

Pillole di buona pratica clinica

Quesito Una revisione Cochrane ha aggiornato i confronti tra obiettivi aggressivi o convenzionali di Hb glicata nel diabete tipo 2. Gli obiettivi più aggressivi e costosi, danno almeno vantaggi in salute e qualità di vita?

Fonte (F). Hemmingsen B. Targeting intensive glycaemic control vs conventional for type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Nov 11;11:CD008143.

Premessa. Nel 1998 è stato pubblicato il RCT UKPDS¹, in cui diabetici di nuova diagnosi sono stati trattati con un target di Hb glicata (d'ora in poi "glicata") <7%, con sulfoniluree o insulina (glicata media raggiunta: 7%), o, se obesi, metformina (media raggiunta 7,4%). I primi hanno avuto benefici significativi solo sulle complicanze microvascolari (soprattutto per riduzione di fotocoagulazioni retiniche²), mentre il gruppo **metformina** ha ridotto in modo significativo sia **infarti (-39%)**, che **mortalità totale (-36%)**.

Dopo 10 anni³ il gruppo che aveva ricevuto metformina ha conservato i suoi vantaggi, e nel gruppo sulfoniluree-insulina sono emersi anche significativi vantaggi macrovascolari (infarto -15%, mortalità totale -13%). Da anni società scientifiche propongono **terapie aggressive (glicata per tutti <7%, e <6-6,5% in alcuni)** anche dopo tanti anni dalla diagnosi, rite-



Dott. Giulio Mariani, Resp. U.O. Diabetologia - A.O. S. Carlo - MI

Scheda 113/2014

Se le prove non confermano certe prassi, prendiamo atto.

nendo che un controllo stretto della glicata garantisca di per sé i risultati di interesse e sottovalutandone i rischi. Ciò almeno fino allo shock del RCT ACCORD⁴, in cui un target <6% (raggiunto 6,4%) in pazienti di media 62 anni, con diabete da 10, ha dato più morti di un target di 7-7,9% (raggiunto 7,5%). Ma la convinzione che un controllo stretto della glicata serva alla salute, sommato a interessi di mercato a far consumare più farmaci/sempre più costosi, hanno mantenuto l'ambizione di spingere la glicata a <6,5-7%. A costo di ignorare i responsi dei confronti tra diversi target glicemici.

La revisione sistematica più completa^F

La metanalisi^F, su 35.000 pazienti con diabete tipo 2, ha incluso i 28 RCT che hanno randomizzato soglie glicemiche diverse, con "terapie ipoglicemizzanti aggressive" e "convenzionali". Ha il massimo di qualità metodologica, e ha attuato un'analisi sequenziale, tecnica⁵ che permette di affermare se i risultati positivi o negativi dei vari confronti si possono considerare certi. Come tutte le revisioni *Cochrane* non ha sponsor commerciali, anche se gli autori dichiarano relazioni finanziarie con l'industria: condizione per altro comune negli studi su farmaci antidiabetici.

Risultati

I risultati principali di^F (Tabella 1) indicano che:

- target glicemici molto bassi **riducono del 12%** il rischio di **microangiopatia**. Gli autori però sono scettici: "riducono il rischio microvascolare **se ignoriamo i bias**. Ma solo 2 RCT su 28

Tab. 1	Esito	RR (IC 95%)	Significatività	Risultato dell'analisi sequenziale	Indicazioni operative
	Morte da ogni causa	1,00 (0,92-1,08)	Assente	Vero negativo (ma v. Commento)	Ulteriori ricerche darebbero sempre risultati negativi
	Morte cardiovascolare (CV)	1,06 (0,94-1,21)	Assente	Non si può escludere falso negativo	Ulteriori ricerche potrebbero cambiare i risultati (v. Commento)
	Esito composito macrovascolare	0,91 (0,82-1,02)	Assente	-	Non c'è analisi sequenziale
	Infarto non fatale	0,87 (0,77-0,98)	Presente	Non si può escludere falso positivo	Ulteriori ricerche potrebbero cambiare i risultati
	Ictus non fatale	0,99 (0,84-1,18)	Assente	-	Non c'è analisi sequenziale
	Scompenso cardiaco	0,99 (0,88-1,12)	Assente	-	Non c'è analisi sequenziale
	Esito composito microvascolare	0,88 (0,82-0,95)	Presente	Vero positivo (ma è segnalato un alto rischio di bias)	In teoria. Ma in pratica gli autori esprimono dubbi, per l' alto rischio di bias
	Eventi avversi gravi (SAE) totali	1,06 (1,02-1,10)	Presente	Vero positivo	Ulteriori ricerche darebbero gli stessi risultati
	Ipoglicemia grave	2,18 (1,53-3,11)	Presente	Vero positivo (l'unico con prove di alta qualità)	Ulteriori ricerche darebbero gli stessi risultati

Risposta No. Rispetto a obiettivi/terapie ipoglicemizzanti convenzionali, quelle aggressive riducono (forse) del 12% i rischi microvascolari, ma aumentano del 118% le ipoglicemie gravi (+54% le lievi) e del 6% gli eventi avversi gravi. La qualità di vita non migliora, la mortalità sembra aumentare.

Si ringrazia



Regione Lombardia

sono classificati 'a basso rischio di bias', possiamo perciò aver valutato RCT con alto rischio di sovrastimare i benefici e di sottostimare i danni" ^F.

- il vantaggio microvascolare è controbilanciato dal forte aumento (+118%) del rischio di **ipoglicemie gravi** (e +54% di **ipoglicemie lievi**) e dall'aumento (+6%) del rischio di **eventi avversi gravi** [qualcuno dirà che una retinopatia, con rischio di cecità, è molto grave, ma le microangiopatie includono anche foto-coagulazioni e semplici albuminurie. Da parte loro le ipoglicemie gravi, oltre a rischi per la vita, si associano a **declino cognitivo/demenze** e **cadute con fratture**]

- target più aggressivi non dimostrano alcun vantaggio (o **peggio**, v. Commento) su **mortalità generale** e **CV**, e su scompenso e ictus non fatali.

- i risultati sul rischio di infarto non fatale, e in genere sulle complicanze macrovascolari, non permettono conclusioni sui vantaggi di un approccio aggressivo: per assenza di significatività statistica e/o perché l'analisi sequenziale mostra che nuove ricerche potrebbero cambiarli

- la **qualità di vita non cambia**, ma vi sono **più interruzioni da effetti avversi** (+50%).

Commento. Varie revisioni sistematiche ^{6, 7} documentano costanti **esagerazioni dei risultati** a favore della terapia testata **quando gli esiti sono soggettivi** (quelli *oggettivi* sono meno inaffidabili, e la mortalità totale è meno prona a distorsioni); e in **presenza di difetti metodologici**, quando generazione della sequenza di randomizzazione, mascheramento dell'allocatione e presenza di doppio cieco sono inadeguati/non chiari. Tutto ciò in ^F **si conferma in modo clamoroso** se si stratificano gli esiti in presenza/assenza di ogni problema di metodo: i RCT con i problemi indicati "vedono" sempre risultati migliori, anche per esiti in apparenza indiscutibili, come mortalità totale e CV. Infine, numerose revisioni sistematiche ^{es. 8, 9} mostrano che la corrispondenza di risultati e conclusioni dei RCT alle "attese dello sponsor" è molto maggiore quando questo è privato for profit, anziché no profit o pubblico. Anche in ^F i RCT con sponsor commerciale "rilevano" che target più aggressivi tendono a proteggere dalla mortalità, mentre **nei RCT non finanziati dall'industria mortalità totale e CV sono significativamente maggiori con target più aggressivi**.

Ciò non appare chiaro a un primo esame delle tabelle sulla mortalità da tutte le cause e CV (Analisi 1.9. e 1.25.^F) stratificate per fonte di finanziamento. Ad es. la mortalità da tutte le cause (Tab. 1.9 di ^F) non mostra differenze tra trattamento aggressivo e standard nei RCT finanziati dall'industria (RR 1,00; IC 95% 0,94-1,07), come in quelli che non lo sono (RR 1,03; 0,81-1,32). Ma ciò deriva da un errore di collocazione del

Le verifiche possono riservare grosse sorprese.



Dott. Roberto Palmieri, MMG, Presidente SIFMed

Tab. 2 – Controllo glicemico aggressivo vs convenzionale. Mortalità stratificata in base a problemi nei RCT ^F

Criteri di qualità metodologica		Mortalità totale	Mortalità CV
Rischio stimato di bias	basso alto	+ 1% -28%	+ 8% -26%
Criteri diagnostici per diabete tipo 2	descritti non descritti	+ 1% -22%	+17% signif. -13%
Generazione sequenza di randomiz.	adeguata no / non chiara	= -26%	+ 7% -33%
Mascheramento dell'allocatione	adeguato no / non chiaro	= -26%	+ 7% -33%
Cecità	adeguata no / non chiara	= -36%	+ 7% -46%
Reporting bias	adeguato no / non chiaro	= -35%	+ 7% -36%
Durata	>2 anni ≤2 anni	+ 1% -22%	+ 6% -17%

RCT ACCORD⁴, posto tra quelli con sponsor commerciale, mentre è indiscutibilmente finanziato dalla Sanità pubblica (le industrie produttrici, come d'uso, si sono limitate a fornire gratis i farmaci utilizzati nella ricerca). Dopo aver ricollocato ACCORD, i risultati cambiano in modo sostanziale⁵:

i RCT con sponsor industriale rilevano una tendenza alla protezione dalla mortalità con target più aggressivi: RR 0,95 (0,88-1,02), mentre quelli **senza sponsor commerciali** rilevano un significativo **aumento di mortalità totale: RR 1,15** (1,02-1,31).

Per la **mortalità cardiovascolare**, ricollocando ACCORD, la dicotomia si ripete: i RCT finanziati dall'industria "vedono" con i target più aggressivi un risultato neutro: RR 1,01 (0,85-1,21), **i RCT senza sponsor commerciale** rilevano un significativo **aumento di mortalità: RR 1,23** (1,02-1,48).

Qual è una possibile spiegazione? La maggior parte degli autori dei RCT ha relazioni finanziarie con l'industria. Se a ciò si somma uno sponsor commerciale, la tendenza ad assecondare le sue aspettative diventa maggiore. Il caso esaminato mostra che **anche la mortalità** può essere soggetta a "variabilità interpretativa", e finire di fatto a **corrispondere alle aspettative di sponsor commerciali**. Se ciò vale persino per la mortalità totale, è plausibile che per esiti più opinabili le distorsioni siano maggiori: ciò conferma la **necessità di una ricerca e valutazione indipendente**.

A. Donzelli, SC EdAp – ASL MI **A. Battaglia, MMG – VR**

1. UKPDS Group. UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837.
2. McCormack J et al. Seeing what you want to see... *BMJ* 2000;320:1720.
3. Holman RR et al. 10-Year Follow-up ... *N Engl J Med* 2008;359:1577.
4. ACCORD writing group. Effects of Intensive ... *NEJM* 2008; 358:2545.
5. Battaglia A et al. Target aggressivi di glicata nel diabete 2. *InfoFarma* 2014;5.
6. Di Pietrantonj C. Conflict of interest ... *Epidemiol Prev* 2005;29:85.
7. Lundh A. Industry sponsorship and ... outcome. *Cochrane Syst Rev* 2012;12.
8. Wood L et al. Meta-epidemiological study. *BMJ* 2008;336:601.
9. Savovic J et al. *Ann Intern Med* 2012; 157:429.

