorative delle terapie sulla scheda elettronica del paziente);
- 2) Accontentarsi nel lungo periodo di valori di HbA1c superiori al target, magari a fronte dell'età avanzata del soggetto;
- 3) Scrupoli sul contribuire all'eccessivo incremento di spesa in dotta con la prescrizione dei farmaci in Nota 100-AIFA al posto degli economici ma meglio conosciuti secretagoghi;
- 4) Mancato recepimento nella pratica clinica delle linee guida e delle raccomandazioni italiane rilasciate da SID/AMD e dall'Istituto Superiore di Sanità.

È pertanto necessaria una ulteriore, estesa azione educativa da parte delle società scientifiche italiane del diabete e delle

patologie correlate (SID/AMD, Società Italiana di Cardiologia, Società Italiana Nefrologia, Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, Società Italiana di Medicina Interna) per una efficace attuazione nella pratica clinica dei nuovi contenuti delle linee guida condivise*. Tale azione è rivolta principalmente a: medici degli ambulatori territoriali di diabetologia, direttori sanitari e medici

delle residenze sanitarie assistenziali e di altre strutture per anziani, MMG*.

**Si rimanda all'articolo dello stesso Autore della rivista Beyond Glycemia n. 1 del Marzo 2022 dal titolo "Gli scenari della nota AIFA 100: nuove opportunità e sfide".*

BIBLIOGRAFIA

1. Takayama, K., Fujii, K., Yamaguchi, H., Miyoshi, Y., Uehara, Y., Nagata, S., Obata, Y., Kosugi, M., Hazama, Y., & Yasuda, T. (2021). Hypoglycemia during the Concomitant Use of Repaglinide and Clopidogrel in an Elderly Patient with Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. *Internal Medicine*, 60, 905–910. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5578-20>
2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2. (2021).
3. Palmer S.C., Tendal B., Mustafa R.A. et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573, doi: 10.1136/bmj.m4573
4. Osservatorio ARNO Diabete Osservatorio (2019) Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. www.cineca.it
5. Rapporto Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED) (2020). L'uso dei Farmaci in Italia. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
6. Bonora, E., Cataudella, S., Marchesini, G., Miccoli, R., Vaccaro, O., Fadini, G. P., Martini, N., & Rossi, E. (2021). Initial treatment of diabetes in Italy. A nationwide population-based study from the ARNO Diabetes Observatory. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(9), 2661–2668. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.06.006>
7. da Porto, A., Coracina, A., Fiore, V., Masi, S., Fontana, L., Marnini P., Felace, G., & AMD Italian Study Group "Diabetes care in older people." (2020). Quality of care to institutionalized patients with diabetes in Italy: a national survey *European Geriatric Medicine*, 11, 753–759. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00329-8>
8. Consoli, A., Czupryniak, L., Duarte, R., Jermendy, G., Kautzky-Willer, A., Mathieu, C., Melo, M., Mosenzon, O., Nobels, F., Papanas, N., Roman, G., Schnell, O., Sotiropoulos, A., Stehouwer, C.D.A., Tack, C. J., Woo, V., Fadini, G. P., & Raz, I. (2020). Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: Expert opinion from a European consensus panel. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(10), 1705–1713. <https://doi.org/10.1111/DOM.14102>
9. Mohan V., Saboo B., Khader J., Modi K.D., Jindal S., Wangnoo S.K., Amarnath S. (2022) Position of Sulfonylureas in the Current ERA: Review of National and International Guidelines. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 15: 1–8. <https://doi.org/10.1177/11795514221074663>