

Considerazioni sulla

Nota di commento congiunta

Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID) sui nuovi piani terapeutici per le incretine

Le Società scientifiche di diabetologia AMD e SID hanno emesso una nota fortemente critica in 10 punti sul nuovo schema per la prescrizione in regime di rimborsabilità delle incretine (inibitori DPP4 e agonisti recettoriali del GLP-1) (All. A).

Riteniamo che molti dei suddetti punti presentino a loro volta elementi critici. Vogliamo contribuire alla discussione sulle criticità maggiori, con osservazioni riportate di seguito ad alcuni dei punti, qui riprodotti con il numero originario di riferimento e in *Times New Roman rosso*, per distinguerli rispetto ai nostri Commenti, che fanno loro immediato seguito, in Arial nero.

1. La soglia di 7.5% di emoglobina glicata (58 mmol/mol), nella definizione del “*Fallimento terapeutico*” quale *Limitazione generale alla rimborsabilità*, è arbitraria e in contrasto con la maggior parte delle linee guida e raccomandazioni, che indicano come livello di intervento 7% (53 mmol/mol) nella maggior parte delle persone con diabete, proponendo addirittura obiettivi più ambiziosi (6.5% - 48 mmol/mol) nei giovani/adulti senza malattie concomitanti o complicanze macrovascolari.

Commenti

Si tratta del punto più importante, in grado di condizionare il dibattito successivo; dunque merita una risposta ampia. Si farà riferimento al percorso Preventivo-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (pPDTA) per il paziente affetto da diabete mellito di tipo 2, pubblicato nell'ottobre 2012 ed elaborato da un Gruppo di lavoro con medici di Sanità Pubblica dell'ASL di Milano, specialisti diabetologi per delega delle Diabetologie dell'Area milanese e medici di Medicina Generale nominati da SNAMI e FIMMG della provincia di Milano. Questo pPDTA ha raccomandato, tra l'altro, una

Revisione dei target di Hb glicata nei diabetici di tipo 2

(mettendo in discussione gli) *STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO tipo 2 - Edizione 2011 per la Medicina Generale*

Tali *Standard*, a partire da pag. 20 del documento, e poi a seguire a pag. 24, 25 (per almeno due volte), pag. 28 (per altre 6 volte), pag. 29 (altre 3 volte), **chiedono “per tutti una glicata <7% (e <6,5% in singoli pazienti)”**

Molta ricerca primaria valida rimette però in discussione il target glicemico di <7% di glicata per la maggior parte dei diabetici trattati farmacologicamente in monoterapia con metformina (o sulfoniluree) e ancor più per chi è trattato con due o più farmaci orali o - a maggior ragione – anche con insulina.

⇒ **Le prove disponibili (All. 1) consentono di affermare che nei diabetici di tipo 2:**

- al momento solo attraverso la dieta e modifiche dello stile di vita sembra sicuro puntare a target <7% di glicata
- è appropriato puntare a una glicata $\leq 7\%$ con dieta e stile di vita + metformina nei diabetici di nuova diagnosi
- per la maggior parte dei pazienti l'intensificazione della terapia con l'aggiunta di altri farmaci può essere considerata – dopo aver ottimizzato le dosi di metformina (a 2 g/die, se tollerata) in presenza di glicemie elevate, con l'obiettivo di portarle tra 7 e 7,9%. Per pazienti

con diabete di lunga durata, limitata aspettativa di vita e/o complicanze micro- o macrovascolari avanzate sono appropriati target meno stringenti

- l'uso di insulina deve essere considerato attentamente in pazienti selezionati in presenza di glicata >8%, quando altri farmaci orali siano controindicati e ulteriori correzioni dello stile di vita non siano sufficienti o applicabili
- le conoscenze in proposito sono in evoluzione, ma al momento le condotte prudenti sopra suggerite sono coerenti con il complesso delle prove e gli scostamenti dovrebbero comportare una chiara informazione degli interessati sulle incertezze in merito ai possibili benefici e sui problemi di sicurezza.

All. 1 - Target di Hb glicata

- 1) Un grande studio osservazionale (*Currie 2010*, con sponsor commerciale) ha mostrato che nel Regno Unito chi ha intensificato un trattamento passando da una monoterapia orale a una combinazione incorre in media in **maggior mortalità tendenziale se scende sotto il 7% di glicata con ≥ 2 farmaci orali**, e in **mortalità significativamente maggiore se scende sotto 7,25% circa** di glicata usando oltre al farmaco/i orale/i **anche una terapia insulinica** (i nadir delle rispettive mortalità sono in media a 7,54% in chi usa più di un farmaco orale e circa 7,8% in chi usa anche una terapia insulinica). Sotto il valore di 6,5% di glicata la mortalità è significativamente maggiore anche quando l'intensificazione della monoterapia avviene solo con farmaci orali.
- 2) Un altro studio di coorte prospettico (*Yau CK 2012*) su grandi anziani, media 80 anni, con diabete e viventi in comunità ma non autosufficienti, ha cercato di stabilire i livelli ottimali di Hb glicata per prevenire declino funzionale e morte. A due anni di follow-up i pazienti con **Hb glicata tra 8% e 9% hanno avuto un'incidenza significativamente inferiore di declino funzionale o morte** (RR 0,88) rispetto al gruppo di riferimento con Hb glicata tra 7% e 8%; e quelli con Hb glicata <7% hanno anch'essi avuto una chiara tendenza a maggior incidenza di declino funzionale e morte. Gli autori rilevano che il target $\leq 8\%$ di Hb glicata delle attuali Linee Guida della Società Americana di Geriatria per grandi anziani con aspettativa di vita limitata può essere più basso di quanto occorre.
- 3) Un altro studio osservazionale (*Schramm TK 2011*) su mortalità e rischi cardiovascolari con differenti secretagoghi paragonati con metformina nel diabete di tipo 2, mostra che, in tutti i residenti danesi che hanno iniziato una monoterapia con metformina o secretagoghi, **gli HR di mortalità totale e CV sono maggiori con glimepiride, glibenclamide, glipizide, tolbutamide rispetto a metformina**. Solo gliclazide e repaglinide non hanno avuto risultati significativamente diversi da metformina nei pazienti senza o con precedente infarto miocardico. Per quanto riguarda altri principi attivi, gli unici altri con esiti di mortalità totale complessivamente favorevoli **a breve-medio termine**, i glitazoni, sono stati o ritirati (rosiglitazone) o assoggettati a restrizioni e considerati farmaci di seconda linea (pioglitazone); per tutti gli altri (salvo acarbosio, per altro poco efficace nel controllo glicemico e mal tollerato) non si hanno ancora prove su esiti clinici rilevanti e **patient oriented in studi clinici validi post-marketing**, e la loro sicurezza a lungo termine resta da dimostrare.
- 4) Una revisione della letteratura scientifica (v. *Pillola di BPC 61-62, 2009*) documentava che non c'è RCT che mostri, in bracci con glicata effettivamente conseguita <7%, benefici nel complesso maggiori di bracci con glicata del 7% o più. Documentava inoltre che una glicata in media del 7% ha dato benefici maggiori del braccio di controllo solo in UKPDS, in pazienti di nuova diagnosi; e che i benefici sono stati ottenuti con **dieta e metformina** sia nel corso del RCT sia nella sua estensione, mentre con dieta e sulfonilurea i benefici sono emersi con chiarezza solo nell'estensione a lungo termine del follow-up post-RCT. (Si veda anche la revisione di *Turnbull FM, 2009*)
- 5) Nel novembre 2011 è stata pubblicata una delle due ultime e più complete revisioni sistematiche con metanalisi (*Boussageon R, 2011*) di 13 RCT sugli esiti di trattamenti intensivi della glicemia vs trattamenti meno intensivi (media **glicata 6,7% vs 7,5%**). Il risultato include anche gli esiti microvascolari. In sintesi **il trattamento più intensivo** ha fatto registrare:

- ♦ **mortalità totale + 4%** (+ 6% nei RCT con più alto punteggio di qualità e minor rischio di distorsione, cioè con punteggio di Jadad >3), in entrambi i casi n.s.
- ♦ **mortalità CV +11%** (ma + 58% nei RCT con più alto punteggio di qualità e minor rischio di distorsione), in entrambi i casi n.s.
- ♦ infarti non fatali -15% (significativo, ma non più se si considerano solo i RCT con più alto punteggio di qualità/minor rischio di distorsione; e se con questo criterio si considerano **tutti gli infarti insieme + 34%** n.s.)
- ♦ ictus non fatali RR 1, tutti gli ictus - 4% n.s.
- ♦ **scompenso cardiaco +17%** n.s. (ma se si considerano solo i RCT con più alto punteggio di qualità/minor rischio di distorsione diventa un significativo + 47%)
- ♦ **esiti microvascolari: differenze non significative** per retinopatia, fotocoagulazioni, deterioramento visivo o cecità, neuropatia, disfunzione renale o raddoppio di creatininemia, amputazioni, con l'unica eccezione di una significativa riduzione del 10% della microalbuminuria (ma se si considerano solo i RCT con più alto punteggio di qualità/minor rischio di distorsione anche questa differenza sparisce)
- ♦ rischio significativamente aumentato e più che doppio di **gravi ipoglicemie (RR 2,33)** (che oggi sappiamo associate a maggior declino cognitivo e demenza: *Whitmer RA et al, JAMA 2009; 301:1565*).

Ovviamente con costi estremamente più elevati per ottenere questi deludenti risultati.

- 6) Sempre nel novembre 2011 è stata pubblicata un'altra aggiornata revisione sistematica (*Hemmingsen B, 2011*) che include 14 RCT (contro i 13 della revisione di *Boussageon*), con 28.614 pazienti (mentre la revisione di *Boussageon* ne includeva di più: 34.533) di confronto tra trattamenti più o meno intensivi. Con il **trattamento più intensivo** ha fatto registrare:

- ♦ **mortalità totale +2%**, n.s.
- ♦ **mortalità CV +11%**, n.s. (ma nei RCT che descrivono i criteri diagnostici per il diabete di tipo 2 la mortalità CV risulta significativamente aumentata di un +26%)
- ♦ **infarti non fatali -15%** (significativo, ma non più se si effettua l'analisi sequenziale dei RCT)
- ♦ **esito composito microvascolare -12%** e **retinopatia -20%**, significativi (ma l'analisi sequenziale dei RCT mostra che le prove non sono ancora sufficienti per considerare tali i risultati)
- ♦ **nefropatia -17%** n.s.
- ♦ rischio significativamente aumentato e più che doppio di **gravi ipoglicemie (RR 2,39)**, con un eccesso in questo caso supportato anche dall'analisi sequenziale dei RCT.

A differenza degli autori della metanalisi di *Boussageon et al*, che dichiarano totale assenza di conflitti di interesse, gli autori di questa, pur facendo parte di Gruppi Cochrane, dichiarano conflitti di interesse non trascurabili:

"Competing interests: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare that **SSL, AV, and TA have reported equity in Novo Nordisk A/S; SSL and AV have received fees from Novo Nordisk A/S for speaking; TA is employed at Steno Diabetes Center, Gentofte, Denmark; AV and SSL were employed at Steno Diabetes Center at the time the review was written. Steno Diabetes Center is an academic institution owned by Novo Nordisk A/S. CH has been employed at Novo Nordisk after completion of the data extraction.**"

Per finire, secondo i metodologi Cochrane solo uno dei 14 RCT inclusi ha il 100% dei requisiti per essere classificato "senza rischi di distorsioni" (Tab. 4 di *Hemmingsen B, 2011*): l'UDPG del 1978, su diabetici di nuova diagnosi, con esiti per altro deludenti sugli effetti del trattamento.

- 7) Per gli effetti delle insuline sul peso, una metanalisi di 46 RCT (*Pontioli, 2011*) mostra che l'**aumento di peso per anno di terapia insulinica è in media di 4,3 kg** (3,1 vs 5,3 kg con regime basale vs regime due volte al dì; 3,6 vs 6,4 kg con regime basale vs prandiale; gli aumenti sono forti anche con insulina glargine e detemir, benché in quest'ultima leggermente minori: 2,2 kg/anno). Ciò dovrebbe far riflettere sui **rischi della raccomandazione** di: "iniziare l'insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e lo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia ... considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6

mesi, con l'**obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di glicata <7%**" (*Standard italiani Ed. 2011*).

E far riflettere sull'**assenza di prove a sostegno della raccomandazione** di:

"iniziare l'insulina quando, **nonostante una terapia massimale**, la glicata supera 7,5%" (*ibidem*)

- 8) Posto che il diabete di per sé aumenta il rischio di cancro, per le insuline vi sono molte indicazioni di un aumento ulteriore dell'insorgenza di cancro. Ad es. uno studio (*Carstensen B, 2012*) sull'intera popolazione danese per 15 anni (1995-2009) mostra per tutti i tumori combinati che, rispetto alla popolazione generale, i diabetici senza insulina hanno un tasso tumorale maggiore del 20%, ma i diabetici trattati con insulina ce l'hanno maggiore del 40%. In particolare i tassi di cancro epatico sono più che doppi e di cancro pancreatico più che tripli nei diabetici con insulina rispetto a quelli senza. Al contrario metformina ha indicazioni di azione antitumorale.
- 9) Alcune raccomandazioni (es. *Therapeutics Initiative, British Columbia 2008*) o Linee Guida (es. *VA/DoD-Veteran Administration/Department of Defense, Aron CD, 2010*) stanno recependo le nuove prove, non raccomandando singoli target, ma *range* di target: da <7%, a 7-8%, a 8-9%, a seconda degli anni dalla diagnosi, delle condizioni cliniche, della presenza di complicanze ..., che consentono la flessibilità necessaria alla sicurezza del paziente. Questi target non "forzano" a intensificare le terapie, con l'aggiunta di nuovi farmaci di efficacia sconosciuta su esiti *patient oriented*, oltre che di sicurezza ignota a medio-lungo termine (per non parlare dei prezzi elevatissimi, che spiegano la forte spinta del mercato al loro impiego).

- *AMD-SID, edizione 2011 per la Medicina Generale italiana. Standard italiani di cura per il diabete mellito di tipo 2*

- *Aron CD et al. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. Updated August 2010*

- *Bobbio M. Il malato immaginato. I rischi di una medicina senza limiti. Ed. Einaudi, 2010*

- *Boussageon R et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of RCTs. BMJ 2011; 343:*

- *Currie CJ et al. Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010; 375:481*

- *Hemmingsen B et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of RCTs. BMJ 2011; 343:*

- *Kansagara D et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a Systematic Review. Ann Intern Med. 2011;154:268*

- *Pontiroli AE et al. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes. Diabetes, Obes Metab 2011; 13:1008*

- *Qaseem A et al. Use of Intensive Insulin Therapy for the Management of Glycemic Control in Hospitalized Patients: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011; 154:260*

- *Schramm TK et al. Mortality and CV risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011; doi: 10.1093/eurheartj/ehr077*

- *Therapeutics Initiative. Glycemic Targets in Type 2 Diabetes. Therapeutics Letter 68, Jan-Feb 2008*

- *Turnbull FM et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52:2288*

- *Yau CK et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 2012; 60:1215*

- *Whitmer RA et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009; 301:1565, JAMA 2009; 301:1565*

Osservazione conclusiva

Alla luce delle conoscenze sopra richiamate (se ve ne fossero di nuove tali da stravolgerle, preghiamo di segnalarle, e volentieri le esamineremo), il punto **1** della nota AMD-SID propone target non *evidence based* ed eccessivamente aggressivi, con possibili rischi per la salute e forti costi addizionali, che – allo stato delle conoscenze - non sembrano giustificati.

9. Il documento fa riferimento a valutazioni di costo-efficacia. Non siamo a conoscenza di valutazioni sui costi diretti relativi alle terapie incretiniche e ai farmaci alternativi effettuate in Italia. In particolare, sarebbe interessante conoscere quale è l'effetto dell'uso delle sulfoniluree e dell'insulina, in alternativa alle incretine, sul costo per l'automonitoraggio della glicemia, sugli interventi sanitari per ipoglicemia e sui ricoveri (per ipoglicemia o per altri motivi). Esistono dati italiani che dimostrano l'elevato costo dei ricoveri per ipoglicemia, circa 3000 Euro per paziente ricoverato (Diabetes 2013, 62S1:A332) e nella sola Puglia 5,58 per 1000 persone-anno, di cui il 49% in terapia solo orale (evidentemente non incretinica) si ricoverano per ipoglicemia (Diabetes 2013, 62S1:A589). Sarebbe paradossale se, per favorire l'uso di farmaci meno costosi, si determinasse, oltre ad un peggioramento della qualità della cura, anche un aumento della spesa sanitaria complessiva.

Commenti

- Per l'**automonitoraggio della glicemia**, il pPDTA collaborativo sopra citato nel Commento al punto **1**. afferma in Sintesi:

l'automonitoraggio (A.) è molto diffuso nella pratica tra diabetici di tipo 2 che non fanno uso di insulina, perciò il p-PDTA ha accettato un compromesso con i **risultati della ricerca**. L'insieme di tali risultati (All. 4), per quanto non conclusivi, **dovrebbe portare a una sospensione nel rimborso a carico del SSN di una tecnologia con rendimenti bassi e incerti, costi finanziari e di tempo di medici e pazienti molto alti e un alto costo-opportunità**. Infatti, se medici, infermieri e pazienti dedicano tempo ed energie all'A. non possono dedicarli ad altri interventi di provata efficacia [ad es. per un counseling dietetico più intensivo, persuasivo ed *evidence based*, per prescrivere e monitorare l'effettuazione di esercizio fisico, per attuare programmi strutturati di disassuefazione dal fumo ...] e il SSN non può usare in altro modo le ingenti risorse finanziarie oggi impiegate per l'A.

Il citato compromesso si traduce in *"25 strisce al mese se assume sulfoniluree o altri farmaci orali che inducono ipoglicemia (e 25 al trimestre con farmaci innovativi che non danno ipoglicemie). I pazienti andrebbero però onestamente informati di ciò che ad oggi è provato su possibili benefici, limiti, effetti avversi dell'A., anche considerando l'offerta di possibili alternative."*

[per la documentazione sulla carenza di prove di efficacia dell'A. si rimanda all'All. 4 al citato p-PDTA ASL di Milano-AA.OO./IRCCS-Medicina Generale di Milano]

- Per i **"ricoveri per ipoglicemia o per altri motivi"**, tre considerazioni.

a) non è chiaro se i ricoveri totali sarebbero meno con le gliptine. Nel più grande RCT post-marketing, SAVOR TIMI 53 (*New Engl J Med* 2013), l'insieme di ricoveri per scompenso cardiaco, rivascolarizzazioni e angina instabile è stato numericamente maggiore con saxagliptin rispetto al gruppo di controllo, e così è stato per i ricoveri per ipoglicemia (nonostante un uso identico di sulfoniluree nei due bracci, e un uso lievemente superiore di insulina nel gruppo di controllo – *ibidem*, *Supplementary Appendix, Table S1*).

b) i costi dei ricoveri per ipoglicemia sono calcolati in modo improprio. Infatti i costi ospedalieri reali sono attribuibili nell'ordine: al personale (circa il 50%), ai costi comuni della struttura che comprendono ammortamenti, pulizie, guardaroba, cucine, calore, servizi

amministrativi e tecnici (circa il 30%), e infine ai costi di farmaci e dispositivi medici, peraltro concentrati sui casi più complessi e impegnativi. La maggior parte dei costi è dunque attribuibile a spese che risentono solo in minima parte delle piccole variazioni del numero di pazienti giornalmente presenti nella struttura. Oltretutto, date le vigenti modalità di finanziamento degli ospedali, è probabile che l'eventuale mancato ricovero per una certa patologia sia semplicemente sostituito da un altro caso, senza alcun effettivo risparmio per il SSN.

Pertanto **solo in astratto ogni "ricovero per ipoglicemia in meno comporterebbe per un'Azienda Ospedaliera un risparmio di 3.000 €". In concreto, quasi tutta questa somma l'AO la dovrà consumare comunque**, anche *senza* quei ricoveri. Ciò non vale, **invece, per farmaci e dispositivi**, dove **il risparmio finanziario eventualmente generato si traduce davvero in corrispondente costo cessante** per il SSN.

c) per ridurre le ipoglicemie, obiettivo comunque importante, la strada maestra allo stato delle conoscenze non sembra quella di convertirsi a farmaci innovativi che devono ancora dimostrare di fare davvero meglio del placebo sugli esiti di salute, ma piuttosto di:

- sfruttare maggiormente il potenziale di modifiche competenti di dieta e stile di vita
- sfruttare a fondo il potenziale di metformina, fino alla dose di 2 g/die se tollerata
- scegliere una sulfonilurea meno propensa a dare ipoglicemie (gliclazide) o repaglinide, in caso di ipoglicemie postprandiali tardive o insufficienza renale
- puntare a target meno "ambiziosi" ma con maggiori prove di salvaguardare obiettivi di salute più fondamentali
- ridurre di conseguenza le dosi impiegate dei farmaci di seconda linea.

10) (...) inoltre, le terapie incretiniche rappresentano attualmente l'unico strumento farmacologico a disposizione del medico per contenere o ridurre l'aumento di peso associato alla terapia insulinica. (...)

Commenti

Fortunatamente, oltre a metformina, ci sono strumenti non farmacologici, anche validissimi per la salute del paziente con diabete. Ci limitiamo a citare **la promozione competente di una dieta mediterranea correttamente impostata**, basata in prevalenza su cibi vegetali, o **meglio ancora, ai fini del controllo del peso, un corretto modello alimentare vegano**.

Purtroppo il Position Statement dell'American Diabetes Association/ADA (Evert AB, 2013) si limita a dire: *"Six vegetarian and low-fat vegan studies (36,93,101–103,131) in individuals with type 2 diabetes were reviewed. Studies ranged in duration from 12 to 74 weeks, and the diets did not consistently improve glycemic control or CVD risk factors except when energy intake was restricted and weight was lost (n.d.r.: come vedremo, l'affermazione **non** corrisponde ai dati negli studi da loro stessi citati). Diets often did result in weight loss (36,101–103,131). More research on vegan and vegetarian diets is needed to assess diet quality given studies often focus more on what is not consumed than what is consumed"*.

In realtà un **modello alimentare vegano** (anche solo limitandosi alle sei ricerche di confronto citate dall'ADA, di cui si invita a leggere i lavori originali, comunque riassunti e commentati nell'[Appendice](#)) **si è dimostrato complessivamente in grado di ridurre il peso e ottenere coerenti risultati nel controllo del diabete più di quanto hanno fatto le classiche diete per diabetici**. Diete vegane hanno anche dimostrato di essere ben **accette** a pazienti di questo tipo (Bujnovski 2011, Barnard 2009 e relativa bibliografia), in genere piuttosto motivati a cambiare modello alimentare, e lieti di poter soddisfare

l'appetito con cibi vegetali integri, cui **non** siano **imposte le restrizioni quantitative necessarie con altri regimi dietetici**.

Per altro l'associazione progressiva dei consumi proteici con l'aumento di peso nel tempo è ben documentata in grandi studi prospettici di popolazione (es. *Verghnaud 2013*, per le popolazioni europee).

Con questo non si vuole dire che una dieta vegana abbia ormai dimostrato di essere *la più vantaggiosa per la salute*. Ma, dato che i meriti attribuiti alle incretine sembrano ad oggi essere i benefici in termini di peso corporeo e riduzione di Hb glicata (con costi molto elevati rispetto ad alternative farmacologiche), si afferma con forza che **benefici in termini di peso ed Hb glicata, oltre a una moderata riduzione della necessità di farmaci antidiabetici, sono forniti anche da una dieta vegana** (come si può verificare dall'Appendice, che si limita agli studi citati dalla revisione ADA).

- ♦ Barnard ND et al. *A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2006; 29:1777
- ♦ Barnard ND et al. *A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-VK clinical trial*. Am J Clin Nutr 2009;89:1588S
- ♦ Barnard ND et al. *A low-fat vegan diet elicits greater macronutrient changes, but is comparable in adherence and acceptability, compared with a more conventional diabetes diet among individuals with type 2 diabetes*. J Am Diet Assoc 2009;109:263
- ♦ Bradbury KE et al. *Serum concentrations of cholesterol, apolipoprotein A-I and apolipoprotein B in a total 1694 meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans*. Eur J Clin Nutr 2013. doi:10.1038/ejcn.2013248
- ♦ Bujnovski D et al. *Longitudinal association between animal and vegetable protein intake and obesity among adult males in the United States: the Chicago Western Electric Study*. J Am Diet Assoc 2011;111:1150
- ♦ Chauveau P et al. *Il consumo di proteine nell'insufficienza renale cronica rivisitato*. G Ital Nefrol 2013;30:1
- ♦ Chauveau P et al. *Vegetarianism: advantages and drawbacks in patients with chronic kidney diseases*. Journal of Renal Nutrition 2013;23:399
- ♦ Evert C et al. *Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes*. ADA Position Statement. Diabetes Care 2013; 36: 3821
- ♦ Kahleova H et al. *Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with type 2 diabetes*. Diabet Med 2011;28:549
- ♦ Leenders M et al. *Fruit and vegetable and mortality. European prospective investigation into cancer and nutrition*. Am J Epidemiol 2013;178:590
- ♦ Nicholson AS et al. *Toward improved management of NIDDM: a randomized, controlled pilot intervention using a lowfat, vegetarian diet*. Preventive Medicine 1999;29:87
- ♦ Orlich MJ et al. *Vegetarian dietary patterns and mortality in Adventist health study 2*. JAMA Intern Med 2013. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6473
- ♦ Rizzo NS et al. *Nutrient profiles of vegetarian and non vegetarian dietary patterns*. J Acad Nutr Diet 2013. doi:10.1016/j.jand.2013.06.349

- ♦ Smith CF et al. *Vegetarian and weight-loss diets among young adults*. Obesity Research 2000;8:123
- ♦ Spencer EA et al. *Diet and body mass index in 38 000 EPIC-Oxford meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans*. Int J Obesity 2003;27:728
- ♦ Tonstad S et al. *Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes*. Diabetes Care 2009;32:791
- ♦ Turner-McGrievy GM et al. *A two-year randomized weight loss trial comparing a vegan diet to a more moderate low-fat diet*. Obesity 2007;15:2276
- ♦ Turner-McGrievy GM et al. *Changes in nutrient intake and dietary quality among participants with type 2 diabetes following a low-fat vegan diet or a conventional diabetes diet for 22 weeks*. J Am Diet Assoc 2008; 108:1636
- ♦ Turner-McGrievy GM et al. *Effects of a low-fat vegan diet and a step II diet on macro-micro nutrient intakes in overweight post menopausal women*. Nutrition 2004;20:738
- ♦ Vergnaud AC et al. *Macronutrient composition of the diet and prospective weight change in participant of the EPIC-PANACEA Study*. PLOS ONE 2013;8:e57300

12. Più in generale, l'obbligo di prescrizione attraverso Piani Terapeutici on-line sempre più complicati, (...) concreta probabilità che si tollereranno valori glicemici più alti del normale o che aumenti la prescrizione di farmaci gravati da maggiori effetti collaterali e con costi complessivi analoghi (intensificazione dell'automonitoraggio glicemico, cadenza più elevata di visite di controllo, maggior rischio di ricovero per ipoglicemie, ecc.).

Commenti

La normalità dei valori glicemici non va stabilita in astratto, o riferita pregiudizialmente a parametri *disease oriented*, bensì con riferimento ad esiti *patient oriented*. Nel dubbio di cosa preferisca il paziente, si può lasciare a lui la scelta, mostrando i risultati delle due metanalisi esposti a commento del punto **1**, e verificando se l'interessato preferisce avere qualche garanzia in più su microalbuminuria e retinopatia (ma ad oggi senza maggiori rischi di cecità) oppure gli sembra più rilevante la maggior probabilità di restare vivo. Ci sembra una grossa forzatura ipotizzare che farmaci più consolidati (che costano 10-40 volte meno delle gliptine e 20-100 volte meno di exenatide e liraglutide) abbiano "costi complessivi" analoghi, come emerge dal documento AMD-SID. Perché con target di Hb glicata più ragionevoli e dosi mediamente inferiori l'automonitoraggio si potrebbe ridurre al minimo (o in molti casi evitare) anche con gliclazide e repaglinide, e i ricoveri per ipoglicemie si ridurrebbero marcatamente.

(...) Occorre poi ricordare che esistono dubbi crescenti sulla sicurezza sul piano cardiovascolare delle sulfoniluree. Una recente review della Cochrane Collaboration (Cochrane Database Syst Rev 4:CD009008, 2013) ha concluso che non ci sono dati di sicurezza sufficienti per raccomandare la prescrizione di sulfoniluree. È quindi presumibile che le forti limitazioni sulla prescrizione di incretine possano generare un incremento marcato di prescrizione di insulina, più che di sulfoniluree, con effetti sui costi opposti a quelli auspicati. (...)

Commenti

Non abbiamo alcuna passione per le sulfoniluree. E **neppure la gliclazide** (che sembra più sicura di altre dal punto di vista cardiovascolare e del rischio di ipoglicemie) **può**

evitare seri problemi di sicurezza se utilizzata a dosi eccessive / per raggiungere per forza target prossimi o inferiori al 7% di glicata, come purtroppo invece sembra accadere in molte *practice* del Regno Unito, non meno che nel nostro Paese.

Certo però non possiamo lasciar correre, se metanalisi metodologicamente impresentabili come quella di *Phung (2013)* sostengono che le sulfoniluree aumenterebbero i rischi cardiovascolari rispetto alle alternative, mentre, una volta corretti i suoi numerosi errori di metodo, la sua conclusione è del tutto smentita (*Battaggia 2014*). E non lo faremo con altre metanalisi con altri problemi metodologici, che accreditano benefici significativi che non risultano tali (*Battaggia 2014, in press*).

Il problema con **le alternative**, anche prescindendo da costi e perdite di costo-opportunità, è che **devono ancora davvero dimostrare di essere più efficaci del placebo nel tutelare la salute** (*Font 2014*). Infatti, negli studi post-marketing, i risultati del grande RCT SAVOR TIMI 53 (*Scirica 2013*), con 16.500 pazienti seguiti per 2,1 anni, sono stati deludenti. L'Hb glicata si è significativamente ridotta dello 0,2-0,3% rispetto al placebo, ma tra gli esiti di sicurezza le **ipoglicemie totali** e **quelle gravi** sono **significativamente aumentate**, come pure le **anormalità renali**.

Per il resto i risultati sono sostanzialmente negativi:

Esito clinici prespecificati	Saxagliptin	Placebo	HR
Esito primario CV	7,3%	7,2%	1,00
Ma esito primario in analisi "modified intention to treat"	6,8%	6,4%	1,03
Esito maggiore secondario	12,8%	12,4%	1,02
ricoveri per scompenso cardiaco	3,5%	2,8%	1,27 significat.
infarto cardiaco	3,2%	3,4%	0,95
ictus ischemico	1,9%	1,7%	1,11
Raddoppio creatinina (o >6 mg/dl), dialisi o trapianto	2,2%	2,0%	1,08
Ricoveri x ipoglicemia	0,6%	0,5%	1,22
Morte CV	3,2%	2,9%	1,03
Morte da ogni causa	4,9%	4,2%	1,11

I casi di pancreatite acuta o cronica e di cancro pancreatico non hanno mostrato differenze significative, mentre tra i rari casi di angioedema 8 si sono verificati con saxagliptin, solo 1 con placebo (differenza statisticamente significativa).

Le conclusioni degli autori sono: "saxagliptin migliora il controllo glicemico, ma servono altri approcci per ridurre il rischio CV nei diabetici".

L'**assenza di benefici di interesse** per il paziente, il **maggior rischio di scompenso cardiaco**, **di alterazioni renali**, **ipoglicemie**, e la **manca di dati di sicurezza a lungo termine** si confrontano con un costo di € 807 all'anno per paziente.

Il più piccolo studio VIVID, finora non pubblicato (*O'Riordan 2013*) ha randomizzato diabetici con **insufficienza cardiaca** e valori medi di HbA1c di 7,8% a ricevere vildagliptin 50 mg/12 ore o placebo. I pazienti già trattati con una sulfonilurea ricevevano invece una dose di vildagliptin inferiore (50 mg/die).

La mortalità cardiovascolare è stata di 5,5% con vildagliptin vs 3,2% con placebo. La mortalità totale 8,6% nel gruppo vildagliptin vs 3,2% nel gruppo placebo.

- ♦ Battaggia A et al. Sulfoniluree e rischio cardiovascolare. Rivalutazione critica di una metanalisi. *InfoFarma* 2014; 1:10
- ♦ Battaggia A et al. Efficacia degli inibitori della DPP4 nella prevenzione di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2: valutazione critica di una metanalisi. *InfoFarma* 2014 (in press)
- ♦ Font M et al. Sicurezza cardiovascolare dei nuovi antidiabetici. Le incretine peggiorano lo scompenso cardiaco nel diabete? *InfoFarma* 2014; 1:15
- ♦ O'Riordan M. Vildagliptin in HF Patients With Diabetes Meets Echo End Point, but Questions Remain. *Medscape*. May 28, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/804836>
- ♦ Phung OJ et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2013 DOI: 10.1111/dme.12232. (accesso del 10.12.2013)
- ♦ Scirica BM. et al for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317

Conclusione. I problemi di costo rendono le incretine comunque difficilmente sostenibili, ma sarebbe razionale discuterne solo dopo che le ulteriori ricerche randomizzate in corso (non bastano studi osservazionali, esposti a multipli confondimenti) ne avessero dimostrato in modo convincente l'efficacia rispetto al placebo e ai migliori farmaci di seconda linea su **esiti di salute**. Non basta infatti il dato di laboratorio: anche molti farmaci ritirati dal commercio erano in grado di abbassare l'Hb glicata, basti ricordare il triste esempio del benfluorex (*Giustetto 2011*), che riduceva la glicata dell'1% circa, ritirato in tutta Europa anni dopo l'accertamento dei rischi di valvulopatie.

- ♦ Giustetto G et al. Il benfluorex, una storia ignobile. *Dialogo sui farmaci* 2011; 3:115.

Appendice

[ADA Position Statement 2013, ref. 36] Barnard 2006 (RCT 22 sett., 99 pazienti)

	Dieta vegana (senza restrizioni caloriche)	Dieta ADA	
Aderenza	67%	44%	p = 0,019
Riduzione farmaci antidiabetici	43%	26%	
Riduzione di Hb glicata	0,96%	0,56%	p = 0,089
“ “ “ in chi è rimasto aderente e non ha cambiato farmaci	-1,23%	-0,38%	p = 0,007
Albuminuria (mg/24 h)	-15,9	-10,9	p = 0,013
Peso (kg)	- 5,8	- 4,3	p = 0,066
“ (kg) in chi non ha cambiato farmaci	- 6,5	- 3	p <0,0001
PAS (mm Hg)	- 3,8	- 3,6	
Colesterolo LDL (mg/dl)	-16,4	-15,4%	
“ in chi non ha cambiato farmaci ipolip.	-22,6	-10,7	p = 0,02
Trigliceridi (mg/dl)	-28,5	-25,1	
“ in chi non ha cambiato farmaci ipolip.	-22,2	-22,8	
Craving per cibi grassi	ridotto	invariato	

[ADA Position Statement 2013, ref. 93] Turner-McGrievy 2008 (RCT 22 sett., 99 pazienti)

	Dieta vegana (senza	Dieta ipolipid.	
--	---------------------	-----------------	--

	restrizioni caloriche)	Convenzionale	
Peso (kg)	- 6,5	- 3,1	P<0,01
Alternate Healthy Eating Index score (obiettivo primario)	da 31,6 a 54,1 Δ +22,5 (p<0.001)	da 35,1 a 34,2 Δ -0,9 (invariato)	

- [ADA Position Statement 2013, ref. 101] Nicholson 1999 (RCT pilota, 12 sett., 11 pazienti)

	Dieta vegana	Dieta ADA	
Peso (kg)	-7,2	- 3,8	P<0,005
Glicemia a digiuno	-28%	-12%	P<0,05
Riduzione di Hb glicata	-1,4%	-1%	
Albuminuria (mg/24 h)	-280	+86	
Farmaci orali (6 in gruppo vegani, 4 in controllo)	1 sospeso, 3 ridotti	Nessuna riduzione	
Insulina (2 in gruppo vegani, no controlli)	2 riduzioni		
Antipertensivi (5 in gruppo vegani, 4 in convenzionale)	2 cessazioni	Tutti han continua-to antipertensivi	

[ADA Position Statement 2013, ref. 102] Tonstad 2009 (Adventist Health Study-2, su 22.434 uomini e 38.469 donne)

BMI medio:

♦ vegani	23,6 kg/m ²
♦ latte-ovo-vegetariani	25,7
♦ pesco-vegetariani	26,3
♦ semi-vegetariani	27,3
♦ non vegetariani	28,8

Rischio di diabete dopo correzioni multiple:

- non vegetariani 1 (riferimento)
- semi-vegetariani OR 0,76 95% CI 0,65-0,90
- pesco-vegetariani OR 0,70 95% CI 0,61-0,80
- latte-ovo-vegetariani OR 0,54 95% CI 0,49-0,60
- vegani OR **0,51** 95% CI 0,40-0,66

[ADA Position Statement 2013, ref. 103] Kahleova 2011 (RCT 24 sett., 74 pazienti)

	Dieta vegetariana	Dieta convenzionale per diabetici	
Completamento 24 settimane	84%	84%	
Aderenza alta	55%	32%	
“ bassa	22,5%	29%	
Aderenza alla dieta assegnata dopo esercizio fisico	più facile	più difficile	
Riduzione di farmaci antidiabetici	43%	5%	
Riduzione di Hb glicata	- 0,65%	-0,21%	p=0,002 / ns

Sensibilità insulinica	+30%	+20%	p=0,004
Peso (kg)	- 6,2	- 3,2	p=0,001
Circonferenza vita (cm)	-6,4	-5,3	p=0,001
Riduzione grasso viscerale e sottocute	maggiore (p=0,007)	minore (p=0,02)	
Adiponectina plasmatica	aumentata (p=0,02)	non significat.	
Leptina plasmatica	diminuita (p=0,02)	non significat.	
Colesterolo LDL	-8%	invariato	p=0,05
Miglioramento qualità di vita	maggiore	minore	p=0,01
Marker di stress ossidativo	migliorati di più	migliorati meno	

[ADA Position Statement 2013, ref. 131] Barnard 2009 (RCT 74 sett., 99 pazienti)

	Dieta vegana	Dieta ADA	
Aderenza a 74 sett.	51%	48%	
Cambiamenti di Hb glicata	-0,34%	-0,14%	
“ “ “ “ prima di aver cambiato farmaci antidiabetici	-0,40%	+0,01%	p = 0,03
Cambiamenti di Hb glicata in chi non ha cambiato farmaci antidiabetici	-0,82%	-0,21	
Riduzione di farmaci antidiabetici	35%	20%	
Aumento di farmaci antidiabetici	14%	24%	
Peso (kg)	- 4,4	- 3	
“ (kg) in chi non ha cambiato farmaci	- 6,5	- 3	p <0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	-13,5%	-3,4%	p = 0,03