

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-

Scheda 113/2014



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

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
	Scopenso 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

Criteria di qualità metodologica		Mortalità totale	Mortalità CV
Rischio stimato di bias	basso alto	+ 1% -28%	+ 8% -26%
Criteria 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.



