

LE COMBINAZIONI DI FARMACI ANTIPERTENSIVI ED IL RISCHIO DI DIABETE DI TIPO 2:

EVIDENZE DA UN'INDAGINE ITALIANA REAL-WORLD

Alina Tratsevich¹, Laura Savarè^{1,2}, Federico Rea¹, Matteo Monzio Compagnoni¹ e Giovanni Corrao¹

¹ *Centro di Healthcare Research and Pharmacoepidemiology – Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca*

² *MOX, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano*

Introduzione

Le linee guida europee per l'ipertensione raccomandano l'utilizzo di due o più farmaci antipertensivi nella maggior parte dei pazienti ipertesi [1]. Questa raccomandazione deriva da due principali evidenze: (i) grazie ad un meccanismo complementare d'azione, la combinazione di farmaci abbassa la pressione sanguigna molto più efficacemente della monoterapia [2]; (ii) l'utilizzo della terapia combinata già all'inizio del trattamento aumenta l'aderenza [3,4] e previene l'inerzia terapeutica [5], di conseguenza migliora il controllo della pressione sanguigna e riduce gli esiti cardiovascolari [5,6].

Dalle meta-analisi di trial randomizzati emerge che i farmaci antipertensivi sono associati all'insorgenza di diabete mellito di tipo 2 [11, 12]: (i) gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) riducono il rischio di diabete; (ii) i β -bloccanti ed i diuretici invece ne aumentano il rischio; (iii) i farmaci calcio antagonisti (CCB) non sembrerebbero essere significativamente associati al rischio di diabete. Tuttavia, non ci sono trial randomizzati sulle combinazioni di farmaci antipertensivi e il rischio di diabete, ma solo pochi risultati ottenuti da studi osservazionali. Per questo motivo, rimane da verificare come le diverse terapie di combinazione possano modificare il rischio di diabete.

Obiettivi

L'obiettivo principale di questo studio è valutare l'effetto di diverse combinazioni di farmaci antipertensivi sul rischio di insorgenza di diabete di tipo 2. Al fine di confrontare i risultati con quelli ricavati dalle meta-analisi dei trial randomizzati, le analisi sono state estese anche alle monoterapie.

Metodi

Sono state identificate tutte le persone residenti in Regione Lombardia, di almeno 40 anni e con almeno una prescrizione di farmaco antipertensivo nel periodo 2010-2011. La data della prima prescrizione è stata definita come data indice. Sono stati esclusi i pazienti che nei 5 anni precedenti la data indice non erano beneficiari del Servizio Sanitario Regionale, avevano altre prescrizioni di farmaci antipertensivi e avevano mostrato segni di presenza di diabete (diagnosi di diabete, esenzione per diabete e/o almeno una prescrizione di farmaco antidiabetico). I pazienti rimanenti sono stati seguiti prospetticamente dalla data indice fino al primo evento fra insorgenza di diabete (esito di interesse), decesso, trasferimento in altra Regione e fine dell'osservazione (31/12/2019).

Al fine di valutare l'esposizione alla terapia farmacologica, sono state identificate tutte le prescrizioni di farmaci antipertensivi della coorte ed è stato calcolato il periodo di copertura dividendo la quantità totale di farmaci prescritti per la dose definita giornaliera. L'esposizione è stata classificata in 5 categorie per le monoterapie, 9 categorie per le combinazioni di due farmaci e 1 categoria per tutte le altre combinazioni.

È stato utilizzato un modello a rischi proporzionali di Cox per stimare l'Hazard Ratio (HR) con un intervallo di confidenza (CI) al 95% per il rischio di diabete associato alla terapia antipertensiva adottata. L'esposizione ai farmaci antipertensivi è stata considerata come variabile tempo dipendente, in quanto la terapia può variare nel tempo. Per le monoterapie, il diuretico è stato considerato come riferimento, mentre per le combinazioni la categoria ACEI+diuretici. I modelli sono stati aggiustati per età, sesso, e Multisource Comorbidity Score [13].

Per verificare la robustezza dei risultati sono state effettuate ulteriori analisi:

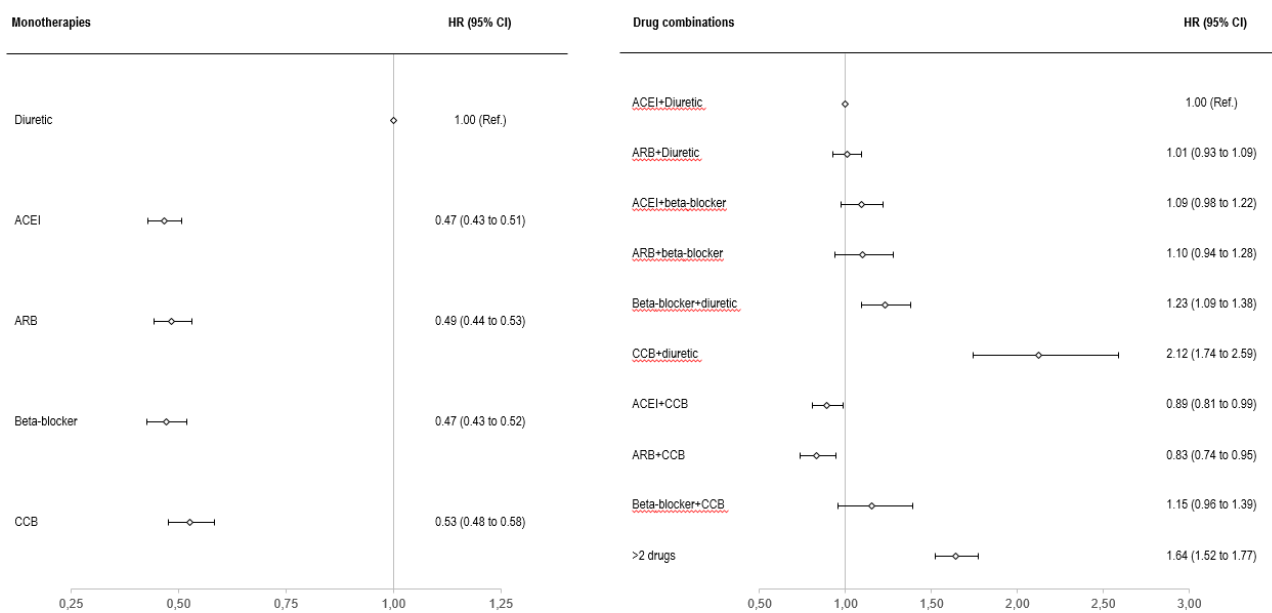
- riduzione della coorte ai soli soggetti trattati per almeno 2 anni al fine di verificare l'effetto a lungo termine della terapia;
- inserimento di un lag temporale di 6 mesi antecedente l'insorgenza dell'outcome per escludere un possibile protopathic bias [14];
- disegno case-crossover, per eliminare il confondimento non misurato costante nel tempo [15], volto a confrontare la terapia antipertensiva dei soli soggetti che hanno avuto il diabete, confrontando la terapia farmacologica nei 6 mesi (finestra a rischio) e nei 12/18 mesi precedenti l'insorgenza dell'outcome (finestra di controllo).

Risultati

Sono stati inclusi nella coorte 175,283 pazienti che hanno accumulato 1,373,578 anni-persona di osservazione (in media, 7.8 anni a paziente). Alla data indice, 3 pazienti su 5 erano under 65 e la metà erano donne. Hanno sviluppato il diabete 16,026 soggetti, con un'incidenza di 11.7 casi per 1,000 anni-persona.

Rispetto alla terapia con i diuretici, tutte le monoterapie sono risultate associate ad un minor rischio di insorgenza del diabete (Figura 1, panel di sinistra). Rispetto ai pazienti che assumono ACEI+diuretici, coloro in trattamento con ACEI+CCB o ARB+CCB risultano a minor rischio di sviluppare l'esito, mentre i pazienti che assumono β -bloccanti+diuretici, CCB+diuretici e altre combinazioni risultano a maggior rischio (Figura 1, panel di destra).

Figura 1: Associazione tra la terapia antipertensiva e l'insorgenza del diabete mellito di tipo 2.



Le prime due analisi di robustezza confermano i risultati ottenuti dall'analisi principale. Con il disegno case crossover non emergono differenze significative sul rischio di diabete per i pazienti che assumono β -bloccanti o CCB rispetto ai pazienti che assumono diuretici, mentre si conferma un aumentato rischio derivante dall'assunzione di β -bloccanti+diuretici, CCB+diuretici e le altre combinazioni rispetto agli ACEI+diuretici.

Conclusioni

Lo studio mostra che le combinazioni di farmaci antipertensivi sono associate ad un diverso rischio di insorgenza di diabete. Il rischio è inferiore per le combinazioni che contengono gli ACEI e gli ARB, mentre risulta più alto per le combinazioni CCB+diuretici e β -bloccanti+diuretici. Pertanto, l'uso di queste combinazioni nei soggetti ipertesi predisposti all'insorgenza del diabete dovrebbe essere considerato con attenzione.

Bibliografia

- [1] Williams B., Mancia G., Spiering W. et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041. Erratum in: *J Hypertens*. 2019;37:226
- [2] Law MR., Wald NJ., Morris JK. Et al., Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326:1427
- [3] Lauffenburger JC., Landon JE., Fischer MA., Effect of combination therapy on adherence among US patients initiating therapy for hypertension: a cohort study. *J Gen Intern Med* 2017; 32:619–625
- [4] Rea F., Savaré L., Franchi M., et al., Adherence to treatment by initial antihypertensive mono and combination therapies. *Am J Hypertens* 2021;34:1083-1091
- [5] Rea F, Corrao G, Merlino L, et al., Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension* 2018; 72:846–885
- [6] Gradman AH., Parise´ H., Lefebvre P., et al., Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013;61:309–318
- [7] Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3654–3661
- [8] Derington CG, King JB, Herrick JS, et al., Trends in Antihypertensive Medication Monotherapy and Combination Use Among US Adults, National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2016. *Hypertension*. 2020;75:973-981
- [9] Savaré L, Rea F, Corrao G, et al., Use of initial and subsequent antihypertensive combination treatment in the last decade: analysis of a large Italian database. *J Hypertens*. 2022;40:1768-1775
- [10] Ernst ME, Chowdhury EK, Nelson MR, et al., Antihypertensive medication use and blood pressure control among treated older adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22:1406-1414
- [11] Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, et al., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:1803-1810
- [12] Li Z, Li Y, Liu Y, et al., Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19:1348-1356
- [13] Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al., Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open*. 2017;7:e019503

[14] Arfè A, Corrao G. The lag-time approach improved drug-outcome association estimates in presence of protopathic bias. *J Clin Epidemiol.* 2016;78:101-107

[15] Delaney JA, Suissa S. The case-crossover study design in pharmacoepidemiology. *Stat Methods Med Res.* 2009;18:53–65